

AOTTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 51 N°2 año 2021

ISSN: 2469-1119

SECCIÓN EVIDENCIAS

- 125** Sesgo de inmortalidad en estudios observacionales
Diego Pérez de Arenaza

REVISIONES

- 131** Novedades acerca de los trastornos motores del esófago tras la reciente clasificación de Chicago 4.0
Claudia Córdoba, Agustina Rodil, Daniel Cisternas
- 143** Dispepsia funcional y gastroparesia: ¿dos entidades superpuestas? De la fisiopatología a la terapéutica
María Mercedes Manresa, Paula Cecilia Carboné, Guillermina Diez

IMÁGENES DEL NÚMERO

- 163** Complicación posretrasplante hepático
Mariana Bello, Nebil Larrañaga, German Espil, Shigeru Kozima, Fabiana Prado
- 164** Hallazgo incidental postrauma abdominal
Diana Marcela Rodríguez De La Hoz, Margareth Mendoza Álvarez, María Eugenia Orozco, María De Vedía, Nicolás Roccatagliata, Ricardo Cobeñas, Nebil Larrañaga

MANUSCRITOS ORIGINALES

- 165** Perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un centro de alta complejidad del suroccidente colombiano
Carolina Aristizábal-Henao, Laura Torres-Canchala, Eliana Manzi, Verónica Botero-Osorio
- 173** Prevalencia de mucosa gástrica heterotópica cervical y su relación con síntomas de reflujo gastroesofágico. Estudio observacional
Natalia Marina Zeytuntsian, José Tawil, Ana Adet Caldelari, Álvaro Falzone, Patricio Sheridan, Gustavo Bello, Christian Sánchez, Luis Caro, Cecilio Cerisoli

- 181** Bajo riesgo de infección por COVID-19 en un centro de endoscopia gastrointestinal ambulatoria en la Argentina
José Tawil, Josie Libertucci, Ana Adet Caldelari, Irene Banchemo, Sandra Canseco, Ricardo Figueredo, María García, Cristina Machado, Vanesa Del Arbol, Christian Sánchez, Elena F Verdu, Cecilio Cerisoli, Luis Caro

- 189** Los criterios de Rosemont en ultrasonografía endoscópica: ¿son predictores de insuficiencia pancreática exocrina?
Marianela Arramón, Agustina Redondo, Pablo Cura, Fernando Baldoni, Ana Brizio, Cecilia Loudet, Francisco Tufareo Ventura

- 196** Comparación entre los criterios diagnósticos del síndrome de intestino irritable en una población latinoamericana. Estudio descriptivo de un hospital de atención terciaria
Tatiana Noemí Uehara, Harumi Hashimoto, Federico Bazán, Adriana Tévez, Gladys Bravo, Sara Schaab, Juan Antonio Sordá

CASOS CLÍNICOS

- 203** Un caso raro de púrpura trombocitopénica trombótica causada por pancreatitis aguda
Emir Gemcioglu, Mehmet Kayaalp, Merve Caglayan, Ahmet Ceylan, Mehmet Sezgin Pepeler
- 207** Adenocarcinoma duodenal en un paciente con dermatitis herpetiforme. Reporte de un caso
Martín Oricchio, Yéssica Pontet, Andrés Taullard, Carolina Olano
- 213** Resección endoscópica bajo visión coledocoscópica de pólipo biliar. Reporte de un caso
Anibal Soler, Gonzalo Palmili, Eduardo Cassone, Anibal Silva
- 217** Hepatitis aguda por virus E con características de autoinmunidad. Reporte de un caso
María Laura Garrido, María Laura Reyes Toso, Sebastián Raffa, Valeria Inés Descalzi
- 223** Paniculitis en pancreatitis aguda. Reporte de un caso y revisión de la literatura
Rómulo Vargas, Alan Ovalle Hernández, Daniela Cáceres Escobar, Oscar Lucero Pantoja
- 228** Síndrome de Plummer-Vinson en un paciente con enfermedad celíaca. Reporte de un caso
Oscar Bedini, Ariel Naves, Patricia San Miguel, José Brunetti



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

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

COORDINADORES DE SECCIONES

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

Diana Evelin Person

María Nochteff Avendaño

PUBLICIDAD

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

SEGUINOS EN NUESTRAS REDES SOCIALES



/actagastro



/ACTA_Gastro



/actagastro



COMISIÓN DIRECTIVA SAGE - PERÍODO 2021

PRESIDENTE
Fabio Nachman

VICEPRESIDENTE
Alfredo Currás

SECRETARIA
Dolores Matoso

PROSECRETARIA
Josefina Etchevers

TESORERA
Maricel Bellicoso

PROTESORERO
Martín Toro

VOCALES TITULARES
Claudia Bestani
María Eugenia Oregui
Josefina Sobrero

VOCALES SUPLENTE
Gustavo Fabian Benito
Juan Manuel Marini
María Lucila Petrucci

**CONSULTOR
EXPRESIDENTE**
Edgardo Smecuol



COMISIÓN DIRECTIVA SGU - PERÍODO 2021-2022

PRESIDENTE
Virginia López

1º VICEPRESIDENTE
Ximena Rodríguez

2º VICEPRESIDENTE
Alberto Sanguinetti

SECRETARIA
Yéssica Pontet

TESORERO
Sergio Vázquez

SECRETARIA DE ACTAS
Inés Trucco

VOCALES
Ana Brito
Marie Howe

SUPLENTE PREFERENCIALES
Adriana Raggio
Viviana Nachmann
Laura Reyes

PROGRAMACIÓN NACIONAL
Susana Kohen

**PROGRAMACIÓN
INTERNACIONAL**
Carolina Olano

COMISIÓN FISCAL
Miembros titulares
Daniel Taullard
José Pedro Ibarгойen
Andrea Maucione
Suplentes preferenciales
Beatriz Iade
María Cristina Dacolli
Elena Trucco

REVISORES NACIONALES

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

REVISORES INTERNACIONALES

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

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 EVIDENCIAS	Sesgo de inmortalidad en estudios observacionales <i>Diego Pérez de Arenaza</i>	125
<hr/>		
REVISIONES	Novedades acerca de los trastornos motores del esófago tras la reciente clasificación de Chicago 4.0 <i>Claudia Córdoba, Agustina Rodil, Daniel Cisternas</i>	131
<hr/>		
	Dispepsia funcional y gastroparesia: ¿dos entidades superpuestas? De la fisiopatología a la terapéutica <i>María Mercedes Manresa, Paula Cecilia Carboné, Guillermina Diez</i>	143
<hr/>		
IMÁGENES DEL NÚMERO	Complicación posretrasplante hepático <i>Mariana Bello, Nebil Larrañaga, German Espil, Shigeru Kozima, Fabiana Prado</i>	163
<hr/>		
	Hallazgo incidental postrauma abdominal <i>Diana Marcela Rodríguez De La Hoz, Margareth Mendoza Álvarez, María Eugenia Orozco, María De Vedia, Nicolás Roccatagliata, Ricardo Cobeñas, Nebil Larrañaga</i>	164
<hr/>		
MANUSCRITOS ORIGINALES	Perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un centro de alta complejidad del suroccidente colombiano <i>Carolina Aristizábal-Henao, Laura Torres-Canchala, Eliana Manzi, Verónica Botero-Osorio</i>	165
<hr/>		
	Prevalencia de mucosa gástrica heterotópica cervical y su relación con síntomas de reflujo gastroesofágico. Estudio observacional <i>Natalia Marina Zeytunisian, José Tawil, Ana Adet Caldelari, Álvaro Falzone, Patricio Sheridan, Gustavo Bello, Christian Sánchez, Luis Caro, Cecilio Cerisoli</i>	173
<hr/>		
	Bajo riesgo de infección por COVID-19 en un centro de endoscopia gastrointestinal ambulatoria en la Argentina <i>José Tawil, Josie Libertucci, Ana Adet Caldelari, Irene Banchoero, Sandra Canseco, Ricardo Figueredo, María García, Cristina Machado, Vanesa Del Arbol, Christian Sánchez, Elena F Verdu, Cecilio Cerisoli, Luis Caro</i>	181
<hr/>		
	Los criterios de Rosemont en ultrasonografía endoscópica: ¿son predictores de insuficiencia pancreática exocrina? <i>Marianela Arramón, Agustina Redondo, Pablo Cura, Fernando Baldoni, Ana Brizio, Cecilia Loudet, Francisco Tufare</i>	189
<hr/>		
	Comparación entre los criterios diagnósticos del síndrome de intestino irritable en una población latinoamericana. Estudio descriptivo de un centro de atención terciaria <i>Tatiana Noemí Uehara, Harumi Hashimoto, Federico Bazán, Adriana Tévez, Gladys Bravo, Sara Schaab, Juan Antonio Sordá</i>	196



CASOS CLÍNICOS	Un caso raro de púrpura trombocitopénica trombótica causada por pancreatitis aguda <i>Emin Gemcioglu, Mehmet Kayaalp, Merve Caglayan, Ahmet Ceylan, Mehmet Sezgin Pepeler</i>	203
	Adenocarcinoma duodenal en un paciente con dermatitis herpetiforme. Reporte de un caso <i>Martín Oricchio, Yéssica Pontet, Andrés Taullard, Carolina Olano</i>	207
	Resección endoscópica bajo visión coledocoscópica de pólipo biliar. Reporte de un caso <i>Aníbal Soler, Gonzalo Palmili, Eduardo Cassone, Aníbal Silva</i>	213
	Hepatitis aguda por virus E con características de autoinmunidad. Reporte de un caso <i>María Laura Garrido, María Laura Reyes Toso, Sebastián Raffa, Valeria Inés Descalzi</i>	217
	Paniculitis en pancreatitis aguda. Reporte de un caso y revisión de la literatura <i>Rómulo Vargas, Alan Ovalle Hernández, Daniela Cáceres Escobar, Oscar Lucero Pantoja</i>	223
	Síndrome de Plummer-Vinson en un paciente con enfermedad celíaca. Reporte de un caso <i>Oscar Bedini, Ariel Naves, Patricia San Miguel, José Brunetti</i>	228
SOLUCIÓN DEL CASO	Complicación posretrasplante hepático <i>Mariana Bello, Nebil Larrañaga, German Espil, Shigeru Kozima, Fabiana Prado</i>	233
	Hallazgo incidental postrauma abdominal <i>Diana Marcela Rodríguez De La Hoz, Margareth Mendoza Álvarez, María Eugenia Orozco, María De Vedia, Nicolás Roccatagliata, Ricardo Cobeñas, Nebil Larrañaga</i>	234

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



EVIDENCE SECTION	Immortal Time Bias in Observational Studies <i>Diego Pérez de Arenaza</i>	128
<hr/>		
REVIEWS	Update on Esophageal Motility Disorders after the Recent Chicago Classification 4.0 <i>Claudia Córdoba, Agustina Rodil, Daniel Cisternas</i>	131
	Functional Dyspepsia and Gastroparesis: Two Overlapping Entities? From Pathophysiology to Therapeutics <i>María Mercedes Manresa, Paula Cecilia Carboné, Guillermina Diez</i>	143
<hr/>		
IMAGES OF THE NUMBER	Complication after Liver Replantation <i>Mariana Bello, Nebil Larrañaga, German Espil, Shigeru Kozima, Fabiana Prado</i>	163
	Incidental Finding after Abdominal Trauma <i>Diana Marcela Rodríguez De La Hoz, Margareth Mendoza Álvarez, María Eugenia Orozco, María De Vedia, Nicolás Roccatagliata, Ricardo Cobeñas, Nebil Larrañaga</i>	164
<hr/>		
ORIGINAL ARTICLES	Clinical Profile of Paediatric Patients with Autoimmune Hepatitis in a Tertiary Care Center in South-Western Colombia <i>Carolina Aristizábal-Henao, Laura Torres-Canchala, Eliana Manzi, Verónica Botero-Osorio</i>	165
	Prevalence of Cervical Heterotopic Gastric Mucosa and Its Relationship with Gastroesophageal Reflux Symptoms. An Observational Study <i>Natalia Marina Zeytuntsian, José Tawil, Ana Adet Caldelari, Álvaro Falzone, Patricio Sheridan, Gustavo Bello, Christian Sánchez, Luis Caro, Cecilio Cerisoli</i>	173
	Low Risk of COVID-19 Infection in an Ambulatory Gastrointestinal Endoscopy Center in Argentina <i>José Tawil, Josie Libertucci, Ana Adet Caldelari, Irene Banchemo, Sandra Canseco, Ricardo Figueredo, María García, Cristina Machado, Vanesa Del Arbol, Christian Sánchez, Elena F Verdu, Cecilio Cerisoli, Luis Caro</i>	181
	Rosemont Criteria in Endoscopic Ultrasound: Are They Predictors of Exocrine Pancreatic Insufficiency? <i>Marianela Arramón, Agustina Redondo, Pablo Cura, Fernando Baldoni, Ana Brizio, Cecilia Loudet, Francisco Tufare</i>	189
	Comparison of the Diagnostic Criteria for Irritable Bowel Syndrome in a Latin American Population. Descriptive Study from a Tertiary Care Center <i>Tatiana Noemí Uehara, Harumi Hashimoto, Federico Bazán, Adriana Tévez, Gladys Bravo, Sara Schaab, Juan Antonio Sordá</i>	196

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



CASE REPORTS	A Rare Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Caused by Acute Pancreatitis <i>Emin Gemcioglu, Mehmet Kayaalp, Merve Caglayan, Ahmet Ceylan, Mehmet Sezgin Pepeler</i>	203
	Duodenal Adenocarcinoma in a Patient with Dermatitis Herpetiformis. A Case Report <i>Martín Oricchio, Yéssica Pontet, Andrés Taullard, Carolina Olano</i>	207
	Endoscopic Resection under Choledochoscopic View of a Biliary Polyp. A Case Report <i>Aníbal Soler, Gonzalo Palmili, Eduardo Cassone, Aníbal Silva</i>	213
	Acute Hepatitis E Virus with Features of Autoimmunity. A Case Report <i>María Laura Garrido, María Laura Reyes Toso, Sebastián Raffá, Valeria Inés Descalzi</i>	217
	Panniculitis in Acute Pancreatitis. A Case Report and Literature Review <i>Rómulo Vargas, Alan Ovalle Hernández, Daniela Cáceres Escobar, Oscar Lucero Pantoja</i>	223
	Plummer-Vinson Syndrome in Patients with Celiac Disease. A Case Report <i>Oscar Bedini, Ariel Naves, Patricia San Miguel, José Brunetti</i>	228
CASE SOLUTION	Complication after Liver Replantation <i>Mariana Bello, Nebil Larrañaga, German Espil, Shigeru Kozima, Fabiana Prado</i>	233
	Incidental Finding after Abdominal Trauma <i>Diana Marcela Rodríguez De La Hoz, Margareth Mendoza Álvarez, María Eugenia Orozco, María De Vedia, Nicolás Roccatagliata, Ricardo Cobeñas, Nebil Larrañaga</i>	234

Sesgo de inmortalidad en estudios observacionales

Diego Pérez de Arenaza

Cardiólogo. Medico de Staff, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Coordinador: Rodolfo Pizarro

Máster en Efectividad Clínica. Jefe de Cardiología Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



Diego Pérez de Arenaza

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):125-127

Recibido: 13/05/2021 / Aceptado: 14/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/ajuj5684>

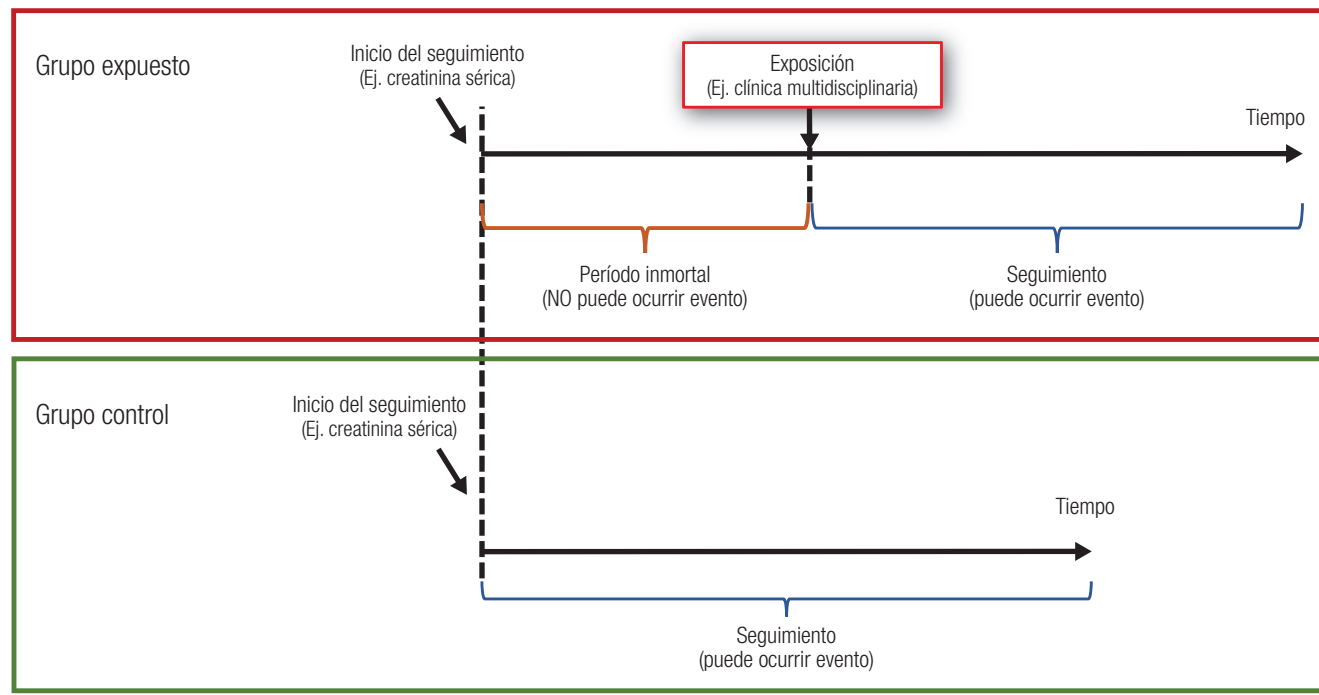
Los sesgos, en el diseño de los estudios observacionales, son una de las principales fuentes de asociación espuria, en adición a los errores del azar o los confundidores. El sesgo de inmortalidad es un tipo de sesgo que, en muchas ocasiones, ocurre de manera inadvertida para los investigadores. Este sesgo consiste en que existe un período, en la observación de los sujetos, en el que el evento o punto final del estudio no puede ocurrir. Esto es particularmente importante cuando comparamos la incidencia de un evento entre dos grupos: uno con una variable de exposición y otro sin la variable de exposición. El sesgo de inmortalidad ocurre, frecuentemente, cuando, en el grupo expuesto, existe un período de seguimiento entre el ingreso al estudio y la determinación de la variable de exposición, período en el que el evento o punto final, por definición, no ocurre. Esto da como resultado una incidencia menor del evento en el grupo expuesto en comparación con el grupo no expuesto (Figura 1). Esta diferencia de incidencia no es real, sino que está sesgada por el diseño del estudio, que ocasiona el sesgo de inmortalidad donde los sujetos están protegidos, por un tiempo, de de-

sarrollar el evento en el grupo expuesto. Esta situación se da cuando el ingreso a la cohorte ocurre antes de la determinación de la variable de exposición. De este modo, llamamos sesgo de inmortalidad, cuando existe un periodo de tiempo entre el ingreso a la cohorte y la determinación de la variable de exposición en el que no puede ocurrir el evento por definición.

Sharif SZ describe claramente, a partir de un artículo de Hemmelgarn y colaboradores, el sesgo de inmortalidad.^{1,2} En el artículo mencionado, los autores informan una reducción del 50% en el riesgo de mortalidad por todas las causas, para los pacientes que tenían enfermedad renal crónica y asistían a clínicas de atención multidisciplinaria en comparación con aquellos que habían recibido la atención habitual.² Las curvas de mortalidad divergen rápidamente entre el grupo que asistía a clínicas de atención multidisciplinaria comparado con el tratamiento estándar. No existe plausibilidad biológica en el hecho de que asistir a una clínica de atención multidisciplinaria resulte en una reducción inmediata y tan marcada de la mortalidad. La reducción en la mortalidad podría ocurrir con el tiempo (meses o años), en caso de que se acompañe a los pacientes evaluados en la clínica de atención multidisciplinaria de un tratamiento más completo, con intervenciones de eficacia probada y basadas en la evidencia y/o asociadas con una mayor adherencia a las intervenciones realizadas. La reducción inmediata observada solo se explica por el sesgo de inmortalidad. El estudio de Hemmelgarn consistió en una cohorte retrospectiva de 187 pacientes clínicos, expuestos a una clínica de atención multidisciplinaria, que se emparejaron con 187 pacientes de control clínico que no eran clínica de atención multidisciplinaria (atención estándar) para examinar la asociación entre clínica

Correspondencia: Diego Pérez de Arenaza
Correo electrónico: diego.perezdearenaza@hospitalitaliano.org.ar

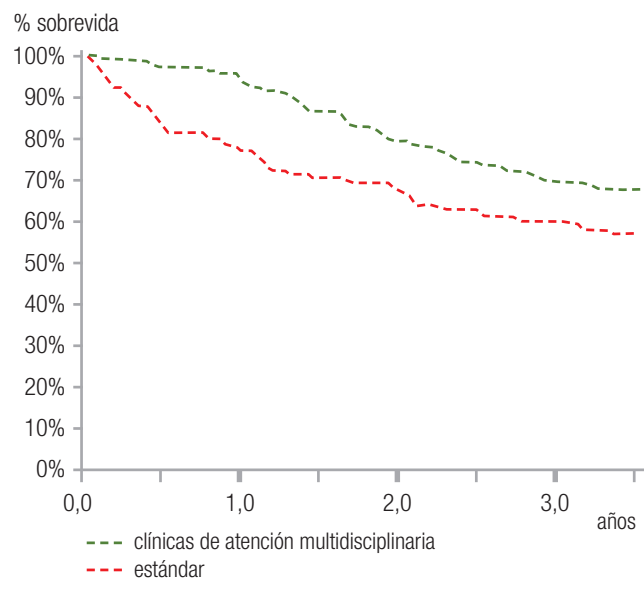
Figura 1. Gráfico de estudio de cohorte, en el que se grafican el grupo expuesto y el no expuesto. El período entre el ingreso al estudio y la determinación de la variable de exposición corresponde al período de inmortalidad (no puede ocurrir el evento).



de atención multidisciplinaria y supervivencia. Los sujetos de control se eligieron sobre la base de la propensión a emparejar, por lo que los individuos del grupo de control tenían una probabilidad similar de ser remitidos a una clínica de atención multidisciplinaria que los del grupo de clínicas de clínica de atención multidisciplinaria. Todos los pacientes debían tener una prueba de creatinina sérica para pacientes ambulatorios realizada entre el 1° de julio y el 31 de diciembre de 2001. Los pacientes, en el grupo de la clínica de atención multidisciplinaria, también debían haber asistido a una clínica de atención multidisciplinaria entre el 1° de julio de 2001 y el 31 de diciembre de 2002. Se usó un análisis de supervivencia de Cox, entre el grupo clínica de atención multidisciplinaria y el grupo estándar. El tiempo de supervivencia se midió a partir de la fecha de la prueba de creatinina sérica de cada paciente. En otras palabras, la fecha de la creatinina sérica de cada paciente representaba la fecha en que ingresaron a la cohorte, o el tiempo 0. Se siguió a los pacientes hasta el final de la evaluación (31 de diciembre de 2004) o hasta la muerte, lo que ocurriera primero. Se ilustró una diferencia en la supervivencia entre los dos grupos, mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (Figura 2). En este análisis, la censura se produjo solo al final de la evaluación; por lo tanto, las curvas representan esencialmente la proporción de pacientes que todavía estaban vivos, en cada momento, durante el seguimiento. Las curvas divergen de forma inmediata, lo que remarca el sesgo de inmortalidad.

Después del año y medio, las dos curvas tienen una pendiente similar. Gran parte del efecto beneficioso temprano observado puede deberse al sesgo de inmortalidad.

Figura 2. Curva de sobrevivida de Kaplan-Meier, modificada del artículo de Hemmelgarn BR, donde se compara la sobrevivida de los pacientes con insuficiencia renal que asistieron a la clínica de atención multidisciplinaria con el grupo de seguimiento estándar.²



Existen dos formas de prevenir o corregir el sesgo de inmortalidad. Una es en el momento del diseño del estudio, y consiste en el “matcheo” en la selección de los sujetos.³ Siguiendo con el ejemplo, se agrega un criterio extra en la selección de sujetos en el grupo control o estándar: deben estar vivos en el momento que se le seleccionan sujetos que participan en la clínica de atención multidisciplinaria. Es decir, la cohorte empieza a correr desde que entran los sujetos a la clínica de atención multidisciplinaria y no cuando se obtiene la muestra de creatinina sérica. La otra solución es, al momento del análisis, utilizar covariables dependientes del tiempo.⁴ Una covariable dependiente del tiempo es un predictor cuyo valor puede cambiar con el tiempo. Por ejemplo, un paciente de una clínica de atención multidisciplinaria se consideraría no expuesto desde la fecha de ingreso al estudio hasta que visite la clínica de atención multidisciplinaria y esté expuesto desde ese punto en adelante. Muchos paquetes de *software* estadístico pueden incorporar covariables dependientes del tiempo en el análisis de supervivencia.

Aviso de derechos de autor



© 2021 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo

los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Pérez de Arenaza D. Sesgo de inmortalidad en estudios observacionales. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(2):125-7. <https://doi.org/10.52787/ajuj5684>

Referencias

1. Shariff SZ, Cuerden MS, Jain AK, Garg AX. The Secret of Immortal Time Bias in Epidemiologic Studies. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:841-3.
2. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Walsh M, Cullerton BF. Association between multidisciplinary care and survival for elderly patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Neph*. 2007;18:993-9.
3. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*, Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1998: segunda edición.
4. Van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA. Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:672-82.

Immortal Time Bias in Observational Studies

Diego Pérez de Arenaza

Cardiologist. Staff Physician, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Coordinator: Rodolfo Pizarro

Master in Clinical Effectiveness. Head of Cardiology, Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



Diego Pérez de Arenaza

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):128-130

Received: 13/05/2021 / Accepted: 14/05/2021 / Published online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/ajuj5684>

Biases in the design of observational studies is one of the main sources of spurious association, in addition to chance errors or confounders. Immortal time bias is a type of bias that often occurs unnoticed by researchers. This bias consists in the fact that there is a period, in the observation of the subjects, in which the event or endpoint of the study cannot occur. This is particularly important when comparing the incidence of an event between two groups: one with an exposure variable and others without it. Immortal time bias often occurs when, in the exposed group, there is a follow-up period between study entry and the determination of the exposure variable, a period in which the event or endpoint does not occur, by definition, resulting in a lower incidence of the event in the exposed group compared to the unexposed group (Figure 1). This difference in incidence is not real, but is biased by the study design that causes the immor-

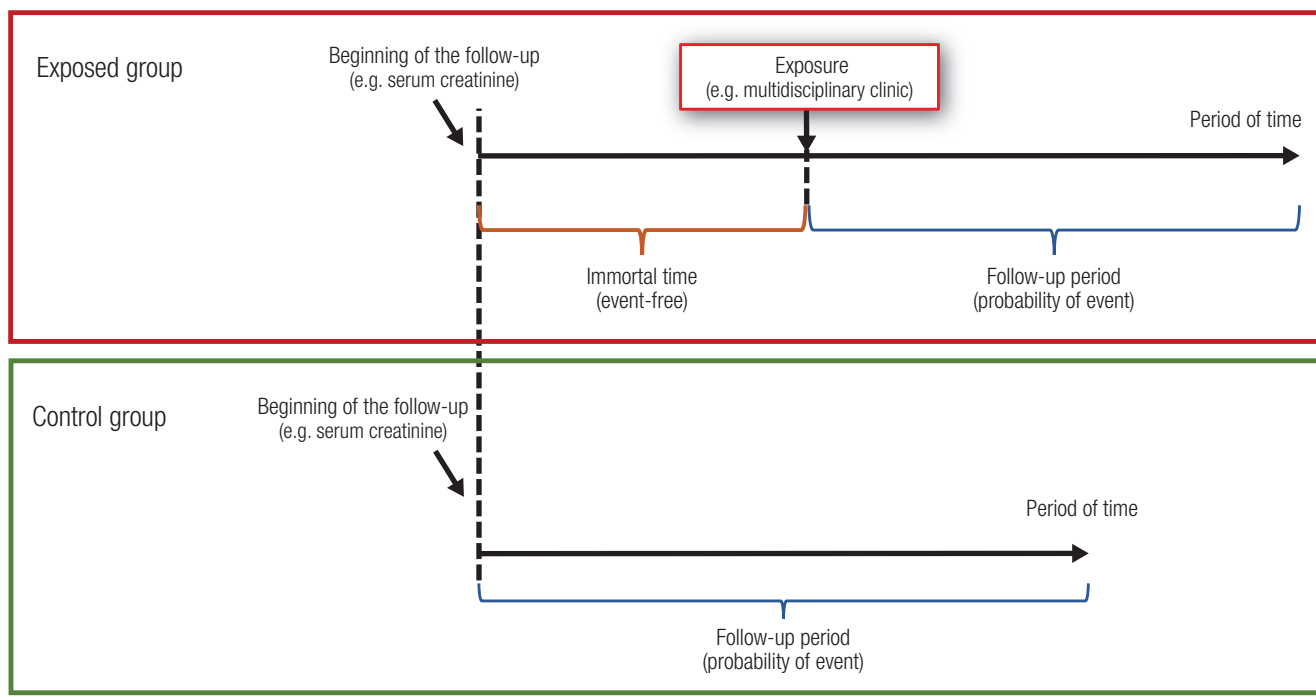
tal time bias, where subjects are protected for a period of time from developing the event in the exposed group. This situation occurs when cohort entry occurs before the determination of the exposure variable. Thus, we call immortality time bias, when there is a period of time between cohort entry and the determination of the exposure variable in which the event cannot occur by definition.

Sharif SZ clearly describes, from an article by Hemmelgarn *et al.*, the immortal time bias.^{1, 2} In the aforementioned article, the authors report a 50% reduction in the risk of all-cause mortality for patients who had chronic kidney disease and attended multidisciplinary care clinics compared to those who had received usual care.² Mortality curves diverge rapidly between the group attending multidisciplinary care clinics compared to standard treatment. There is no biological plausibility in the fact that attending a multidisciplinary care clinic will result in an immediate and marked reduction in mortality. The reduction in mortality could occur over time (months or years), if patients evaluated in the multidisciplinary care clinic are accompanied by a more complete treatment and more complete treatment, with evidence-based and proven efficacy and/or associated with a better adherence to the interventions performed. The immediate reduction observed can only be explained by the immortal time bias. The Hemmelgarn's study was to examine the association between multidisciplinary care clinic and survival. It consisted of a retrospective cohort of 187 clinical patients, who were exposed to a multidisciplinary care clinic, that were matched with 187 clinical control

Correspondence: Anibal Arias

Email: anibal.arias@hospitalitaliano.org.ar

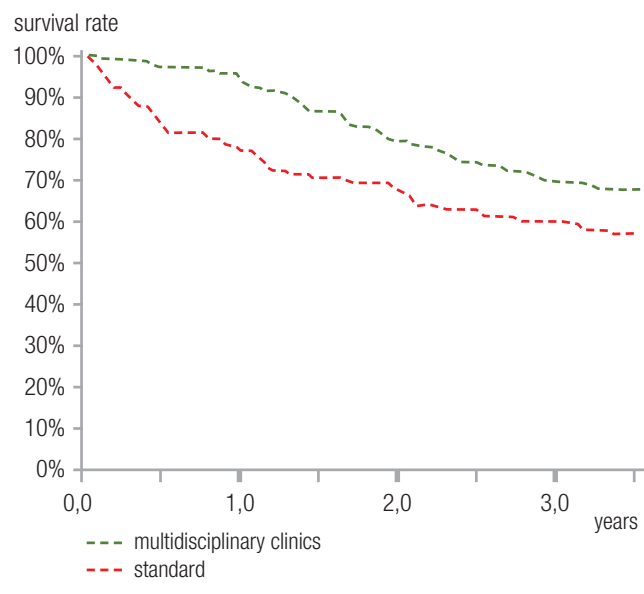
Figure 1. Cohort study graph plotting the exposed and unexposed groups. The period between study entry and the determination of the exposure variable corresponds to the immortal period (event-free)



patients who were not part of a multidisciplinary care clinic (standard care). Control subjects were chosen on the basis of the propensity to match, so that individuals, in the control group, were similarly likely to be referred to a multidisciplinary care clinic as those in the multidisciplinary care clinic group. All patients were required to have an outpatient serum creatinine test performed between July 1 and December 31, 2001. The patients in the multidisciplinary care clinic group must also have attended a multidisciplinary care clinic between the July 1, 2001 and December 31, 2002. A Cox survival analysis was used between the multidisciplinary care clinic group and the standard group. Survival time was measured from the date of each patient's serum creatinine test. In other words, the date of each patient's serum creatinine represented the date they entered the cohort, or time 0. The patients were followed until the end of the evaluation (December 31, 2004) or until death, whichever came first. The difference in survival between the two groups was illustrated by the Kaplan-Meier survival curves (Figure 2). In this analysis, censorship occurred only at the end of the evaluation; therefore, the curves essentially represent the proportion of patients who were still alive at each time point during follow-up. The curves diverge immediately, which underlines the immortality time bias. After

a year and a half, the two curves have a similar slope. Much of the early beneficial effect observed may be due to immortal time bias.

Figure 2. Kaplan-Meier survival curve, modified from the article of Hemmelgarn BR, which compares the survival of patients with renal failure who attended the multidisciplinary care clinic with the standard follow-up group²



There are two ways to prevent or correct the immortal time bias. One is at the time of the study design, which consists of “matching” in the selection of the subjects.³ Continuing with the example, an extra criterion is added in the selection of subjects in the control or standard group: they must be alive at the time they are selected subjects participating in the multidisciplinary care clinic. That is, the cohort begins to run as soon as the subjects enter the multidisciplinary care clinic and not when the serum creatinine sample is obtained. The other solution is to use time-dependent covariates, at the time of analysis.⁴ A time-dependent covariate is a predictor whose value can change over time. For example, a patient, in a multidisciplinary care clinic, would be considered unexposed from the date of study entry until they visit the multidisciplinary care clinic and are exposed from that point forward. Many statistical software packages can incorporate time-dependent covariates in survival analysis.

Copyright



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

Cite this article as: Pérez de Arenaza D. *Immortal Time Bias in Observational Studies*. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(2):128-30. <https://doi.org/10.52787/ajuj5684>

References

1. Shariff SZ, Cuerden MS, Jain AK, Garg AX. The Secret of Immortal Time Bias in Epidemiologic Studies. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:841-3.
2. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Walsh M, Culleton BF. Association between multidisciplinary care and survival for elderly patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Neph*. 2007; 18:993-9.
3. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*, Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1998: second edition.
4. van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA. Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57:672-82.

Novedades acerca de los trastornos motores del esófago tras la reciente clasificación de Chicago 4.0

Claudia Córdoba,¹ Agustina Rodil,² Daniel Cisternas³

¹ Sanatorio Allende. Córdoba, Argentina.

² Diagnóstico Médico Oroño. Hospital Provincial del Centenario. Rosario, Santa Fe, Argentina.

³ Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo. Santiago de Chile, Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):131-142

Recibido: 08/05/2021 / Aceptado: 12/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/hobo3531>

Resumen

La Clasificación de Chicago reúne los trastornos motores esofágicos diagnosticados por manometría de alta resolución. De los patrones manométricos, algunos son siempre clínicamente relevantes y requieren tratamiento (por ejemplo, la acalasia), mientras que otros pueden ser hallazgos incidentales que no requieren intervención y en los que un manejo agresivo sería contraproducente. Uno de los objetivos de la nueva versión de la Clasificación de Chicago publicada recientemente (CCv4.0) fue distinguir entre trastornos clínicamente relevantes o no. En este sentido, se modificó el protocolo de estudio para incluir degluciones líquidas en posición supino y sentado, estandarizar pruebas de provocación y modificar criterios diagnósticos, incorporando la presencia de síntomas y el soporte de estudios complementarios distintos a la manometría. En esta revisión, desarrollaremos el diagnóstico y tratamiento de la obstrucción de salida de la unión esofagagástrica y los trastornos de hipomotilidad a partir de la CCv4.0.

Palabras claves. Disfagia, manometría esofágica de alta resolución, clasificación de Chicago, motilidad esofágica ineficiente, contractilidad ausente, obstrucción de salida de la unión gastroesofágica.

Update on Esophageal Motility Disorders after the Recent Chicago Classification 4.0

Summary

The Chicago Classification includes esophageal motor disorders diagnosed by high-resolution manometry. Of the manometric patterns, some are always clinically relevant and require treatment (eg, the achalasia), while others may be incidental findings requiring no intervention in which aggressive management would be counterproductive. One of the goals of the new version of the recently published Chicago Classification (CCv4.0) was to distinguish between clinically relevant and non-clinically relevant disorders. With this in mind, the study protocol was modified to include liquid swallows in the supine and sitting positions and provocation tests were standardized. Diagnostic criteria were modified, incorporating the presence of symptoms and the support of complementary studies other than manometry. In this review, we will comment the diagnosis and treatment of esophagogastric junction outlet obstruction and hypomotility disorders based on CCv4.0.

Keywords. Dysphagia, high resolution esophageal manometry, Chicago classification, ineffective esophageal motility, absent contractility, esophagogastric outflow obstruction.

Correspondencia: Daniel Cisternas
Vitacura 5951, Clínica Alemana de Santiago. Santiago de Chile, Chile
Correo electrónico: dcisternasc@alemana.cl

Abreviaturas

- MAR: Manometría de alta resolución.
- CC: Clasificación de Chicago.
- CCv4.0: Clasificación de Chicago versión 4.0.
- EGJOO: Obstrucción de salida de la unión esofagogastrica.
- ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- DCI: Integral de contracción distal.
- CCv3.0: Clasificación de Chicago versión 3.0.
- PF: Peristalsis fragmentada.
- IEM: Motilidad esofágica inefectiva.
- TEA: Tiempo de exposición ácida.
- UGE: Unión gastroesofágica.
- CA: Contractilidad ausente.
- IRP: Presión de relajación integrada.
- FLIP: Impedancia planimétrica.
- TEB: Estudio baritado temporizado.

Introducción

La manometría esofágica de alta resolución (MAR) es actualmente el *gold standard* para el estudio de las enfermedades motoras del esófago. Sobre la base de los hallazgos obtenidos por esta técnica, se desarrolló la Clasificación de Chicago (CC) de trastornos motores esofágicos. Esta clasificación está basada en mecanismos fisiopatológicos y ha permitido estandarizar la nomenclatura utilizando mediciones objetivas. Su uso expandió notablemente la investigación y la aplicabilidad clínica de la MAR.¹ Recientemente, se publicó su cuarta revisión (CCv4.0).² En ella, se incorporaron modificaciones al protocolo de estudio, que incluyen la realización de degluciones con el paciente en decúbito y en sedestación y el uso de maniobras de provocación para mejorar la sensibilidad y especificidad de los hallazgos (Tabla 1).³ Otra modificación relevante consiste en el reconocimiento de que los patrones manométricos pueden no ser específicos, estableciéndose categorías diagnósticas conclusivas y no conclusivas. También, se modificaron los criterios diagnósticos de los trastornos por

Tabla 1. Resumen de las pruebas de provocación sugeridas en el protocolo de CCv4.0

Prueba	Descripción	Mecanismo evaluado	Variable (corte)	Utilidad escenarios clínicos	Uso en CCv4.0
Agua estándar	Sentado. 5-10 degluciones de 5 mL cada una.	Relajación deglutoria de la UGE.	IRP (12 mmHg).	Disfagia. Sospecha de EGJOO.	Parte de los criterios diagnósticos de EGJOO.
MRS	Acostado. 1-3 sets de 5 degluciones de 2 mL cada una (separadas 2-3 seg).	Reserva peristáltica.	DCI MRS/DCI (> 1).	ERGE.	Criterio de soporte en caso de IEM no conclusiva.
RDC	Sentado. 200 mL. Rápido. Pajilla.	Relajación deglutoria de la UGE.	IRP (12 mmHg).	Disfagia. Sospecha de EGJOO.	Criterio de soporte en caso de EGJOO no conclusiva.

Pruebas de provocación. **MRS:** degluciones rápidas múltiples; **RDC:** desafío de degluciones rápidas; **DCI:** contractilidad distal integrada; **IRP:** presión de relajación integrada; **EGJOO:** obstrucción de salida de la UGE; **IEM:** motilidad esofágica inefectiva; **ERGE:** enfermedad por reflujo gastroesofágico.

hipomotilidad y la obstrucción de salida de la unión esofagagástrica (EGJOO, según sus siglas en inglés), siendo estos los cambios que se abordarán en esta revisión.

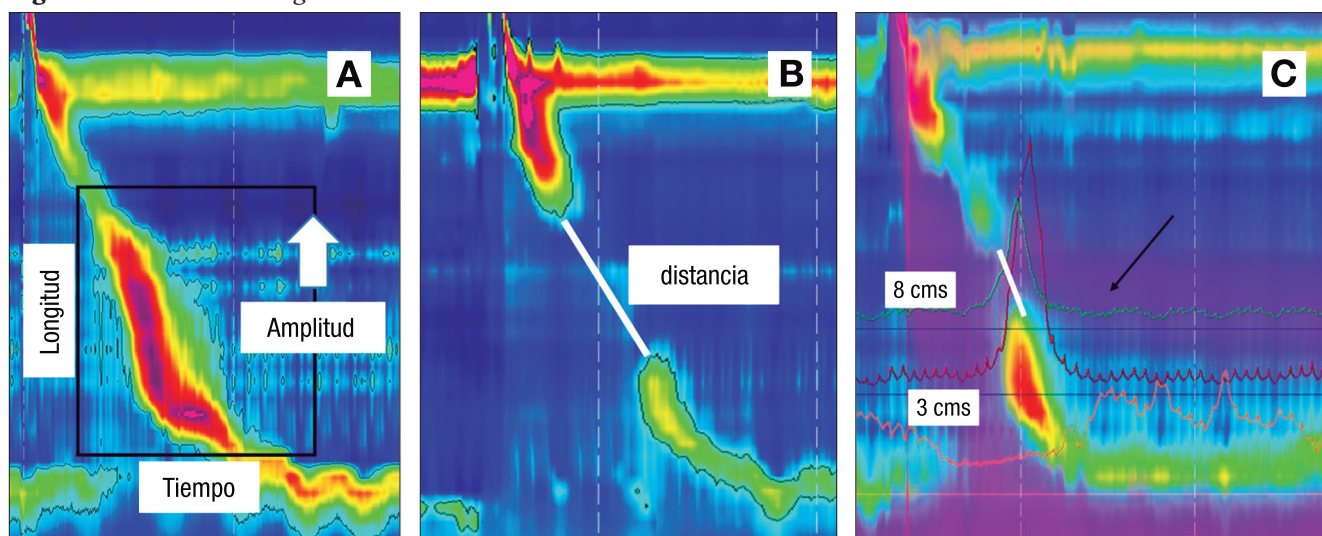
Trastornos de hipomotilidad

Conceptos

El transporte adecuado del bolo requiere una onda de contracción que tenga un vigor suficiente y, además, una adecuada coordinación temporoespacial.⁴ El vigor de la contracción se mide mediante la integral de contracción distal (DCI, según sus siglas en inglés), que es el producto de la amplitud de la contracción (en mmHg)

por la extensión (longitud, en cm) de esta onda a lo largo del cuerpo esofágico por la duración (tiempo, en seg), y tiene como unidades mmHg x cm x seg (Figura 1A). La coordinación de la onda se evalúa mediante los defectos peristálticos, que corresponden a la extensión de las zonas del cuerpo esofágico en los que la presión es menor de 20 mmHg (Figura 1B). Roman y cols. determinaron que los defectos peristálticos mayores de 5 cm siempre se asocian al transporte incompleto de bolo, que aquellos menores de 2 cm se asocian siempre a transporte completo de bolo, y que los defectos entre 2 y 5 cm tienen un comportamiento intermedio (Figura 1C).⁵

Figura 1. Medición del vigor de la contracción



A: Para el cálculo de la integral de contracción distal (DCI) se multiplica el largo de la contracción de musculatura lisa por su duración y amplitud por encima de 20 mmHg. **B:** Para la evaluación de los defectos peristálticos se mide la distancia en el eje longitudinal de las zonas con presión menor a 20 mmHg. **C:** Manometría de alta resolución con impedanciometría estacionaria: nótese el atrapamiento del bolo evidenciado por impedancia (el tinte púrpura traduce persistencia de contenido luminal en el cuerpo esofágico. Flecha) que ocurre a pesar de la normal amplitud de la contracción del cuerpo esofágico (> 30 mmHg) medida a 3 y 8 cm de la unión gastroesofágica, debida a la presencia de un defecto peristáltico (línea blanca).

Conceptualmente, la hipomotilidad esofágica se define manométricamente por degluciones con vigor disminuido y/o presencia de grandes defectos peristálticos, con relajación normal del esfínter esofágico inferior.^{2,6} A lo largo de las diversas versiones de la CC, los criterios para diagnosticar estos dos fenómenos han ido cambiando. Inicialmente, los valores de corte se definieron estadísticamente (usando percentil 95 en poblaciones sanas), pero posteriormente se han utilizado valores de corte para predecir *outcomes* clínicos. La Tabla 2 compara los criterios diagnósticos de los trastornos de hipomotilidad en CCv3.0 y 4.0. En CCv4.0 el número de trastornos de hipomotilidad se reduce a dos, dado que la peristalsis fragmentada (PF) actualmente forma parte de la motilidad esofágica inefectiva (IEM, según sus siglas en inglés). Esto se debe a que no existen datos

que establezcan que se trata de entidades fisiopatológicas, clínica y terapéuticamente diferentes. Además, la PF es una entidad muy infrecuente.³ La PF no fue eliminada pues los defectos peristálticos > 5 cm demostraron asociación con atrapamiento del bolo deglutido⁷ y con *clearance* alterado del reflujo, usando el tiempo de exposición ácida (TEA) en monitoreo ambulatorio.⁸

Contractilidad ausente (CA)

Conceptualmente, corresponde a casos extremos de hipomotilidad, sin ninguna evidencia de actividad motora contráctil medible en el cuerpo esofágico, pero –a diferencia de la acalasia– sin alteraciones de la relajación de la unión gastroesofágica (UGE). Sus criterios diagnósticos nos sufrieron mayores modificaciones en CCv4.0 (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de los trastornos motores menores según CCv3.0 y CCv4.0

	CCv3.0	CCv4.0		
		No conclusiva	Conclusiva	Relevante
Contractilidad ausente	DCI < 100 mmHg x cm x seg en el 100% de las degluciones + IRP normal.	DCI < 100 mmHg x cm x seg en el 100% de degluciones supino + IRP 10-15 mmHg supino y <12 mmHg sedestación.	DCI < 100 mmHg x cm x seg en el 100% de degluciones acostado + IRP 10-15 mmHg supino y < 12 mmHg sedestación + TBE y/o FLIP que descarten acalasia. DCI < 100 mmHg x cm x seg en el 100% de degluciones acostado + IRP <10 mmHg supino y <12 mmHg sedestación.	Siempre considerada relevante.
Motilidad esofágica inefectiva	DCI < 450 mmHg x cm x seg en ≥ 50% de las degluciones.	50-70% degluciones inefectivas (DCI < 450 mmHg x cm x seg o defecto peristáltico > 5 cm).	> 70% deluciones inefectivas y/o > 50% degluciones fallidas (DCI < 100 mmHg x cm x seg).	Criterios manométricos + síntomas compatibles.
Obstrucción de salida de la UEG	Mediana de IRP > 15 mmHg .	IRP ≥ 15 mmHg supino + IRP ≥ 12 mmHg sedestación + Presurización intrabolo ≥ 20%.	Criterios manométricos + TBE y/o FLIP compatible.	Criterios manométricos + TBE y/o FLIP compatible + síntomas compatibles.

Comparación de los criterios diagnósticos según CCv3.0 y CCv4.0. Los valores absolutos corresponden al sistema Medtronic. La EGJ00 requiere, además de los criterios de IRP, la presencia de contracciones con cadencia peristáltica.

La CA es un trastorno idiopático, en la mayoría de los casos. En pacientes con esclerodermia, se ha reportado hasta un 40-44% de CA.⁹ Sin embargo, este hallazgo no debe considerarse sinónimo de esclerodermia ni de los trastornos del colágeno.

La prevalencia reportada de CA, en cohortes de voluntarios sanos, es extremadamente baja (0,4% sobre 469 individuos en todo el mundo).¹⁰ Su principal consecuencia es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), habiéndose asociado a síntomas refractarios e injuria mucosa.¹¹ Se ha descrito un 3,2% de CA en pacientes en espera de cirugía antirreflujo, y su presencia se asocia a tiempo de exposición ácida (TEA, por sus

siglas en inglés) muy elevados (TEA 17,2% y 13,5% en decúbito).^{11, 12}

Una recomendación muy importante en CCv4.0 es que en el caso de CA con presión de relajación integrada (IRP, según sus siglas en inglés) cercanos al límite superior de la normalidad (entre 10 y 15 mmHg con sistemas Medtronic en supino) y disfagia, debe considerarse el diagnóstico diferencial de acalasia tipo 1.¹³ Esto sucede porque el IRP depende en parte de la presión intrabolo, y esta última puede no estar muy elevada en casos de hipomotilidad esofágica muy severa. Para ayudar en la discriminación entre CA y acalasia I en estos casos, la CCv4.0 ha sugerido el uso de la impedancia pla-

nimétrica (FLIP, según sus siglas en inglés) o el estudio de bario temporizado (TEB, según sus siglas en inglés). La FLIP permite evaluar de manera dirigida la distensibilidad de la unión gastroesofágica. Ponds y colaboradores describieron a un grupo de pacientes con CA y mediana de IRP < 15 mmHg por MAR, pero con disminución de la distensibilidad de la unión esofagogastrica en la FLIP. Estos pacientes fueron tratados como acalasia, con respuesta favorable.¹⁴ El TEB es una prueba más sencilla y ampliamente disponible. Luego de ingerir 200 a 240 ml de bario líquido en posición vertical, la medición de una columna de bario > 5 cm al minuto y > 2 cm a los 5 minutos define un tránsito alterado con una sensibilidad de 85-94% y una especificidad de 71-86% para el diagnóstico de acalasia. Combinar bario líquido con la ingesta de una tableta de bario de 13 mm retenida a los 5 minutos aumenta el rédito diagnóstico al 79,5-100%.¹⁵

Adicionalmente, en la MAR con impedanciometría puede estudiarse el atrapamiento del bolo, midiendo por impedancia la columna de agua luego de la ingesta de un bolo de 200 ml, con resultados similares al TBE.¹⁶ Sin embargo, su uso de rutina para diferenciar CA de acalasia I aún no ha sido recomendado en CC.

No existe un tratamiento específico para la CA y no es esperable que se recupere la reserva peristáltica. El manejo consiste en inhibición agresiva de la secreción ácida gástrica, medidas posturales y cambios en el estilo de vida, para reducir el reflujo. En algunos casos, puede ser necesaria una cirugía antirreflujo parcial.

Motilidad esofágica inefectiva (IEM)

Criterios diagnósticos en CCv4.0. Usando MAR, se ha reportado IEM en entre el 20 y 38% de los pacientes con síntomas esofágicos.¹⁷⁻¹⁹ Si bien la disfagia es el síntoma más frecuente, se presenta solo en el 25% de los casos.^{20, 21} Sin embargo, con los criterios de CCv3.0, hasta un 15-17% de sujetos asintomáticos cumplían criterios manométricos de IEM, siendo el desorden más frecuentemente descrito en sanos.^{22, 23} Esto sugiere que los criterios de CCv3.0 no son del todo específicos. Así, en CCv4.0, se determinó un criterio más estricto, con un punto de corte de 70% de degluciones inefectivas para definir IEM (Tabla 2). Este valor de corte discrimina mejor el tránsito anormal del bolo y el reflujo gastroesofágico que el punto de corte > 50%.^{8, 11, 24} Por otra parte, se ha demostrado que las degluciones fallidas (DCI menor de 100 mmHg x cm x seg) tienen compromiso más severo que las débiles (DCI entre 100 y 450 mmHg x cm x seg), en términos de transporte incompleto de bolo y TEA.^{25, 26}

Con esta evidencia, la CCv4.0 define IEM como diagnóstico conclusivo cuando el paciente tiene más de 70% de degluciones inefectivas (DCI 100 - 450 mmHg x cm x seg o un defecto peristáltico > 5 cm), o al menos 50% de degluciones fallidas (DCI < 100 mmHg x cm x seg)^{5, 7, 24, 25} (Tabla 2).

La presencia de 50 a 70% de degluciones inefectivas no es conclusiva para el diagnóstico de IEM. En estos casos, es necesaria evidencia adicional a favor del diagnóstico.^{8, 27} Demostrar alteraciones del transporte del bolo mediante impedanciometría o estudio de bario temporizado, y la ausencia de reserva peristáltica en la maniobra de degluciones múltiples, son algunas de las pruebas complementarias que contribuyen al diagnóstico en estos casos.²⁸⁻³¹

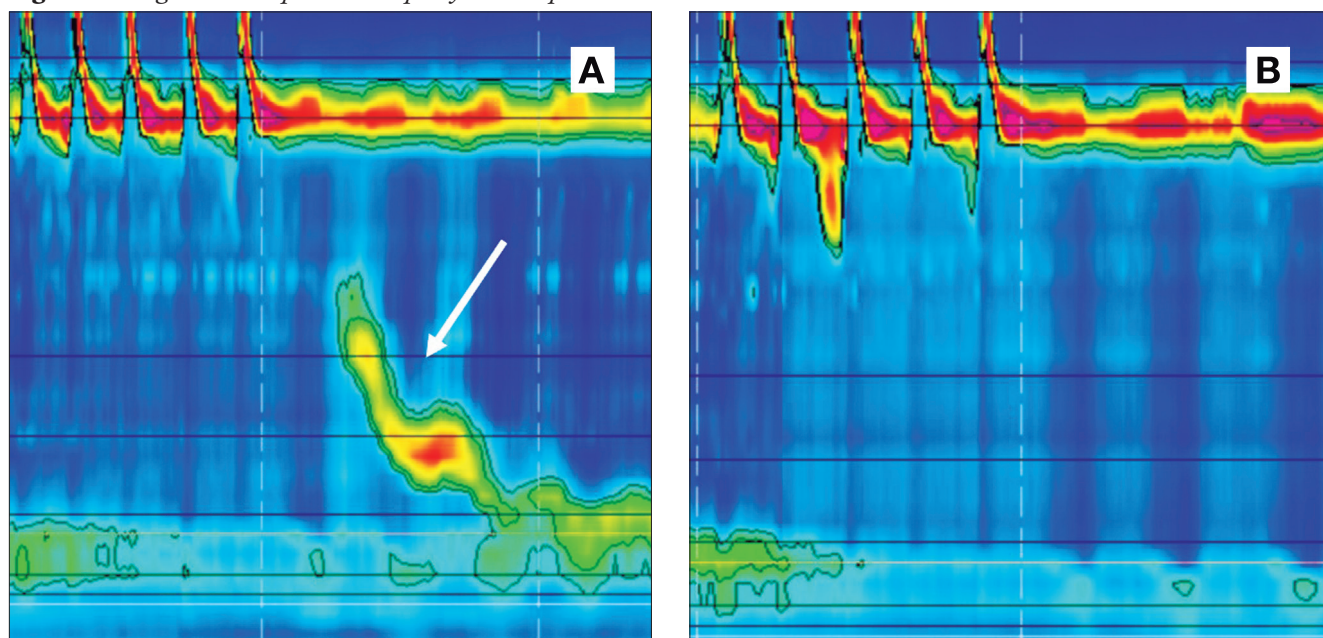
En condiciones normales, tras deglutir rápida y repetidamente, el cuerpo esofágico inhibe su contracción (inhibición deglutoria) y la UGE se relaja. Al salir de este período, ocurre una contracción de mayor amplitud (contracción posdeglutiva) que contribuye al aclaramiento esofágico y cuyo DCI es normalmente mayor al promedio en degluciones aisladas. Cuando esto ocurre, se habla de reserva peristáltica (Figura 2). En CCv4.0, se sugiere evaluarla de manera dirigida, mediante degluciones repetidas múltiples (Tabla 1, Figura 2).³² Se sugiere realizar al menos tres series de degluciones rápidas múltiples para evaluar la reserva peristáltica.

En un estudio con 191 pacientes sintomáticos con 50-70% de degluciones inefectivas y sin reserva peristáltica, se observó que el TEA total y en posición vertical fue significativamente superior que en pacientes con reserva peristáltica, especialmente en posición vertical.¹¹ Debe destacarse que la presencia de reserva peristáltica no constituye un criterio diagnóstico de IEM, pero puede aportar información complementaria para apoyar el diagnóstico en casos no concluyentes.

IEM. Relevancia clínica. Si bien existen algunos reportes de evolución a acalasia, se trata de casos aislados.^{33, 34} Se considera que la IEM tiene un curso benigno. Ravi y cols. no lograron demostrar diferencias en la evolución clínica a seis años de pacientes sintomáticos con MAR normal *versus* pacientes con MAR con hipomotilidad.³⁵

La IEM se ha descrito asociada a múltiples condiciones (Tabla 3). Desde un punto de vista fisiopatológico, es un trastorno muy heterogéneo, habiéndose descrito alteraciones neuropáticas aferentes y eferentes, así como alteraciones miopáticas y fibrosis.^{26, 36, 37} La preponderancia de cada uno de estos mecanismos parece depender fundamentalmente de la etiología de la IEM.

Figura 2. Degluciones rápidas múltiples y reserva peristáltica



Degluciones rápidas múltiples para la evaluación de la reserva peristáltica. En **A** se evidencia una adecuada contracción posdeglutiva, mientras que en **B** no la hay.

Tabla 3. Algunas condiciones asociadas a IEM⁷³⁻⁷⁵ y a la EGJOO^{58, 59, 76-78}

IEM	EGJOO
Esclerodermia	Variantes o formas iniciales de acalasia
Enfermedades del mesénquima	Enfermedad de Chagas
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Pseudoacalasia
Diabetes mellitus con disfunción autonómica	Obstrucciones mecánicas de la UGE
Amiloidosis	<ul style="list-style-type: none"> • Hernia hiatal • Cáncer de la UGE • Posfunduplicatura • Estenosis péptica • Anillo de Schatski obstructivo • Compresión extrínseca (adenopatías, vasculares)
Consumo excesivo de alcohol	Esofagitis eosinofílica
Esofagitis eosinofílica	Opioides
Enfermedad de Parkinson	Artefactual

Ante el hallazgo de IEM, el contexto clínico del paciente determina la relevancia del diagnóstico. Los principales escenarios de relevancia clínica son la disfagia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

IEM y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). La hipomotilidad disminuye el aclaramiento

esofágico, lo que representa un mecanismo fisiopatológico en la ERGE.³⁸ Pese a lo frecuente de su asociación, la IEM no es patognomónica de ERGE y más del 50% de los pacientes con ERGE tienen motilidad esofágica normal.³⁹ Sin embargo, en pacientes con ERGE asociado a IEM se ha descrito TAE más prolongado^{8, 27} y una mayor frecuencia de lesiones endos-

cópicas, como el esófago de Barrett,^{38, 40} que en sujetos con motilidad normal.

En un estudio multicéntrico de 351 pacientes, se evidenció que $\geq 50\%$ degluciones fallidas, $\geq 70\%$ degluciones inefectivas así como $\geq 70\%$ degluciones con defectos peristálticos grandes predicen independientemente TAE anormal.⁸

IEM y disfagia. A pesar de haber sido reiteradamente estudiado, no se ha logrado determinar una adecuada correlación entre hipomotilidad y síntomas de disfagia.^{41, 42} Lazarescu y col. no pudieron demostrar la correlación entre percepción de disfagia e hipomotilidad inducida por sildenafil, en un grupo de individuos sanos.⁴³ Cisternas y col. no lograron demostrar la correlación entre el DCI y la percepción del paso de bolo en individuos sanos.⁴⁴ Sin embargo, sí demostraron una correlación significativa entre percepción del paso de bolo y el nivel de ansiedad ($R^2 = 0,7$) en el subgrupo de individuos con hipomotilidad, sugiriendo que, en el contexto de un fenómeno frecuente, como la hipomotilidad y el transporte incompleto de bolo, la ansiedad aumenta la probabilidad de percepción, tal vez mediante hipersensibilidad visceral.

IEM y disfagia posfundoplicatura. Se ha descrito que entre el 5 y 10% de los pacientes presentan disfagia prolongada (más de seis meses), luego de una cirugía antirreflujo.^{45, 46} Al aumentar la presión de la unión gastroesofágica después de la cirugía, se ha considerado que la presencia de hipomotilidad esofágica precirugía sería un predictor de disfagia posquirúrgica. Sin embargo, la evaluación del vigor mediante DCI no ha logrado ser un predictor importante de la disfagia poscirugía: Kapadia y col. demostraron solo una pequeña correlación entre el DCI y el riesgo de disfagia posquirúrgica ($r = -0,29$).⁴⁷ Siegal y col. probaron que el DCI solo se asocia a disfagia posquirúrgica en los pacientes que presentaban disfagia antes de la cirugía.⁴⁸ Sin embargo, la evaluación de la reserva peristáltica parece ser más promisoría para una adecuada predicción de la disfagia poscirugía.^{49, 50}

IEM. Tratamiento. El manejo de los trastornos por hipomotilidad, en pacientes sintomáticos, es complejo porque no existe un tratamiento específico que restaure la motilidad o mejore los síntomas.⁵¹

Los pacientes con trastornos por hipomotilidad en MAR, asintomáticos y sin evidencia de ERGE, no re-

quieran tratamiento. En los pacientes con evidencia de ERGE, se realizará tratamiento del reflujo: cambios en la dieta y en el estilo de vida, terapia antisecretora, y, en algunos casos, puede ser necesario realizar cirugía antirreflujo.^{38, 52}

Los agentes procinéticos convencionales por vía oral (metoclopramida, domperidona) no han demostrado eficacia en la hipomotilidad esofágica ni mejoría de los síntomas.^{3, 26} Tampoco hay evidencia de un aumento del vigor contráctil ni en el control de síntomas con agonistas 5-HT₄ como Mosapride y Reverexepride.⁵³⁻⁵⁵ Respecto del Prucalopride, hay evidencia muy limitada de mejoría del TEA y de los síntomas esofágicos en cuatro pacientes con ERGE en tratamiento por estreñimiento concomitante.⁵⁶

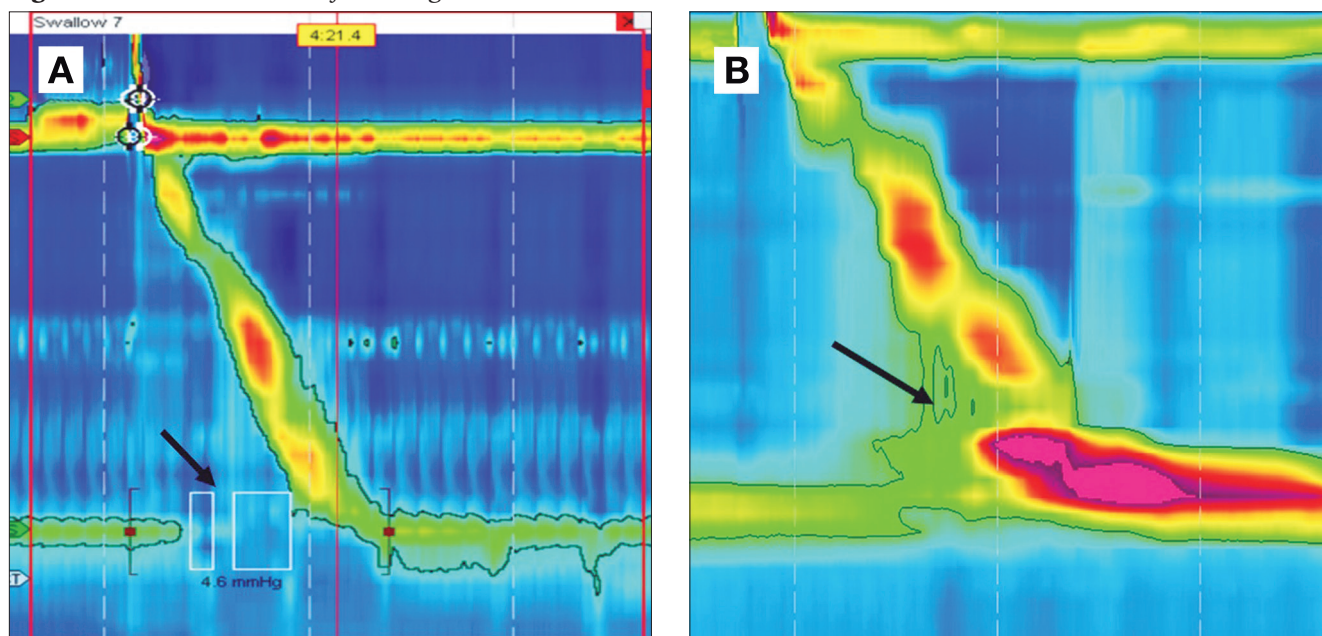
Obstrucción de salida de la unión esofagagástrica (EGJOO)

La relajación deglutoria de la UGE en MAR se mide mediante la presión de relajación integrada (IRP, según sus siglas en inglés), que tiene un valor máximo normal de 15 mmHg en posición supina en los sistemas Medtronic (Figura 3). La obstrucción del flujo de salida de la UGE (EGJOO, según sus siglas en inglés) corresponde a un patrón manométrico caracterizado por insuficiente relajación de la UGE durante la deglución, pero —a diferencia de la acalasia— existen evidencias de contracciones del cuerpo esofágico con cadencia peristáltica. Se presenta en un grupo muy heterogéneo de condiciones, incluidas las formas iniciales o variantes de acalasia, obstrucciones mecánicas, esofagitis eosinofílica, uso de fármacos como opioides, entre otros (Tabla 3).^{57, 58} Por lo tanto, estos pacientes siempre deben ser evaluados de forma exhaustiva, incluso endoscopia con biopsias de mucosa y estudios por imágenes.

Esta heterogeneidad también se refleja en el impacto clínico de este hallazgo. Por una parte, se ha descrito progresión a acalasia en el 2-4% de los casos.⁵⁷⁻⁵⁹ Por otro lado, este patrón se ha descrito en 6-7% de individuos sanos asintomáticos, usando los criterios diagnósticos de CCv3.0.⁶⁰ Incluso en individuos sintomáticos, en estudios de historia natural, se muestran que, en un alto porcentaje de los casos, los síntomas remiten de forma espontánea a lo largo del tiempo.^{58, 61}

El grupo de trabajo de CCv4.0 se propuso como objetivo primordial aumentar la especificidad de los criterios de EGJOO, de modo de identificar mejor a los pacientes con pronóstico adverso y evitar tratamientos invasivos en pacientes con buen pronóstico.

Figura 3. Medición de la relajación deglutiva de la UGE



Evaluación de la relajación de la UGE mediante la presión de relajación integral (IRP. **A.** Flecha). **B:** Usando la isobara en 30 mmHg se evidencia que el bolo aumenta su presión ante la dificultad del paso a través de la UGE (flecha), fenómeno manométrico llamado presurización compartimentalizada.

En primer lugar, existe evidencia de que la medición de presión deglutoria en la UGE puede estar sobrevalorada artificialmente, probablemente por doblez de la sonda al apoyarse en la curvatura mayor del estómago.⁶² Para minimizar este efecto, se ha propuesto un cambio de posición del paciente, con la idea de que al sentarse la sonda pudiese movilizarse. Krause y col. mostraron que ninguno de los pacientes con criterios de CCv3.0 de EGJOO, que normalizaban el IRP al sentarse, (IRP < 12 mmHg) tenía evidencias de obstrucción de la UGE demostrable en un TEB.⁶³ Por otra parte, es esperable que, en una obstrucción real de la UGE, el bolo aumente su presión al encontrar dificultad de paso. Ong y col. evaluaron a 122 pacientes con criterios de EGJOO según CCv3.0. De ellos, 87 pacientes no presentaban evidencias de presurización del bolo en ninguna deglución (llamada presurización compartimentalizada [Figura 3]). Ninguno de ellos presentó una evolución adversa ni requirió tratamiento específico en el mediano plazo.⁶¹ Con esta información, la CCv4.0 ha agregado a los criterios manométricos de EGJOO la exigencia de un IRP elevado tanto en posición supina como en sedestación, además de la exigencia de presurización compartimentalizada (Tabla 2).

Debe consignarse que las evidencias de obstrucción en pruebas complementarias como el desafío de degluciones rápidas con 200 mL, el uso de comida sólida o en pro-

vocación farmacológica (con nitrito de amilo o colecistoquinina) tienen sensibilidades y especificidades menores que las degluciones sentadas con agua para el diagnóstico conclusivo de EGJOO.⁶³ Por esto, permiten aumentar la confianza en un diagnóstico conclusivo cuando están presentes, pero por sí solas no son capaces de establecer el diagnóstico de EGJOO.²

Con la idea de mejorar aún más la especificidad del diagnóstico de EGJOO, se sugiere la adición de evidencias de obstrucción con métodos más allá de la manometría, tales como el estudio baritado temporizado (TEB, según sus siglas en inglés) y la FLIP. Con esto, CCv4.0 sugiere que, cuando se cumplen los criterios manométricos descritos, se establezca un diagnóstico no conclusivo de EGJOO. Si *a posteriori* se agregan evidencias de obstrucción en el TBE o en la FLIP, debe establecerse el diagnóstico conclusivo de EGJOO (Tabla 2).²

En segundo lugar, se ha descrito, en varias series, que los pacientes con criterios de EGJOO que no presentan disfagia al momento de la MAR tienen un excelente pronóstico en el seguimiento.⁶¹ Con esto, CCv4.0 sugiere exigir la presencia de síntomas para considerar una EGJOO conclusiva como accionable (que amerita tratamiento específico).²

EGJOO. Abordaje

Como en todos los pacientes sometidos a una MAR,

es recomendable tener previamente un estudio endoscópico, incluidas biopsias del esófago, en caso de síntomas como disfagia o dolor torácico.⁶⁴ Al momento de la MAR, es importante contar con una adecuada evaluación de la historia, especialmente para tener antecedentes del uso de fármacos como opioides y de cirugías gastroesofágicas, además de la evaluación de los síntomas.

Por lo mencionado anteriormente, los pacientes sin disfagia ni dolor torácico, así como los que tienen algunas alteraciones pero no alcanzan todos los criterios manométricos de CCv4.0 para EGJOO no conclusivo, deben ser manejados de manera conservadora, con la recomendación de hacer controles periódicos o en caso de que aparezcan síntomas.^{64, 65}

Los pacientes sintomáticos con criterios manométricos de una EGJOO no conclusiva deben ser sometidos a TBE o FLIP para determinar si la obstrucción es real, y el diagnóstico puede ser considerado conclusivo.²

En los pacientes con diagnóstico conclusivo, debe hacerse una evaluación de las posibles etiologías, que incluya idealmente una imagen de la zona (una TAC de tórax, habitualmente) y una exhaustiva revisión de la imagen endoscópica para descartar la presencia de una lesión neoplásica a nivel de la UGE. En pacientes de edad avanzada, especialmente con rápida pérdida de peso, debe estudiarse la presencia de neoplasias (especialmente pulmonares y ginecológicas) que pueden manifestar una alteración esofágica paraneoplásica.^{66, 67} Si bien aún no existen datos para validar esta conducta, dado que la enfermedad de Chagas puede presentar diversos patrones manométricos similares a la acalasia, en muchos centros de América del Sur se solicita serología de Chagas a estos pacientes.

EGJOO conclusiva relevante. Tratamiento

Debe enfatizarse el manejo cauteloso de estos pacientes, reservando las terapias invasivas para casos de diagnóstico conclusivo con síntomas severos. La observación clínica de cuadros moderados es recomendable.⁶⁸

Dado que la obstrucción de salida de la unión esofagogastrica reúne cuadros clínicos heterogéneos, el tratamiento se apoya en el diagnóstico preciso de la etiología subyacente.

Por ejemplo, se ha descrito que la mayoría de los pacientes con disfagia, esofagitis eosinofílica y patrón manométrico de EGJOO y/o acalasia responden favorablemente al uso de inhibidores de bomba de protones o inmunosupresores, sin requerir terapias descompresivas.⁶⁹ Por otro lado, las obstrucciones mecánicas, como una hernia paresofágica obstructiva, requieren tratamiento dirigido ya que no responden bien a fármacos.⁵⁷

En los casos sin una etiología específica tratable, los tratamientos tendientes a descomprimir la UGE son los indicados. En este contexto, el uso de fármacos, como los antagonistas de calcio, suele ser ineficaz.⁷⁰ Los pacientes con síntomas relevantes persistentes en el tiempo, que cumplen los resultados de MAR y estudios complementarios mencionados, corresponden a un subgrupo pequeño altamente seleccionado que presenta tasas de respuesta a la descompresión de la UGE similares a los pacientes con acalasia.⁷¹ Entre las opciones de descompresión, el uso de Botox y POEM ha mostrado tasas de efectividad entre el 75 y 95% aproximadamente.^{58, 71, 72} La decisión del tipo de terapia descompresiva dependerá de la experiencia del centro y de las características clínicas del paciente, considerando que la terapia con Botox solo dura algunos meses.

Conflictos de interés. Ninguno de los autores tiene conflictos de interés en relación con este manuscrito.

Financiamiento. Este manuscrito no contó con ninguna forma de financiamiento.

Aviso de derechos de autor



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

Cite este artículo como: Córdoba C, Rodil A, Cisternas D. Novedades acerca de los trastornos motores del esófago tras la reciente clasificación de Chicago 4.0. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021;51(2):131-42. <https://doi.org/10.52787/hoho3531>

Referencias

1. Yadlapati RP, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. What is new in Chicago Classification version 4.0? *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e14053.
2. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, Babaei A, Mittal RK, Rommel N, Savarino E, Sifrim D, Smout A, Vaezi MF, Zerbib F, Akiyama J, Bhatia S, Bor S, Carlson DA, Chen JW, Cisternas D, Cock C, Coss-Adame E, de Bortoli N, Defilippi C, Fass R, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Hani A, Hebbard GS, Wook Jung K, Katz P, Katzka DA, Khan A, Kohn GP, Lazarescu A, Lenglinger J, Mittal SK, Omari T, Park MI, Penagini R, Pohl D, Richter JE, Serra J, Sweis R, Tack J, Tatum RP, Tutuian R, Vela MF, Wong RK, Wu JC, Xiao Y, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0(c). *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33:e14058.

3. Gyawali CP, Zerbib F, Bhatia S, Cisternas D, Coss-Adame E, Lazarescu A, Pohl D, Yadlapati R, Penagini R, Pandolfino J. Chicago Classification update (V4.0): Technical review on diagnostic criteria for ineffective esophageal motility and absent contractility. *Neurogastroenterol Motil.* 2021:e14134.
4. Ghosh SK, Janiak P, Schwizer W, Hebbard GS, Brasseur JG. Physiology of the esophageal pressure transition zone: separate contraction waves above and below. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G568-76.
5. Roman S, Lin Z, Kwiatek MA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Weak peristalsis in esophageal pressure topography: classification and association with Dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2011;106:349-56.
6. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:160-74.
7. Bulsiewicz WJ, Kahrilas PJ, Kwiatek MA, Ghosh SK, Meek A, Pandolfino JE. Esophageal pressure topography criteria indicative of incomplete bolus clearance: a study using high-resolution impedance manometry. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2721-8.
8. Rogers BD, Rengarajan A, Mauro A, Ghisa M, De Bortoli N, Cicala M, Ribolsi M, Penagini R, Savarino E, Gyawali CP. Fragmented and failed swallows on esophageal high-resolution manometry associate with abnormal reflux burden better than weak swallows. *Neurogastroenterol Motil* 2020;32:e13736.
9. Carlson DACM, Kimmel JN, Patel A, Gyawali CP, Hinchcliff M, Griffing WL, Pandolfino JE, Vela MF. Loss of Peristaltic Reserve, Determined by Multiple Rapid Swallows, Is the Most Frequent Esophageal Motility Abnormality in Patients With Systemic Sclerosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(10):1502-6.
10. Rengarajan ARB, Wong Z, Tolone S, Sifrim D, Serra J, Savarino E, Roman S, Remes-Troche JM, Ramos R, Pérez de la Serna J, Pauwels A, Leguizamo AM, Lee YY, Kawamura O, Hayat J, Hani A, Gonlachanvit S, Cisternas D, Carlson D, Bor S, Bhatia S, Abrahao L, Pandolfino J, Gyawali CP. High-Resolution Manometry Thresholds and Motor Patterns Among Asymptomatic Individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;20:1542-3565.
11. Quader F, Rogers B, Sievers T, Mumtaz S, Lee M, Lu T, Gyawali CP. Contraction Reserve With Ineffective Esophageal Motility on Esophageal High-Resolution Manometry is Associated With Lower Acid Exposure Times Compared With Absent Contraction Reserve. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:1981-8.
12. Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2011;25:2943-9.
13. Lin Z, Kahrilas PJ, Roman S, Boris L, Carlson D, Pandolfino JE. Refining the criterion for an abnormal Integrated Relaxation Pressure in esophageal pressure topography based on the pattern of esophageal contractility using a classification and regression tree model. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:e356-63.
14. Ponds FA, Bredenoord AJ, Kessing BF, Smout AJ. Esophagogastric junction distensibility identifies achalasia subgroup with manometrically normal esophagogastric junction relaxation. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29.
15. Blonski W, Kumar A, Feldman J, Richter JE. Timed Barium Swallow: Diagnostic Role and Predictive Value in Untreated Achalasia, Esophagogastric Junction Outflow Obstruction, and Non-Achalasia Dysphagia. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:196-203.
16. Cho YK, Lipowska AM, Nicodème F, Teitelbaum EN, Hungness ES, Johnston ER, Gawron A, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Assessing bolus retention in achalasia using high-resolution manometry with impedance: a comparator study with timed barium esophagram. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:829-35.
17. Boland K, Abdul-Hussein M, Tutuian R, Castell DO. Characteristics of Consecutive Esophageal Motility Diagnoses After a Decade of Change. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:301-6.
18. Liu Z, Liao J, Tian D, Liu M, Dan Z, Yu Q. Assessment of Esophageal High-Resolution Impedance Manometry in Patients with Nonobstructive Dysphagia. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:6272515.
19. Wang D, Wang X, Yu Y, Xu X, Wang J, Jia Y, Xu H. Assessment of Esophageal Motor Disorders Using High-resolution Manometry in Esophageal Dysphagia With Normal Endoscopy. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25:61-7.
20. Blonski W, Vela M, Safder A, Hila A, Castell DO. Revised criterion for diagnosis of ineffective esophageal motility is associated with more frequent dysphagia and greater bolus transit abnormalities. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:699-704.
21. Abdel Jalil AA, Castell DO. Ineffective Esophageal Motility (IEM): the Old-New Frontier in Esophagology. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18:1.
22. Rengarajan A, Rogers BD, Wong Z, Tolone S, Sifrim D, Serra J, Savarino E, Roman S, Remes-Troche JM, Ramos R, Pérez de la Serna J, Pauwels A, Leguizamo AM, Lee YY, Kawamura O, Hayat J, Hani A, Gonlachanvit S, Cisternas D, Carlson D, Bor S, Bhatia S, Abrahao L, Pandolfino J, Gyawali CP. High-Resolution Manometry Thresholds and Motor Patterns Among Asymptomatic Individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020.
23. Hollenstein M, Thwaites P, Bütikofer S, Heinrich H, Sauter M, Ulmer I, Pohl D, Ang D, Eberli D, Schwizer W, Fried M, Distler O, Fox M, Misselwitz B. Pharyngeal swallowing and oesophageal motility during a solid meal test: a prospective study in healthy volunteers and patients with major motility disorders. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:644-53.
24. Zerbib F, Marín I, Cisternas D, Abrahao L Jr, Hani A, Leguizamo AM, Remes-Troche JM, Pérez de la Serna J, Ruiz de Leon A, Serra J. Ineffective esophageal motility and bolus clearance. A study with combined high-resolution manometry and impedance in asymptomatic controls and patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32:e13876.
25. Jain A, Baker JR, Chen JW. In ineffective esophageal motility, failed swallows are more functionally relevant than weak swallows. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:e13297.
26. Gyawali CP, Sifrim D, Carlson DA, Hawn M, Katzka DA, Pandolfino JE, Penagini R, Roman S, Savarino E, Tatum R, Vaezi M, Clarke JO, Triadafilopoulos G. Ineffective esophageal motility: Concepts, future directions, and conclusions from the Stanford 2018 symposium. *Neurogastroenterol Motil.* 2019:e13584.
27. Rengarajan A, Bolckhir A, Gor P, Wang D, Munigala S, Gyawali CP. Esophagogastric junction and esophageal body contraction metrics on high-resolution manometry predict esophageal acid burden. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:e13267.
28. Chugh P, Collazo T, Dworkin B, Jodorkovsky D. Ineffective Esophageal Motility Is Associated with Impaired Bolus Clearance but Does Not Correlate with Severity of Dysphagia. *Dig Dis Sci.* 2019;64:811-4.

29. Lin Z, Nicodeme F, Lin CY, Mogni B, Friesen L, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Parameters for quantifying bolus retention with high-resolution impedance manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:929-36.
30. Wu JF, Tsai IJ, Tong TW, Lin YC, Yang CH, Tseng PH. Pressure-impedance analysis: Assist the diagnosis and classification of ineffective esophageal motility disorder. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:1317-24.
31. Martinucci I, Savarino EV, Pandolfino JE, Russo S, Bellini M, Tolone S, Tutuian R, Roman S, Furnari M, Frazzoni M, Macchia L, Savarino V, Marchi S, de Bortoli N. Vigor of peristalsis during multiple rapid swallows is inversely correlated with acid exposure time in patients with NERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:243-50.
32. Price LH, Li Y, Patel A, Gyawali CP. Reproducibility patterns of multiple rapid swallows during high resolution esophageal manometry provide insights into esophageal pathophysiology. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:646-53.
33. Samo S, Carlson DA, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Ineffective Esophageal Motility Progressing into Distal Esophageal Spasm and Then Type III Achalasia. *ACG Case Rep J.* 2016;3:e183.
34. Naftali T, Levit T, Pomeranz I, Benjaminov FS, Konikoff FM. Nonspecific esophageal motility disorders may be an early stage of a specific disorder, particularly achalasia. *Dis Esophagus.* 2009;22:611-5.
35. Ravi K, Friesen L, Issaka R, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Long-term Outcomes of Patients With Normal or Minor Motor Function Abnormalities Detected by High-resolution Esophageal Manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1416-23.
36. Kim HS, Park H, Lim JH, Choi SH, Park C, Lee SI, Conklin JL. Morphometric evaluation of oesophageal wall in patients with nutcracker oesophagus and ineffective oesophageal motility. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:869-76.
37. Chen JH. Ineffective esophageal motility and the vagus: current challenges and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:291-9.
38. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout A, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67:1351-62.
39. Diener U, Patti MG, Molena D, Fisichella PM, Way LW. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2001;5:260-5.
40. Ang D, Blondeau K, Sifrim D, Tack J. The spectrum of motor function abnormalities in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Digestion.* 2009;79:158-68.
41. Chen CL, Yi CH. Clinical correlates of dysphagia to oesophageal dysmotility: studies using combined manometry and impedance. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:611-7.
42. Xiao Y, Kahrilas PJ, Nicodeme F, Lin Z, Roman S, Pandolfino JE. Lack of correlation between HRM metrics and symptoms during the manometric protocol. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:521-6.
43. Lazarescu A, Karamanolis G, Aprile L, De Oliveira RB, Dantas R, Sifrim D. Perception of dysphagia: lack of correlation with objective measurements of esophageal function. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:1292-7, e336-7.
44. Cisternas D, Scheerens C, Omari T, Monrroy H, Hani A, Leguizamo A, Bilder C, Ditaranto A, Ruiz de Leon A, Pérez de la Serna J, Valdovinos MA, Coello R, Abrahao L, Remes-Troche J, Meixueiro A, Zavala MA, Marín I, Serra J. Anxiety can significantly explain bolus perception in the context of hypotensive esophageal motility: Results of a large multicenter study in asymptomatic individuals. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29.
45. Bammer T, Hinder RA, Klaus A, Klingler PJ. Five to eight-year outcome of the first laparoscopic Nissen funduplications. *J Gastrointest Surg.* 2001;5:42-8.
46. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S, Dewandre JM, Wahlen C, Monami B, Jehaes C. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc.* 2006;20:159-65.
47. Kapadia S, Osler T, Lee A, Borrazzo E. The role of preoperative high resolution manometry in predicting dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc.* 2018;32:2365-72.
48. Siegal SR, Dunst CM, Robinson B, Dewey EN, Swanstrom LL, DeMeester SR. Preoperative High-Resolution Manometry Criteria are Associated with Dysphagia After Nissen Fundoplication. *World J Surg.* 2019;43:1062-7.
49. Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Brunt LM, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1706-12.
50. Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Shaker A, Brunt LM, Gyawali CP. The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2012;26:3401-7.
51. Smout A, Fox M. Weak and absent peristalsis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(Suppl 1):40-7.
52. Triadafilopoulos GTA, Shetler KP, Clarke J. Clinical and pH study characteristics in reflux patients with and without ineffective oesophageal motility (IEM). *BMJ Open Gastroenterol.* 2016;3(1):e000126.
53. Liu Q, Feng CC, Wang EM, Yan XJ, Chen SL. Efficacy of mosapride plus proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2013;19:9111-8.
54. Shaheen NJ, Adler J, Dedrie S, Johnson D, Malferteiner P, Miner P, Meulemans A, Poole L, Tack J, Thieleman L, Troy S, Wakil N, Zerbib F, Ruth M. Randomised clinical trial: the 5-HT₄ agonist revexepride in patients with gastro-esophageal reflux disease who have persistent symptoms despite PPI therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:649-61.
55. Chen CL, Yi CH, Liu TT, Orr WC. Effects of mosapride on secondary peristalsis in patients with ineffective esophageal motility. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:1363-70.
56. Kessing BF, Smout AJ, Bennink RJ, Kraaijpoel N, Oors JM, Bredenoord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1079-86.
57. Clayton SB, Patel R, Richter JE. Functional and Anatomic Esophagogastric Junction Outflow Obstruction: Manometry, Timed Barium Esophagram Findings, and Treatment Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:907-11.
58. Van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Characterization of idiopathic esophagogastric junction outflow obstruction. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:1310-6.

59. Scherer JR, Kwiatek MA, Soper NJ, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: a heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:2219-25.
60. Monrroy H, Cisternas D, Bilder C, Ditaranto A, Remes-Troche J, Meixueiro A, Zavala MA, Serra J, Marín I, Ruiz de León A, Pérez de la Serna J, Hani A, Leguizamo A, Abrahao L, Coello R, Valdivinos MA. The Chicago Classification 3.0 Results in More Normal Findings and Fewer Hypotensive Findings With No Difference in Other Diagnoses. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:606-12.
61. Ong AML, Namasivayam V, Wang YT. Evaluation of symptomatic esophagogastric junction outflow obstruction. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:1745-50.
62. Babaei A, Szabo A, Yorio SD, Massey BT. Pressure exposure and catheter impingement affect the recorded pressure in the Manoscan 360™ system. *Neurogastroenterol Motil.* 2018.
63. Krause AJ, Su H, Triggs JR, Beveridge C, Baumann AJ, Donnan E, Pandolfino JE, Carlson DA. Multiple rapid swallows and rapid drink challenge in patients with esophagogastric junction outflow obstruction on high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33:e14000.
64. Patcharatrakul T, Alkaddour A, Pitisuttithum P, Jangsirikul S, Vega KJ, Clarke JO, Gonlachanvit S. How to approach esophagogastric junction outflow obstruction? *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1481:210-23.
65. Schupack D, Katzka DA, Geno DM, Ravi K. The clinical significance of esophagogastric junction outflow obstruction and hypercontractile esophagus in high resolution esophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:1-9.
66. Gockel I, Eckardt VF, Schmitt T, Junginger T. Pseudoachalasia: a case series and analysis of the literature. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:378-85.
67. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, Prather CM. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:373-9.
68. Samo S, Qayed E. Esophagogastric junction outflow obstruction: Where are we now in diagnosis and management? *World J Gastroenterol.* 2019;25:411-7.
69. Ghisa M, Laserra G, Marabotto E, Ziola S, Tolone S, de Bortoli N, Frazzoni M, Mauro A, Penagini R, Savarino V, Barberio B, Giannini EG, Zentilin P, Gyawali CP, Savarino E. Achalasia and Obstructive Motor Disorders Are Not Uncommon in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020.
70. Okeke FC, Raja S, Lynch KL, Dhalla S, Nandwani M, Stein EM, Chander Roland B, Khashab MA, Saxena P, Kumbhari V, Ahuja NK, Clarke JO. What is the clinical significance of esophagogastric junction outflow obstruction? evaluation of 60 patients at a tertiary referral center. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29.
71. Porter RF, Gyawali CP. Botulinum toxin injection in dysphagia syndromes with preserved esophageal peristalsis and incomplete lower esophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:139-44, e27-8.
72. Khashab MA, Familiari P, Draganov PV, Aridi HD, Cho JY, Ujiki M, Rio Tinto R, Louis H, Desai PN, Velanovich V, Albéniz E, Haji A, Marks J, Costamagna G, Devière J, Perbtani Y, Hedberg M, Estremera F, Martin Del Campo LA, Yang D, Bukhari M, Brewer O, Sanaei O, Fayad L, Agarwal A, Kumbhari V, Chen YI. Peroral endoscopic myotomy is effective and safe in non-achalasia esophageal motility disorders: an international multicenter study. *Endosc Int Open.* 2018;6:E1031-6.
73. Schneider HA, Yonker RA, Longley S, Katz P, Mathias J, Panush RS. Scleroderma esophagus: a nonspecific entity. *Ann Intern Med.* 1984;100:848-50.
74. Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2002;47:652-6.
75. Su A, Gandhi R, Barlow C, Triadafilopoulos G. Clinical and manometric characteristics of patients with Parkinson's disease and esophageal symptoms. *Dis Esophagus.* 2017;30:1-6.
76. Roman S, Hirano I, Kwiatek MA, Gonsalves N, Chen J, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Manometric features of eosinophilic esophagitis in esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:208-14, e111.
77. Babaei A, Szabo A, Shad S, Massey BT. Chronic daily opioid exposure is associated with dysphagia, esophageal outflow obstruction, and disordered peristalsis. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31:e13601.
78. Pérez-Fernández MT, Santander C, Marinero A, Burgos-Santamaría D, Chavarría-Herbozo C. Characterization and follow-up of esophagogastric junction outflow obstruction detected by high resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:116-26.

Dispepsia funcional y gastroparesia: ¿dos entidades superpuestas? De la fisiopatología a la terapéutica

María Mercedes Manresa,¹ Paula Cecilia Carboné,² Guillermina Diez³

¹ Sección Neurogastroenterología, Instituto de Gastroenterología Salim, Salta, Argentina.

² Sección Neurogastroenterología, Instituto de Diagnóstico Médico Oroño, Rosario, Argentina.

³ Sección Neurogastroenterología, Centro Médico Olascoaga, Neuquén, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):143-162

Recibido: 16/05/2021 / Aceptado: 26/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/bvbw1724>

Resumen

La dispepsia funcional y la gastroparesia representan los trastornos sensitivo-motores más frecuentes del tracto gastrointestinal superior. Los avances científicos de la última década han demostrado que existe una superposición significativa entre ambos trastornos. Esta revisión tiene como objetivo abordar los conocimientos actuales sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de dispepsia funcional y de gastroparesia. La dispepsia funcional es una condición médica que se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: saciedad precoz, plenitud posprandial, dolor o ardor epigástrico. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados son: las anormalidades de la motilidad y sensorialidad gastroduodenal, la disfunción inmune, la inflamación duodenal, las infecciones gastrointestinales, las alteraciones en la microbiota gastrointestinal y la disfunción del eje cerebro-intestino. Los criterios de Roma IV permiten establecer un diagnóstico presuntivo de dispepsia funcional en la mayoría de los pacientes, aunque

continúa siendo un diagnóstico de exclusión que requiere la realización de una videoendoscopia digestiva alta en el caso de requerirse. Las opciones terapéuticas recomendadas son: la erradicación de *Helicobacter pylori*, los inhibidores de la bomba de protones, los antidepresivos tricíclicos y los proquinéticos. La gastroparesia es un trastorno crónico que se caracteriza por un retraso en el vaciamiento gástrico en ausencia de una obstrucción mecánica. Su fisiopatología se origina por anormalidades neuromusculares de la función motora gástrica. La gammagrafía para medición de vaciamiento gástrico es el gold standard actual para el diagnóstico. Los pilares del tratamiento son la restauración de la hidratación y la nutrición y el tratamiento farmacológico con proquinéticos y antieméticos.

Palabras claves. Dispepsia funcional, gastroparesia, trastornos del tracto gastrointestinal superior, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento.

Functional Dyspepsia and Gastroparesis: Two Overlapping Entities? From Pathophysiology to Therapeutics

Summary

Functional dyspepsia and gastroparesis represent the most common sensory-motor disorders of the upper gastrointestinal tract. Scientific advances in the last decade have shown that there is significant overlap between them. This review aims to address current knowledge about their pathophysiology, diagnosis and treatment. Functional dyspepsia is a medical condition that is characterized by one or more of the

Correspondencia: María Mercedes Manresa
Correo electrónico: dramercedesmanresa@gmail.com

following symptoms: early satiety, postprandial fullness, and epigastric pain or burning. The pathophysiological mechanisms involved are: the gastroduodenal motility and sensory abnormalities, the immune dysfunction, the duodenal inflammation, the gastrointestinal infections, the alterations in the gastrointestinal microbiota and the dysfunction of the gut-brain axis. The Rome IV criteria make possible to establish a presumptive diagnosis of functional dyspepsia in most patients, although it continues to be a diagnosis of exclusion that requires the performance of an upper digestive video endoscopy to confirm it. The recommended therapeutic options are: the eradication of *Helicobacter pylori*, the proton pump inhibitors, the tricyclic antidepressants and prokinetics. Gastroparesis is a chronic disorder characterized by delayed gastric emptying in the absence of a mechanical obstruction. The pathophysiology is caused by neuromuscular abnormalities of gastric motor function. Gastric emptying scan is the current gold standard for diagnosis. The mainstays of treatment are restoration of hydration and nutrition, and pharmacological treatment with prokinetics and antiemetics.

Keywords. Functional dyspepsia, gastroparesis, upper gastrointestinal disorders, pathophysiology, diagnosis, treatment.

Abreviaturas

DF: Dispepsia funcional.

Gp: Gastroparesia.

VGR: Vaciamiento gástrico retrasado.

SDP: Síndrome de distrés posprandial.

SDE: Síndrome de dolor epigástrico.

VEDA: Videoesofagogía digestiva alta.

H. pylori: *Helicobacter pylori*.

SII: Síndrome del intestino irritable.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

VG: Vaciamiento gástrico.

VGR: Vaciamiento gástrico retrasado.

DF-PI: Dispepsia funcional posinfecciosa.

SIBO: Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

SNC: Sistema nervioso central.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

ACG: Sigla en inglés de Colegio Americano de Gastroenterología.

CAG: Sigla en inglés de Asociación Canadiense de Gastroenterología.

NNT: Número necesario a tratar.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

FDA: Sigla en inglés de administración de alimentos y medicamentos.

ATC: Antidepresivos tricíclicos.

ECA: Ensayo controlado aleatorizado.

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

DM: Diabetes mellitus.

GVG: Gammagrafía de vaciamiento gástrico.

5-HT₄: 5-hidroxitriptamina tipo 4.

EEG: Estimulación eléctrica gástrica.

G-POEM: Sigla en inglés de miotomía endoscópica peroral gástrica.

Introducción

La dispepsia funcional (DF) y la gastroparesia (Gp) representan los trastornos sensitivo-motores más frecuentes del tracto gastrointestinal superior.¹ Históricamente, se los ha considerado como dos trastornos gastrointestinales completamente diferentes. Sin embargo, los avances científicos de la última década han demostrado que existe una superposición significativa entre ambos.² Los síntomas referidos por los pacientes no pueden predecir de manera confiable la fisiopatología subyacente, lo que impide la discriminación entre la DF y la Gp a través de la clínica.³⁻⁷

Actualmente, se considera que la DF y la Gp forman parte de un espectro amplio y continuo de disfunción sensitivo-motora gastroduodenal, con similitudes y diferencias entre ambas.¹

Esta revisión tiene como objetivo abordar los conocimientos actuales sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la DF y la Gp.

Dispepsia funcional

La DF es una condición médica que impacta de forma significativa en las actividades habituales de un paciente y se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: saciedad precoz, plenitud posprandial, dolor o ardor epigástrico, los cuales no se pueden explicar luego de una evaluación clínica de rutina.⁸ Se clasifica en síndrome de distrés posprandial (SDP), el cual se caracteriza por síntomas inducidos por las comidas, síndrome de dolor epigástrico (SDE), que puede ocurrir en el periodo posprandial, durante el ayuno, e incluso puede mejorar con la ingesta de alimentos y el síndrome de superposición entre ambos síndromes. Pueden estar presentes otros síntomas como la sensación de hinchazón posprandial a nivel epigástrico, los eructos excesivos y las náuseas, aunque estos no formen parte de los criterios diagnósticos. Los vómitos no son frecuentes y si persisten es necesario descartar la presencia de causas orgánicas y de Gp.⁹

Aproximadamente el 10% de la población cumple con los criterios de Roma IV para la DF, siendo el SDP (61%) más prevalente que el SDE (18%) y que la superposición entre ambos (21%).¹⁰

Factores como el sexo femenino, el tabaquismo, el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas y la infección por *Helicobacter pylori* (*H pylori*) se asociaron con la DF en la población general.¹¹ Con respecto a la infección por *H pylori*, el consenso de Kioto sugiere que representa una causa orgánica de dispepsia.¹²

La DF se asocia con los trastornos psicológicos,¹³⁻¹⁵ la somatización,^{14, 16} el deterioro de la calidad de vida¹⁷ y con otros trastornos gastrointestinales funcionales como el síndrome del intestino irritable (SII) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).^{18, 19}

Fisiopatología

Como consecuencia de su naturaleza compleja y de la heterogeneidad de sus síntomas, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la DF permanecen aún poco claros.

Considerado anteriormente como un desorden originado de forma exclusiva en alteraciones gástricas motoras y sensoriales, en la actualidad hay fuerte evidencia sobre que el duodeno es clave en la patogenia de la DF.²⁰

Varios mecanismos fisiopatológicos parecen estar involucrados en el desarrollo de los síntomas de la DF.

Disfunción motora y sensorial gastroduodenal

• Alteraciones de la motilidad gastroduodenal

Tradicionalmente, la DF ha sido atribuida a factores fisiológicos gástricos como el retraso del vaciamiento gástrico (VG), la falla en la acomodación gástrica posterior a una comida o la hipersensibilidad gástrica frente a la distensión del estómago.²¹ No obstante, no se logró establecer una correlación entre las alteraciones motoras gástricas con ninguno de los subtipos de la DF (SDP/SDE).²²

Las alteraciones del VG pueden ser identificadas en aproximadamente 1/3 de los pacientes con DF, pudiendo encontrarse tanto vaciamiento retrasado como acelerado.^{23, 24} El vaciamiento gástrico retrasado (VGR) se reportó en cerca del 30% de los pacientes con DF.^{22, 25} Se ha evidenciado una inconsistencia entre la tasa de VG y los síntomas.^{26, 27} También, son variables los resultados de los estudios que correlacionan la mejoría sintomática con la aceleración en el VG.^{28, 29}

En un 40% de los pacientes con DF, puede identificarse un deterioro en la acomodación gástrica,³⁰ que resulta en la distribución de mayores volúmenes a nivel

antral y menores en el fundus.^{31, 32} El grado de distensión antral se ha relacionado con la severidad de los síntomas de la DF.³³ La alteración de la acomodación gástrica se asoció con la saciedad precoz.²⁷

• Hipersensibilidad visceral gastroduodenal

Los pacientes con DF pueden presentar hipersensibilidad visceral frente a la distensión gástrica^{22, 34} y, en algunos casos, a la distensión duodenal,³⁵ yeyunal³⁶ o rectal.³⁷ Su grado se correlaciona con la severidad de los síntomas.³⁸ Se ha demostrado que la hipersensibilidad a la distensión gástrica se asocia con el dolor epigástrico y con sensaciones no dolorosas como la plenitud posprandial, la hinchazón abdominal y los eructos.^{39, 40}

Se evidenciaron una sensibilidad aumentada al ácido en el duodeno y un aclaramiento disminuido del ácido desde el bulbo duodenal, los cuales se relacionaron con las náuseas.^{41, 42} A su vez, se demostró que la administración exógena de ácido en el duodeno disminuye el umbral de sensibilidad frente a la distensión gástrica con balón e inhibe la acomodación gástrica posprandial.^{43, 44}

La infusión intraduodenal de lípidos sensibiliza al estómago a la distensión en pacientes con DF,⁴⁵ lo que podría explicar el motivo por el cual las comidas grasas pueden empeorar los síntomas relacionados al llenado gástrico.

Disfunción inmune - inflamación duodenal

Cada vez es mayor la evidencia sobre la presencia de una inflamación de bajo grado en la mucosa duodenal en los pacientes con DF, incluyendo un número aumentado de eosinófilos, mastocitos y células T.^{46, 47}

La inflamación duodenal se ha reportado en hasta un 40% de los casos de DF, principalmente eosinofilia duodenal con degranulación adyacente a los nervios.^{48, 49} El primer reporte en adultos data del año 2007, cuando Talley y col.⁴⁸ demostraron que un recuento más alto de eosinófilos en la mucosa de la primera y segunda porción duodenal se asoció con una mayor probabilidad de diagnóstico de DF, concluyendo que la eosinofilia duodenal puede caracterizar a un subgrupo de los pacientes con dispepsia, particularmente los pacientes con el SDP.⁵⁰ Hallazgos similares se replicaron en nuevos estudios alrededor del mundo.^{47, 49, 51, 53, 58}

En un estudio reciente, la eosinofilia duodenal se asoció con un riesgo aumentado de ERGE a los 10 años de seguimiento en los pacientes con DF de base, lo cual sugiere que la eosinofilia duodenal podría explicar, en parte, la relación entre la ERGE y la DF.⁵²

Con respecto al recuento y la tasa de degranulación de

mastocitos, los resultados son variables;^{53, 54} sin embargo, se observó una diferencia significativa en su contenido granular.⁵⁵

La liberación de mediadores inflamatorios, por parte de los eosinófilos y los mastocitos, induce daño tisular y potencial disfunción de la barrera epitelial. El aumento de la permeabilidad epitelial puede permitir la infiltración de antígenos lumbinales secundarios, perpetuando la respuesta inmune y favoreciendo la aparición de los síntomas.⁵⁶

En distintos estudios, se ha podido evidenciar la alteración de la función de barrera del epitelio duodenal, demostrando una expresión reducida de proteínas de adhesión de célula a célula,⁴⁶ así como valores disminuidos de impedancia basal en los pacientes con DF.⁵⁷

Cirillo y col. demostraron un número aumentado de eosinófilos y mastocitos en la proximidad de los ganglios del plexo entérico submucoso, corroborando alteraciones funcionales y estructurales a este nivel.⁵⁸

Otra evidencia que relaciona la activación inmune anormal con la DF es el hallazgo de un aumento de linfocitos T integrina $\alpha 4\beta 7$ +receptor 9 de quimiocina+, el cual se asoció con niveles elevados de citoquinas en la circulación periférica, con una mayor intensidad de los síntomas y con el VGR.⁵⁹

Infecciones gastrointestinales

Las infecciones gastrointestinales agudas pueden desencadenar la DF en un 10 a un 20% de los pacientes.⁶⁰⁻⁶² Mearin y col. reportaron que, luego de una gastroenteritis aguda por *Salmonella enteritidis*, el riesgo de padecer dispepsia funcional posinfecciosa (DF-PI) es 5 veces mayor que en los sujetos no expuestos.⁶³ Otros patógenos que se han asociado con la DF-PI son *Escherichia coli* O157, *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia* y *Norovirus*.^{62, 64, 65}

Los factores de riesgo relacionados con la DF-PI fueron el distrés psicológico, los factores genéticos y el tabaquismo.^{66, 67}

La DF-PI se asoció con la presencia de infiltrado inflamatorio duodenal con eosinófilos y macrófagos CCR2+.⁴⁹ También, se encontró un deterioro de la acomodación gástrica que se atribuyó a una disfunción a nivel de las neuronas gástricas nitrinérgicas.⁶⁰

Alteración de la microbiota gastrointestinal

Mientras el rol de la disbiosis intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO, por su sigla en inglés) han sido focos de gran interés en otros trastornos funcionales gastrointestinales como el SII,⁶⁸ es relativamente poco lo que se conoce sobre la microbiota y su relación potencial con la DF.

En un estudio reciente, se evidenció una disminución significativa de los géneros anaeróbicos como *Prevotella*, *Veillonella* y *Actinomyces* en los pacientes con DF. Se observó que la carga bacteriana de la mucosa duodenal se correlacionó con síntomas más severos en respuesta a una comida ($p = 0,02$).⁶⁹

También, se han encontrado alteraciones en la microbiota del fluido gástrico en los pacientes con DF, siendo más abundantes los *Bacteroidetes* con menor cantidad de *Proteobacteria* y ausencia de *Acidobacteria*. Se sugirió al reflujo del contenido del intestino delgado al estómago como responsable de este cambio en la composición bacteriana.⁷⁰

Es contradictoria la evidencia sobre el rol del SIBO en la DF.^{71, 72}

Disfunción del eje cerebro-intestino

El distrés psicológico, particularmente la ansiedad, se asocia con la DF. En un seguimiento a 10 años, la ansiedad de base, no así la depresión, aumentó el riesgo de desarrollar DF en casi 8 veces. La ansiedad se asoció particularmente con el SDP, pero no con el SDE.⁷³ De manera contraria, se evidenció que, entre los pacientes con desórdenes funcionales gastrointestinales de base, sin niveles elevados de ansiedad y depresión, hubo significativamente mayores niveles de ansiedad y depresión en el seguimiento. Esto sugiere que el sistema nervioso central (SNC) y el intestino interactúan bidireccionalmente en los desórdenes funcionales gastrointestinales.^{74, 75}

Se ha observado un procesamiento central anormal del dolor en los pacientes con DF.⁷⁶ Los estudios con resonancia magnética nuclear (RMN) funcional de los pacientes con DF demostraron anomalías de la conectividad funcional y estructural en las áreas cerebrales responsables de procesar la información visceral aferente.^{77, 78} Estas alteraciones fueron más marcadas en el SDE que en el SDP.

Los desórdenes del eje cerebro-intestino pueden inducir una disfunción de la barrera epitelial intestinal. Hay una fuerte evidencia que indica que el estrés, a través de este eje, puede causar la disfunción de la barrera epitelial intestinal, principalmente vía liberación sistémica y periférica del factor liberador de corticotropina.^{79, 80}

Diagnóstico

La primera etapa del abordaje diagnóstico consiste en realizar una cuidadosa historia clínica, interrogando sobre los síntomas incluidos en los criterios de Roma IV (Tabla 1). Esto nos permitirá clasificar a los pacientes en el subtipo apropiado,⁹ teniendo en cuenta que pueden

Tabla 1. Criterios de Roma IV**B1. Dispepsia funcional**

Criterios de diagnóstico*

1. Uno o más de los siguientes:

- a. Plenitud posprandial molesta.
- b. Saciedad precoz molesta.
- c. Dolor epigástrico molesto.
- d. Ardor epigástrico molesto.

2. Sin evidencia de enfermedad estructural (incluyendo una VEDA) que permita explicar los síntomas.

* Deben cumplirse los criterios de B1a y/o B1b.

* Los criterios deben estar presentes durante los últimos tres meses, con inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico.

B1a. Síndrome de distrés posprandial (SDP)

Criterios de diagnóstico*

Debe incluir uno o ambos de los siguientes, al menos tres días por semana:

1. Plenitud posprandial molesta (es decir, que produce un impacto en las actividades habituales).
2. Saciedad precoz molesta (es decir, que impide terminar una comida de tamaño regular).

Sin evidencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que permita explicar los síntomas en las investigaciones de rutina (incluyendo una VEDA).

* Los criterios deben cumplirse durante los últimos tres meses, con inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico.

Comentarios de apoyo:

- También pueden estar presentes: dolor o ardor epigástrico posprandial, hinchazón en el epigastrio, eructos excesivos y náuseas.
- La presencia de vómitos justifica la consideración de otro trastorno.
- La pirosis no es un síntoma de dispepsia, pero puede coexistir con frecuencia.
- Los síntomas que alivian con la evacuación de heces o gases generalmente no deben considerarse parte de la dispepsia.

B1b. Síndrome de dolor epigástrico (SDE)

Criterios de diagnóstico*

Debe incluir al menos uno de los siguientes síntomas, al menos un día a la semana:

1. Dolor epigástrico molesto (es decir, que produce un impacto en las actividades habituales).
2. Ardor epigástrico molesto (es decir, que produce un impacto en las actividades habituales).

Sin evidencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que permita explicar los síntomas en las investigaciones de rutina (incluyendo una VEDA).

* Los criterios deben cumplirse durante los últimos tres meses, con inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico.

Comentarios de apoyo:

- El dolor puede ser inducido por la ingesta de una comida, aliviado con la ingesta de una comida, o puede ocurrir durante el ayuno.
- También pueden estar presentes: hinchazón epigástrica posprandial, eructos y náuseas.
- Los vómitos persistentes probablemente sugieren otro trastorno.
- La pirosis no es un síntoma de dispepsia, pero puede coexistir con frecuencia.
- El dolor no debe cumplir con los criterios de dolor biliar.
- Los síntomas que alivian con la evacuación de heces o gases generalmente no deben considerarse parte de la dispepsia.

presentar superposición entre los mismos. Resulta relevante investigar sobre la presencia de síntomas o signos de alarma que podrían sugerir un diagnóstico alternativo (por ejemplo, pérdida de peso, anemia, disfagia o vómitos persistentes). La siguiente etapa incluye el examen físico que, aunque generalmente resulta normal, le brinda tranquilidad al paciente.⁸¹

La historia clínica y el examen físico no pueden distinguir con precisión entre la DF y la orgánica. Desafortunadamente, no se dispone de un biomarcador y no existe un algoritmo diagnóstico validado. No se recomienda realizar pruebas de laboratorio de rutina en todos los pacientes,^{9, 82} aunque puede ser de importancia solicitar un hemograma para descartar la presencia de anemia. Se justifica realizar pruebas de laboratorio adicionales ante la sospecha de una posible causa biliar. La ecografía o la tomografía computada de abdomen no se recomiendan de rutina en ausencia de síntomas o signos de alarma o sugestivos de patología biliopancreática, ya que el rendimiento diagnóstico es bajo.⁸³

La mayoría de los pacientes con dispepsia (82%) no muestra hallazgos endoscópicos patológicos: alrededor del 10% presenta una úlcera péptica y menos del 0,5%, cáncer gastroesofágico.⁸⁴ Si bien se requiere de una VEDA negativa para confirmar el diagnóstico de DF,⁹ la necesidad de realizarla se tiene que evaluar en cada paciente en particular. La decisión depende fundamentalmente de los factores de riesgo para cáncer gastrointestinal alto como el sexo masculino, la edad, los antecedentes familiares de cáncer de esófago o estómago y el nacimiento o infancia en países con una elevada incidencia de cáncer gástrico. También, es importante tener en cuenta la presencia de síntomas o signos de alarma y la falta de respuesta al tratamiento. En la reciente guía conjunta del Colegio Americano de Gastroenterología y de la Asociación Canadiense de Gastroenterología (ACG y CAG, por sus siglas en inglés), se sugiere solicitar una VEDA a los pacientes con síntomas de dispepsia a partir de los 60 años. Esta recomendación es condicional y se basa en la incidencia del cáncer gástrico en Canadá y Estados Unidos y en análisis económicos realizados en Estados Unidos.⁸² Debido a la mayor incidencia de cáncer gástrico que hay en América del Sur, la cual es mayor en los países que limitan con el pacífico, la guía latinoamericana de dispepsia recomienda realizar una VEDA en los pacientes con inicio de los síntomas a los 40-45 años.⁸⁵ No se recomienda la toma de biopsias duodenales si no existen otros síntomas o signos que incrementen el riesgo de detectar una enfermedad celíaca.⁸⁶

En los pacientes que no tienen indicación de una VEDA, se recomienda realizar una prueba no invasiva

para detectar *H. pylori*, como el antígeno fecal o la prueba del aliento con urea.⁸²

En resumen, los criterios de Roma IV permiten establecer un diagnóstico presuntivo de DF en la mayoría de los pacientes sin síntomas o signos de alarma y sin factores de riesgo para enfermedades orgánicas, aunque continúa siendo un diagnóstico de exclusión que requiere la realización de una VEDA para confirmarlo en algunas situaciones.⁸⁷

Tratamiento

El manejo de la DF incluye darle tranquilidad al paciente de que no existe una causa estructural para sus síntomas, explicarle la fisiopatogenia y la historia natural del trastorno y brindarle información sobre las limitaciones de las terapias disponibles, con el fin de manejar sus expectativas.⁸⁸

Actualmente, existe poca evidencia para sugerir que un cambio en la dieta lleve a una mejoría de los síntomas de la DF. Si bien algunos alimentos se asociaron con la generación de síntomas de dispepsia, son escasos los ensayos clínicos que evalúan formalmente las intervenciones dietéticas para el tratamiento de la DF.⁸⁹

La terapia médica es el pilar del tratamiento, aunque la mayoría de los fármacos tienen una eficacia limitada y ninguno ha demostrado alterar la historia natural a largo plazo de la DF.⁸⁸ De forma reciente, la guía clínica del ACG y la CAG emitió recomendaciones, con respecto al tratamiento de la DF, en base a la evidencia disponible.⁸²

Erradicación de *Helicobacter pylori*

La guía del ACG y la CAG recomienda erradicar *H. pylori* en todos los pacientes con DF que sean positivos para dicha bacteria. Con una calidad de evidencia alta, se ha estimado un número necesario a tratar (NNT) de 12,5 (IC 95% 10-20).⁸² A pesar de que el impacto de la erradicación en los síntomas de la DF es leve (RR dispepsia persistente 0,91; IC 95% 0,88-0,94; $p = 0,00001$), la recomendación es fuerte debido a que el abordaje es costo efectivo⁹⁰ y a que los eventos adversos asociados al uso de antibióticos generalmente son leves. A su vez, la erradicación de *H. pylori* puede reducir el riesgo futuro de cáncer gástrico y de enfermedad úlcero-péptica por lo que los beneficios de este enfoque superan claramente los daños.

La ganancia con respecto al control de los síntomas puede tardar al menos 6 meses en volverse significativa y esto se ha atribuido al tiempo que demora en resolverse la gastritis asociada a la infección.⁹¹⁻⁹³

Es posible que la eficacia de este abordaje se relacione también con el tratamiento de otros agentes infecciosos que podrían causar la dispepsia.⁹⁴

Inhibidores de la bomba de protones

La guía del ACG y la CAG recomienda tratar con inhibidores de la bomba de protones (IBP) a los pacientes con DF en ausencia de *H. pylori* y a los que permanecen sintomáticos a pesar de la erradicación de la infección. El tratamiento con IBP tiene un impacto estadísticamente significativo en los síntomas de la dispepsia (RR dispepsia persistente 0,87; IC 95% 0,82-0,94; $p < 0,00001$) con un NNT de 10 (IC 95% 7-20). La recomendación es fuerte debido a que los IBP son bien tolerados y accesibles. La calidad de la evidencia disponible es moderada. No se observó un beneficio adicional al duplicar la dosis de los IBP por lo que la droga se debe discontinuar, si el paciente no responde luego de 8 semanas de la dosis estándar. No hay evidencia de que el SDE responda mejor a los IBP que el SDP por lo que, actualmente, no se recomienda utilizar el subtipo de la DF para guiar la elección del tratamiento.⁸² En cuanto a los riesgos a largo plazo del consumo del IBP, en la mayoría de las asociaciones descritas, el número necesario para dañar fue mayor a 1000,⁹⁵ por lo que los beneficios superan a los riesgos. A pesar de esto, la administración de alimentos y medicamentos (FDA, por su sigla en inglés) de Estados Unidos sugiere no continuar un tratamiento a largo plazo con los IBP sin un intento de suspenderlos cada 6-12 meses.

Al comparar los IBP con los proquinéticos, se observó una pequeña diferencia a favor de los primeros (RR dispepsia persistente 0,90; IC 95% 0,81-1; $p = 0,04$). Sin embargo, la mayoría de los estudios involucrados en dicho análisis tienen problemas metodológicos que pueden influenciar en los resultados.⁹⁶

En una investigación reciente, se mostró que los IBP mejoraron la inflamación de la mucosa duodenal y su disfunción de barrera. A su vez, los cambios en los eosinófilos duodenales se asociaron con la eficacia clínica de los IBP en la DF.⁹⁷

Neuromoduladores

La guía del ACG y la CAG recomienda considerar el tratamiento con antidepresivos tricíclicos (ATC) en los pacientes con DF que no responden a la erradicación de *H. pylori* o a los IBP.⁸² Los ATC mostraron un efecto estadísticamente significativo en la reducción de los síntomas de dispepsia (RR 0,74; IC 95% 0,61-0,91) con un NNT de 6 (IC 95% 6-18).⁹⁸ La recomendación es condicional debido a que los ATC se asocian con eventos adversos (constipación, boca seca, retención urinaria y somnolencia) y a que una proporción significativa de los pacientes prefieren no tomar medicamentos antidepresivos. La calidad de la evidencia disponible es moderada.⁸²

En dos ensayos controlados aleatorizados (ECA), se compararon a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con placebo en los pacientes con DF sin encontrar un efecto estadísticamente relevante en los síntomas (RR 1,01; IC 95% 0,89-1,15).^{99, 100}

La mirtazapina, un antidepresivo con actividad adrenergica y serotoninérgica central, tiene potencial en el tratamiento de los pacientes con DF y con pérdida de peso. En un estudio piloto que evaluó a los pacientes con DF y con pérdida de peso, en ausencia de depresión o de un trastorno de ansiedad, dicho fármaco mejoró la saciedad precoz produciendo un aumento significativo de peso en comparación con el placebo.¹⁰¹ En un ECA realizado en pacientes con DF y depresión con pérdida de peso, se mostró una mayor eficacia que con paroxetina y que con el tratamiento convencional para aliviar los síntomas, produciendo un aumento del apetito y una ganancia significativa de peso.¹⁰²

Proquinéticos

La guía del ACG y la CAG recomienda ofrecer tratamiento con proquinéticos a los pacientes con DF que no responden a la erradicación de *H. pylori*, a los IBP o a los ATC. Dicha recomendación es condicional, con una calidad de evidencia muy baja.⁸² Los agentes proquinéticos fueron más efectivos que el placebo (RR 0,81; IC 95% 0,74-0,89) con un NNT de 7 (IC 95% 5-12). En la mayoría de los estudios evaluados, se utilizó cisaprida, la cual se asoció con la prolongación del intervalo QT y arritmias potencialmente mortales, por lo que se retiró del mercado en la mayoría de los países. Al eliminar dicho fármaco del análisis, los proquinéticos siguen siendo más efectivos que el placebo (RR 0,87; IC 95% 0,80-0,94) con un aumento del NNT a 12 (IC 95% 8-27).¹⁰³ La evidencia sugiere un beneficio de los proquinéticos en el tratamiento de ambos subtipos de la DF por lo que, como se mencionó anteriormente, no se recomienda utilizar la clasificación de la DF para guiar la elección del tratamiento. Aparte de la cisaprida, los proquinéticos analizados parecen ser bien tolerados en los tratamientos a corto plazo.⁸²

En el análisis por subgrupos, la acotiamida (RR 0,94; IC 95% 0,91-0,98; NNT 20; IC 95% 13-60) y el tegaserod (RR 0,89; IC 95% 0,82-0,96; NNT 14, IC 95% 8-38) fueron eficaces, en forma individual, en comparación con el placebo, mientras que con la itoprida se observó una tendencia al beneficio (RR 0,70; IC 95% 0,47-1,03). No hay evidencia suficiente para concluir si algún proquinético es más efectivo que otro. La acotiamida, un inhibidor de acetilcolinesterasa que relaja el fundus gástrico, cuenta con licencia para su uso en pacientes con DF en algunos países como Japón e India.¹⁰⁴ El tegaserod

fue retirado del mercado, en la mayoría de los países, debido a sus posibles efectos adversos cardiovasculares. Sin embargo, en Estados Unidos, se reintrodujo en 2019 para su uso en mujeres con SII subtipo constipación con bajo riesgo cardiovascular.^{105, 106}

La domperidona fue evaluada en 7 ensayos clínicos¹⁰⁷⁻¹¹³ que fueron excluidos del análisis realizado por el ACG y la CAG porque no cumplían con los criterios de elegibilidad. La guía expone los resultados de dichos estudios (RR 0,71; IC 95% 0,53-0,97; NNT 3; IC 95% 2-8) porque la domperidona es un fármaco disponible en muchos países, pero aclara que estos hallazgos deben ser interpretados con precaución. A su vez, es importante tener en cuenta que la domperidona puede prolongar el intervalo QT, aumentando el riesgo de arritmias graves en los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes.⁸²

En conclusión, los agentes proquinéticos son una opción terapéutica razonable para los pacientes con DF que no han respondido a otros fármacos.¹⁰³

Probióticos

Como se mencionó anteriormente, de forma reciente se demostró que la inflamación de bajo grado y el aumento de la permeabilidad de la mucosa duodenal son mecanismos involucrados en la fisiopatogenia de la DF,⁴⁶ por lo que se piensa que la modulación de la microbiota intestinal podría ser una opción terapéutica beneficiosa. En una revisión sistemática y un metanálisis reciente,¹¹⁴ se evaluaron 4 ECA que utilizaron diferentes especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* o *Bacillus*¹¹⁵⁻¹¹⁸ en pacientes con DF sin demostrar un efecto en la mejoría de los síntomas.

Rifaximina

La rifaximina tiene múltiples mecanismos por los que podría conducir a una mejoría en los síntomas de DF. Se postula que previene la inflamación intestinal, reduce la hiperalgesia visceral y actúa como un modulador de la microbiota intestinal.¹¹⁹ Recientemente, se llevó a cabo un ECA que evaluó su efecto en los pacientes con DF sin SII. El fármaco fue superior al placebo en proporcionar una mejoría de los síntomas globales de dispepsia (78% versus 52%; OR 3,16; IC 95% 1,23-8,09; $p = 0,02$) y del síntoma plenitud postprandial en forma individual (80% versus 59%; OR 2,82; IC 95% 1,07-7,44; $p = 0,03$).¹²⁰ Se necesitan estudios de mayor tamaño para reproducir este hallazgo y establecer el mecanismo de acción de la rifaximina en esta posible indicación.

Terapias psicológicas

La guía del ACG y la CAG sugiere ofrecer terapias psicológicas a los pacientes con DF que no respondan al tratamiento con fármacos. Esta recomendación es condicional debido a que la calidad de la evidencia disponible es muy baja y a que requiere tiempo y motivación por parte del paciente.⁸² Los estudios analizados¹²¹⁻¹²⁴ mostraron un beneficio significativo de las terapias psicológicas (RR 0,53; IC 95% 0,44-0,65) con un NNT de 3 (IC 95% 3-4). El abordaje más frecuente fue la terapia cognitivo-conductual. A pesar del efecto dramático en la reducción de los síntomas de dispepsia, la calidad de la evidencia es muy baja por lo que los hallazgos se deben interpretar con precaución.

Gastroparesia

La Gp es un trastorno crónico que se caracteriza por un retraso en el VG, después de una comida, en ausencia de una obstrucción mecánica. Los síntomas de presentación incluyen la saciedad precoz, la plenitud postprandial, las náuseas, los vómitos, el dolor epigástrico, la hinchazón y la distensión abdominal.^{125, 126}

Se estima que la prevalencia de la Gp, en la comunidad, es de 24,2 por 100.000 habitantes (0,02%), siendo 4 veces mayor en mujeres que en hombres.¹²⁷ A su vez, se calcula que el 1,8% de la población general podría tener un VGR por lo que la proporción de los pacientes con Gp diagnosticada reflejaría solo la punta del "iceberg".¹²⁸

En la mayoría de las series, la Gp idiopática representa la categoría más frecuente.¹²⁹ Otras causas habituales son la DM y la forma iatrogénica relacionada con fármacos o cirugías.¹³⁰ La Gp puede ocurrir luego de un proceso infeccioso viral¹³¹ o bacteriano.⁶³ Puede relacionarse también con desórdenes neurológicos como la enfermedad de Parkinson y con colagenopatías como la esclerodermia.¹³⁰ Otras causas menos usuales incluyen la disfunción tiroidea, la enfermedad crítica, la pseudoobstrucción intestinal crónica, la amiloidosis, la insuficiencia renal, la enfermedad paraneoplásica, la isquemia mesentérica, la enfermedad degenerativa mitocondrial y las miopatías viscerales, entre otras.^{126, 129, 130}

Fisiopatología

La Gp representa un trastorno complejo que se origina por alteraciones neuromusculares de la función motora gástrica,¹³² con diversos mecanismos fisiopatológicos involucrados a nivel de la inervación entérica intrínseca, vagal extrínseca o muscular.

Neuropatía intrínseca

Se evidenció una disminución en el número de las neu-

ronas inhibitorias nitrinérgicas en el 40% de los pacientes con Gp idiopática y en el 20% de los pacientes con Gp diabética, con una consecuente alteración en la coordinación de la peristalsis gástrica y en la relajación pilórica.¹³³

Se reportó también una disminución en el número de las células intersticiales de Cajal en el cuerpo gástrico de los pacientes con Gp diabética e idiopática; lo cual lleva a un deterioro en la conducción de la actividad eléctrica, interfiriendo con la peristalsis, la trituración y el VG.^{134, 135}

Se ha descrito que el daño sobre las células intersticiales de Cajal está relacionado con una disrupción del balance entre los macrófagos M1 proinflamatorios y los macrófagos M2 antiinflamatorios con una reducción de los últimos, los cuales median la reparación celular atenuando el estrés oxidativo.^{135, 136}

En algunos pacientes, la Gp puede considerarse un desorden gastrointestinal autoinmune con la presencia de niveles elevados de autoanticuerpos que pueden desencadenar inflamación y dismotilidad gastrointestinal. En cerca de un 35% de los pacientes con Gp, se encontró una ganglionitis mientérica relacionada con los linfocitos T.¹³⁷ A su vez, en un grupo de pacientes con Gp, se evidenció la presencia de anticuerpos antiglutamato decarboxilasa con una buena respuesta a la administración de la inmunoglobulina endovenosa, el micofenolato o la metilprednisolona.¹³⁸

Más allá de las alteraciones neuromusculares gástricas, los datos recientes sugieren que la dismotilidad en el intestino delgado podría cumplir un rol en la patogenia de la Gp. En un estudio, se identificó dismotilidad entérica en todos los pacientes que presentaban VGR y la severidad de los síntomas se asoció con la misma, no así con el VGR.¹³⁹

Es importante tener en cuenta que, aunque menos estudiados, algunos síntomas de la Gp pueden reflejar anormalidades en la función sensorial gástrica de forma similar a la DF. En los pacientes con síntomas de Gp, se encontró que los mismos no siempre se correlacionan con la severidad en el retraso del VG.¹⁴⁰ En la Gp idiopática y en la diabética, se ha demostrado que la hipersensibilidad a la distensión gástrica y la alteración de la acomodación gástrica empeoran los síntomas.^{141, 142}

Al igual que en la DF, los síntomas de la Gp podrían reflejar un procesamiento anormal de las sensaciones viscerales en el SNC.¹⁴³ En un estudio, se demostró una disminución significativa de la red de conectividad insular bilateral en los pacientes con Gp y náuseas, sugiriendo una vía potencial a través de la cual pueden ser moduladas estas últimas.¹⁴⁴

Gastroparesia diabética

La DM es la enfermedad sistémica que más se asocia

con la Gp. El VGR es más pronunciado en los pacientes con DM tipo 1.¹⁴⁵ La incidencia a 10 años es mayor en la DM tipo 1 (5,2%) que en la tipo 2 (1%).¹⁴⁶ Su fisiopatología es multifactorial con la participación de la hiperglucemia y de la denervación vagal extrínseca y entérica intrínseca.¹³⁰

La hiperglucemia aguda ha mostrado un efecto inhibitorio en el VG mediado por el sistema nervioso entérico, el vago y el descenso de los niveles de motilina.¹⁴⁷⁻¹⁴⁸

No está claro si la hiperglucemia crónica tiene un efecto en el VG.^{149, 150}

Gastroparesia posquirúrgica

Generalmente causada por la injuria o el atrapamiento del nervio vago, representa la tercera causa más común de Gp.¹²⁹ Se observa con mayor frecuencia luego de la cirugía antirreflujo y bariátrica. La injuria no intencionada del nervio vago ocurre en un 10 a 42% de las funduplicaturas.¹⁵¹ Un estudio que comparó la distensibilidad pilórica con sonda de imagen luminal funcional (FLIP, por su sigla en inglés), luego de diferentes cirugías, demostró que la mayor reducción de la distensibilidad pilórica ocurrió de forma posterior a la cirugía antirreflujo y a la esofagectomía.¹⁵² Sin embargo, se ha reportado que los síntomas de estasis gástrica persisten solo en una minoría de los pacientes al año de una funduplicatura de Nissen.¹⁵³

Gastroparesia secundaria a fármacos

Representa la segunda causa de Gp iatrogénica después de la posquirúrgica. La Gp se asocia con el tratamiento concomitante con los analgésicos opioides, los agentes anticolinérgicos y las drogas neuromoduladoras centrales como los antidepresivos.^{145, 154, 155}

Los agonistas opioides μ estimulan el tono del esfínter pilórico e inhiben la contractilidad antral con el consecuente retraso del VG.¹⁵⁶ Incluyen la codeína, la morfina y la oxicodona,^{157, 158} observándose un menor efecto con el tramadol.¹⁵⁹

Los agentes hipoglucemiantes como los análogos de la amilina (pramlintida) y los análogos o agonistas del péptido 1 similar a glucagón (GLP1) (liraglutida y exenatida) pueden retrasar el VG.¹⁶⁰ En contraste, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, como la vildagliptina y la sitagliptina, no se asocian con la Gp.¹⁶¹

Gastroparesia posviral

De forma poco habitual, puede observarse un VG anormal luego de una infección viral aguda autolimitada, especialmente en las mujeres de edad media.¹⁶² Usualmente, la Gp posviral presenta un buen pronóstico y con fre-

cuencia mejora dentro del año de seguimiento.^{163, 164} Sin embargo, una minoría de los pacientes con Gp asociada a infecciones virales específicas como *Epstein-Barr*, *Norovirus*, *Herpes virus* y *Citomegalovirus* pueden desarrollar una disfunción autonómica, presentando un peor pronóstico con una resolución más lenta de los síntomas.¹³¹

Otras causas de gastroparesia

Los desórdenes del músculo liso infiltrativos (esclerodermia, amiloidosis) o degenerativos (miopatía de víscera hueca, citopatía mitocondrial) pueden ser causas de la Gp. Las enfermedades miopáticas se asocian con una afectación más generalizada del tracto gastrointestinal.¹³⁰ En la esclerodermia, la Gp se relaciona con depósito submucoso de colágeno, reemplazo del músculo liso por tejido fibroso y alteraciones ultraestructurales de las fibras nerviosas.¹⁶⁵

Diagnóstico

Una historia clínica detallada debe ayudar a descartar enfermedades orgánicas como DM, colagenopatías, miopatías, causas de daño del nervio vago como la cirugía abdominal o torácica^{166, 167} y procedimientos como la ablación cardíaca por fibrilación auricular.¹⁶⁸ Es importante interrogar sobre la presencia de estreñimiento, trastornos de la defecación,^{169, 170} síntomas neurológicos autonómicos,¹⁶⁶ consumo de fármacos que pueden retrasar el VG^{171, 172} y abuso de cannabinoides como la marihuana. También, es útil evaluar la pérdida de peso no intencionada para determinar la gravedad del trastorno.

El examen físico incluye la evaluación del estado de hidratación y nutrición, la presencia de dolor y distensión abdominal, pudiéndose detectar signos sugestivos de colagenopatías.

La evaluación inicial consta de pruebas de laboratorio de rutina, TSH, evaluación de los marcadores nutricionales y serológicos en los pacientes con bajo peso y de anticuerpos específicos ante la sospecha de colagenopatías.¹⁷³

Videoendoscopia digestiva alta

Está indicada para excluir la presencia de una obstrucción mecánica. A su vez, permite visualizar el contenido gástrico en ayunas. De forma ocasional, se pueden encontrar bezoares (restos sólidos no digeribles organizados) en los pacientes con atonía gástrica posquirúrgica. En contraste, el hallazgo de restos de comida no organizados retenidos en el estómago es frecuente y no se debe asumir que se debe a la presencia de Gp. Coleski y col. evaluaron, mediante una gammagrafía, a los pacientes que tenían retención de alimentos en la VEDA sin evidencia de una obstrucción mecánica y encontraron que el 74% presen-

taba un VGR.¹⁷⁴ El hallazgo de alimentos, en los pacientes con un VG normal, puede estar relacionado con el incumplimiento del ayuno recomendado o, posiblemente, con la variabilidad interindividual en la frecuencia del complejo motor migratorio.¹⁷⁵

Si la VEDA no revela la causa de los síntomas, se pueden realizar estudios funcionales para medir el VG.

Gammagrafía para medición de vaciamiento gástrico

Es el *gold standard* actual para establecer el diagnóstico de Gp.^{176, 177} Luego de una noche de ayuno, se les ofrece a los pacientes una comida sólida baja en grasas marcada con tecnecio 99m.¹⁷⁸ Se les realizan imágenes a las 0, 1, 2 y 4 horas para evaluar el tránsito a través del tracto gastrointestinal superior. Una retención gástrica superior al 10% a las 4 horas indica un VGR.¹²⁶

La técnica tiene varias limitaciones: a) el contenido calórico y de grasas de la comida sugerida es bajo y no reproduce una comida normal, por lo que probablemente subestima la prevalencia real de la Gp, aunque tiene la ventaja de reducir los falsos positivos; b) debido a la exposición a la radiación, debe utilizarse con precaución en las mujeres en edad fértil y no es una técnica ideal para monitorear la evolución clínica o los efectos del tratamiento; c) existen escasos centros de medicina nuclear en el mundo; y d) es un estudio prolongado y costoso.¹⁷⁹

Prueba del aliento con carbono 13

Ha sido validada como una alternativa a la gammagrafía de vaciamiento gástrico (GVG). Esta prueba incorpora un isótopo estable, el carbono 13 (¹³C), en un sustrato como el ácido octanoico o la espirulina. Es un método no invasivo, fácil de realizar, con un costo similar a la gammagrafía, que no expone a radiación ionizante; pudiendo utilizarse en mujeres embarazadas o en período de lactancia y en niños. Se lleva a cabo durante un período de 4 horas, después de un ayuno de 8. Luego de recolectar una muestra de aire espirado basal, los pacientes ingieren una comida que contiene el sustrato mencionado y se toman muestras adicionales cada 30 minutos. A medida que la comida se vacía del estómago, el sustrato se somete a la digestión, la absorción y el metabolismo para producir ¹³CO₂, el cual se elimina en el aire espirado. La acumulación de ¹³CO₂ en la respiración, refleja la velocidad del VG.^{180, 181} Los factores que pueden influir en los resultados de la prueba son cambios en la excreción endógena del CO₂ causados por la actividad física, la malabsorción, la insuficiencia pancreática exocrina, la insuficiencia cardíaca y las enfermedades pulmonares o hepáticas.^{130, 182}

Cápsula de motilidad inalámbrica (SmartPill®)

Ha sido aprobada por la FDA para la evaluación del VG y del tránsito colónico. Mide el pH, la temperatura y la presión en todo el tracto gastrointestinal.¹⁸³ La finalización del VG se demuestra por un cambio abrupto en el pH en el rango alcalino debido al paso de la cápsula al duodeno. El VG por cápsula de motilidad inalámbrica tuvo una correlación moderada con la GVG.¹⁸⁴

Otras técnicas para medir el VG son la RMN y la ecografía, las cuales se han utilizado generalmente con fines de investigación.^{185, 186}

Actualmente, la electrogastrografía y la manometría antroduodenal no son utilizadas en la práctica clínica.¹⁸⁷

Tratamiento

Es razonable recomendar a los pacientes con Gp que eviten las comidas abundantes con un elevado contenido de grasas y fibras, ya que tienden a retrasar el VG.¹⁸⁸ Debido a que el VG de líquidos con frecuencia está conservado en los pacientes con Gp, se sugiere aumentar la ingesta de nutrientes en forma líquida.¹⁸⁹ Aunque estas sugerencias se basan en consideraciones fisiopatológicas, no han sido validadas en estudios apropiados.

Más del 60% de los pacientes con Gp tienen dietas hipocalóricas y presentan deficiencias en vitaminas y minerales.¹⁹⁰ Por lo tanto, es importante que reciban evaluación y asesoramiento nutricional.

En los pacientes diabéticos, se sugiere un buen control glucémico, a pesar de que no se ha establecido su beneficio a largo plazo en la normalización del VG ni en los síntomas.¹⁹¹

Proquinéticos y antieméticos

La metoclopramida, un antagonista del receptor de dopamina-2 (D2) y agonista parcial del receptor 5-hidroxitriptamina tipo 4 (5-HT₄), ejerce efectos proquinéticos y antieméticos. Es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la Gp, con una restricción de su uso a 12 semanas. Dado que atraviesa la barrera hematoencefálica, puede provocar efectos centrales como ansiedad, depresión, temblores y otros efectos secundarios extrapiramidales más graves que incluyen la discinesia tardía.¹⁹²⁻¹⁹⁴

La eritromicina funciona como agonista de los receptores de motilina y produce una mejoría del VG en los pacientes con Gp.¹⁹⁵ A pesar de que su efecto gastrocinético es reconocido, hay muy poca evidencia sobre su efecto en los síntomas de los pacientes con Gp. En una revisión sistemática, se evaluó 5 ensayos clínicos no controlados que informaron una mejoría sintomática en el 43% de los pacientes tratados con este medicamento vía oral (250 mg

3 veces por día en su mayoría) por 2 a 4 semanas.¹⁹⁶ La eritromicina puede interactuar con otros fármacos metabolizados por el citocromo P450 3A4, puede producir la prolongación del intervalo QT y tiene la posibilidad de inducir una resistencia bacteriana a los antibióticos.¹²⁶ Su respuesta clínica desciende después de 4 semanas de tratamiento, debido a la regulación hacia abajo de los receptores de motilina.¹⁹⁷

Un abordaje aceptable para contrarrestar los efectos adversos de la metoclopramida y la taquifilaxia de la eritromicina es utilizarlas de forma alterna, en la menor dosis que sea efectiva. Ambas están disponibles en formulación líquida, la cual se prefiere en los pacientes con Gp.¹²⁶

El camicinal, otro agonista de los receptores de motilina, mejoró el VG en pacientes con Gp diabética sin disminución de la respuesta, luego de 28 días de tratamiento.¹⁹⁸

La prucaloprida es un agonista selectivo del receptor 5-HT₄ que ejerce un efecto enterocinético y está aprobado para el tratamiento de la constipación crónica en varios países. Tiene un perfil de seguridad favorable y no afecta el intervalo QT.^{199, 200} Recientemente, un ensayo cruzado controlado con placebo evaluó su eficacia en un pequeño número de pacientes con Gp idiopática (n = 28) y diabética (n = 6) mostrando una mejoría significativa de los síntomas y de la tasa de VG a sólidos. No se encontró una correlación entre ambos hallazgos,²⁰¹ por lo que se necesitan estudios adicionales para identificar el mecanismo subyacente a la mejoría de los síntomas.

El velusetrag, un potente agonista selectivo del receptor 5-HT₄, se encuentra en investigación para el tratamiento de los trastornos de la motilidad gastrointestinal incluida la Gp. En un estudio de fase 2 aleatorizado, doble ciego y cruzado, produjo una mejoría significativa del VG con respecto al placebo (52% frente al 5%, $p = 0,002$) en 34 pacientes con Gp diabética e idiopática. La mayoría de los efectos adversos fue leve y se los relacionó con la aceleración del tránsito gastrointestinal.²⁰²

La relamorelina, un agonista selectivo del receptor de la grelina que se administra en forma subcutánea, se encuentra en investigación para el tratamiento de la Gp diabética. Se la evaluó en 2 ensayos de fase 2 controlados con placebo demostrando una mejoría significativa en los síntomas y en el VG. Un 15% de los pacientes tuvo una hiperglucemia dosis-dependiente como efecto adverso.^{203, 204} Actualmente, el fármaco está siendo evaluado en ensayos de fase 3.

El aprepipant, un antagonista del receptor de neuroquinina NK1, aprobado por la FDA para vómitos por quimioterapia o posquirúrgicos, demostró una mejoría

sintomática y de la acomodación gástrica en los pacientes con Gp.^{205, 206}

Algunos cannabinoides sintéticos (ej. dronabinol y nabilone) que se utilizan para el tratamiento de náuseas y vómitos por quimioterapia se encuentran en investigación en la Gp, aunque su utilidad es aún controversial.²⁰⁷

Neuromoduladores

A diferencia de lo que ocurre en la DF, la nortriptilina no demostró mejoría de los síntomas en un ECA de 65 pacientes con Gp idiopática.²⁰⁸

La mirtazapina mejoró, de forma significativa, las náuseas y los vómitos en un ensayo no controlado con placebo que evaluó a 30 pacientes con Gp refractaria a otros tratamientos. A su vez, mejoró la hiporexia y aumentó la capacidad de terminar una comida de tamaño normal. Los efectos adversos más frecuentes fueron la somnolencia y la fatiga.²⁰⁹ Se necesitan ECA para evaluar esta indicación para mirtazapina y determinar posibles predictores de respuesta.

La levosulpirida, un agente antipsicótico con actividad antidopaminérgica y serotoninérgica, mostró una mejoría de los síntomas en los pacientes con Gp diabética²¹⁰ e idiopática,²¹¹ sin cambios en el VG.

Estimulación eléctrica gástrica

El tratamiento no farmacológico se reserva para los casos graves de Gp con síntomas refractarios a las drogas vigentes.²¹²

La estimulación eléctrica gástrica (EEG) consiste en dos electrodos que se colocan, mediante laparoscopia o laparotomía, en la capa muscular de la curvatura mayor del estómago; y un marcapasos subcutáneo en la pared abdominal. Antes de colocar el dispositivo permanente, se puede realizar una estimulación eléctrica temporal para determinar la respuesta. Este procedimiento fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la Gp idiopática y diabética, aunque su uso ha sido controvertido. Una revisión sistemática y metanálisis evaluó 5 ECA sin encontrar un beneficio clínico luego de la intervención.²¹³ Un estudio reciente describe una experiencia multicéntrica en EEG a partir de una base de datos prospectiva de más de 300 pacientes con síntomas de Gp, con y sin VGR. El trabajo mostró que los pacientes que se sometieron a la EEG experimentaron mejoría significativa de las náuseas (RR 1,31; IC 95% 1,03-1,67; $p = 0,04$).²¹⁴ Un ECA reciente con diseño cruzado demostró que la EEG redujo la frecuencia de náuseas y vómitos (Score

de vómitos ON $2,3 \pm 1,7$ vs. OFF $1,9 \pm 1,7$; $p = 0,01$) en pacientes con Gp, a pesar de que no se observó una mejoría significativa en el VG.²¹⁵

Procedimientos endoscópicos

Como se mencionó anteriormente, la disfunción pilórica contribuye a la fisiopatología de la Gp. En la última década, el advenimiento de la planimetría por impedancia, mediante el uso de FLIP, permitió evaluar la distensibilidad de diferentes segmentos del tracto gastrointestinal. Recientemente, se demostró que la distensibilidad pilórica disminuida se correlaciona con los síntomas de la Gp, aunque hubo discordancia en cuanto a la correlación con el VGR. Esta técnica podría ser útil para identificar a los pacientes con Gp que pueden beneficiarse de terapias dirigidas al píloro.^{216, 217}

Los estudios iniciales no controlados sugirieron una buena respuesta a la inyección de toxina botulínica en el músculo pilórico.^{218, 219} Sin embargo, dos investigaciones controladas posteriores no demostraron superioridad en comparación con la inyección de solución salina.^{220, 221}

De forma reciente, se ha desarrollado la miotomía endoscópica peroral gástrica (G-POEM, por su sigla en inglés) como un abordaje terapéutico novedoso. Esta técnica mínimamente invasiva emplea los principios de la miotomía endoscópica peroral (POEM) esofágica y fue realizada por primera vez en humanos por Khashab y col. en 2013.²²² Una revisión sistemática reciente que evaluó su seguridad y eficacia en el tratamiento de la Gp encontró tasas de respuesta clínica del 73 al 86% con tasas bajas de complicaciones (0-6,7%).²²³ Un metanálisis reciente incluyó a 7 estudios con un total de 196 pacientes con Gp refractaria, mostrando una mejoría significativa de los síntomas a los 5 días y del VG a los 2-3 meses del procedimiento. Se reportaron efectos adversos en el 6% de los pacientes, siendo el más frecuente el capnoperitoneo, el cual se manejó satisfactoriamente mediante descompresión con aguja.²²⁴ La G-POEM tuvo éxito clínico en el tratamiento de la Gp refractaria en otra revisión sistemática reciente con metanálisis, con resultados clínicos similares a los obtenidos con la piloroplastia quirúrgica.²²⁵

A pesar de que estos resultados iniciales son prometedores, es necesario tener precaución al interpretarlos debido a que se basan en estudios no controlados con seguimiento a corto plazo. Se requieren ensayos controlados de mayor tamaño para seleccionar el subgrupo de pacientes con disfunción pilórica que se podría beneficiar de esta técnica al igual que para determinar su eficacia a largo plazo.

Conclusión

Esta revisión abordó aspectos importantes en el conocimiento actual sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la DF y la Gp. Existe una superposición significativa entre ambos trastornos, los cuales se consideran como parte de un espectro de disfunción sensitivo-motora gastroduodenal. Las investigaciones recientes y en curso se centran en nuevos mecanismos fisiopatológicos y en novedosos abordajes terapéuticos que permitirán mejorar el manejo de los pacientes, especialmente de aquellos con síntomas refractarios a las terapias vigentes.

Aviso de derechos de autor



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

Cite este artículo como: Manresa MM, Carboné PC, Díez G. *Dispepsia funcional y gastroparesia: ¿dos entidades superpuestas? De la fisiopatología a la terapéutica. Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):143-62. <https://doi.org/10.52787/bvbw1724>*

Referencias

- Lacy BE. Functional dyspepsia and gastroparesis: one disease or two? *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1615-20.
- Cangemi DJ, Lacy BE. Gastroparesis and functional dyspepsia: different diseases or different ends of the spectrum? *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(6):509-17.
- Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1592-622.
- Van Lelyveld N, Schipper M, Samsom M. Lack of Relationship Between Chronic Upper Abdominal Symptoms and Gastric Function in Functional Dyspepsia. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008;53(5):1223-30.
- Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Association of the Predominant Symptom With Clinical Characteristics and Pathophysiological Mechanisms in Functional Dyspepsia. *Gastroenterology*. 2006;130(2):296-303.
- Fischler B, Vandenberghe J, Persoons P, De Gucht V, Broekaert D, Luyckx K, Tack J. Evidence-based subtypes in functional dyspepsia with confirmatory factor analysis: Psychosocial and pathophysiological correlates. *Gastroenterology*. 2001;120:A51-2.
- Van Oudenhove L, Holvoet L, Vandenberghe J, Vos R, Tack J. Do we have an alternative for the Rome III gastroduodenal symptom-based subgroups in functional gastroduodenal disorders? A cluster analysis approach. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(8):730-8.
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466-79.
- Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
- Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018;3(4):252-62.
- Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049-57.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P, faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64:1353-67.
- Fang YJ, Liou JM, Chen CC, Lee JY, Hsu YC, Chen MJ, Tseng PH, Chen CC, Chang CY, Yang TH, Chang WH, Wu JY, Wang HP, Luo JC, Lin JT, Shun CT, Wu MS; Taiwan Gastrointestinal Disease and *Helicobacter* Consortium. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria. *Gut*. 2015;64:1517-28.
- Hsu YC, Liou JM, Liao SC, Yang TH, Wu HT, Hsu WL, Lin HJ, Wang HP, Wu MS. Psychopathology and personality trait in subgroups of functional dyspepsia based on Rome III criteria. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2534-42.
- Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, Storskrubb T, Vieth M, Johansson SE, Bolling-Sternevald E, Agréus L. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology*. 2009;137:94-100.
- Gracie DJ, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P, Ford AC. No increase in prevalence of somatization in functional vs organic dyspepsia: a cross-sectional survey. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(7):1024-31.
- Aro P, Talley NJ, Agréus L, Johansson SE, Bolling-Sternevald E, Storskrubb T, Ronkainen J. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(11):1215-24.
- Perveen I, Parvin R, Saha M, Bari MS, Huda MN, Ghosh M. Prevalence of Irritable Bowel Syndrome (IBS), Migraine and Co-Existing IBS-Migraine in Medical Students. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(11):OC09-13.
- Locke GR, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ, Talley NJ. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17:29-34.
- Talley NJ. Editorial: Moving Away From Focussing on Gastric Pathophysiology in Functional Dyspepsia: New Insights and Therapeutic Implications. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112:141-4.

21. Carbone F, Tack J. Gastrointestinal mechanisms underlying functional gastric disorders. *Dig Dis*. 2014;32(3):222-9.
22. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuysel T, Van Oudenhove L, Tack J. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:132-40.
23. Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, Burton DD. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1685-94.
24. Ardila-Hani A, Arabyan M, Waxman A, Ih G, Berel D, Pimentel M, Conklin J, Soffer EE. Severity of dyspeptic symptoms correlates with delayed and early variables of gastric emptying. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):478-87.
25. Haag S, Talley NJ, Holtmann G. Symptom patterns in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: relationship to disturbances in gastric emptying and response to a nutrient challenge in consulters and non-consulters. *Gut*. 2004;53:1445-51.
26. Talley NJ, Locke GR, Lahr BD, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, Rojavin MA, Tack J. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut*. 2006;55(7):933-9.
27. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2006;130(2):296-303.
28. Jian R, Ducrot F, Ruskone A, Chaussade S, Rambaud JC, Modigliani R, Rain JD, Bernier JJ. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia. *Digestive Diseases and Sciences*. 1989;34:657-64.
29. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Mandawat A, Erwin PJ, Murad MH. Effects of Proton Pump Inhibitors on Gastric Emptying and Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1650-60.
30. Park S-Y, Acosta A, Camilleri M, Burton D, Harmsen WS, Fox J, Szarka LA. Gastric Motor Dysfunction in Patients With Functional Gastrointestinal Symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(11):1689-99.
31. Kim DY, Delgado-Aros S, Camilleri M, Samsom M, Murray JA, O'Connor MK, Brinkmann BH, Stephens DA, Lighvani SS, Burton DD. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(11):3099-105.
32. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada J-R. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003;124:1220-9.
33. Bortolotti M, Bolondi L, Santi V, Sarti P, Brunelli F, Barbara L. Patterns of Gastric Emptying in Dysmotility-Like Dyspepsia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1995;30(5):408-10.
34. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer E. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut*. 1998;42(6):814-22.
35. Holtmann G, Goebell H, Talley J. Impaired small intestinal peristaltic reflexes and sensory thresholds are independent functional disturbances in patients with chronic unexplained dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:485-91.
36. Greydanus MP, Vassallo M, Camilleri M, Nelson DK, Hanson RB, Thomforde GM. Neurohormonal factors in functional dyspepsia: insights on pathophysiological mechanisms. *Gastroenterology*. 1991;100:1311-8.
37. Bouin M, Lupien F, Riberdy M, Boivin M, Plourde V, Poitras P. Intolerance to visceral distension in functional dyspepsia or irritable bowel syndrome: an organ specific defect or a pan intestinal dysregulation? *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(3):311-4.
38. Simrén M, Tornblom H, Palsos OS, van Tilburg MAL, Van Oudenhove L, Tack J, Whitehead WE. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. *Gut*. 2018;67(2):255-62.
39. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2001;121(3):526-35.
40. Farré R, Vanheel H, Vanuysel T, Masaoka T, Tornblom H, Simrén M, Van Oudenhove L, Tack JF. In Functional Dyspepsia, Hypersensitivity to Postprandial Distention Correlates With Meal-Related Symptom Severity. *Gastroenterology*. 2013;145(3):566-73.
41. Oshima T, Okugawa T, Tomita T, Sakurai J, Toyoshima F, Watarai J, Yamaguchi K, Fujimoto K, Adachi K, Kinoshita Y, Kusunoki H, Haruma K, Miwa H. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:175-82.
42. Samsom M, Verhagen MA, vanBerge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology*. 1999;116(3):515-20.
43. Lee KJ, Vos R, Janssens J, Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286:G278-84.
44. Vanuysel T, Karamanolis G, Vos R, Van Oudenhove L, Farré R, Tack J. Role of duodenal mucosal nerve endings in the acid-induced duodenogastric sensorimotor reflex: effect of benzocaine in healthy humans. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(5):e353-61.
45. Barbera R, Feinle C, Read NW. Nutrient-specific modulation of gastric mechanosensitivity in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1636-41.
46. Vanheel H, Vicario M, Vanuysel T, Van Oudenhove L, Martinez C, Keita AV, Pardon N, Santos J, Söderholm JD, Tack J, Farré R. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63:262-71.
47. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, Bassan M, Kalantar JS, Weltman MD, Jones M, Powell N, Talley NJ. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: Confirmation of a positive association in an Australian cohort. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;29:474-9.
48. Talley NJ, Walker MM, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Hindley LA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Agréus L. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1175-83.
49. Futagami S, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Gudis K, Iwakiri K, Itoh T, Sakamoto C. Migration of Eosinophils and CCR2-/CD68-Double Positive Cells Into the Duodenal Mucosa of Patients With Postinfectious Functional Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(8):1835-42.

50. Walker MM, Salehian SS, Murray CE, Rajendran A, Hoare JM, Negus R, Powell N, Talley NJ. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy - an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(11):1229-36.
51. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, Pennaneac'h CJ, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Agréus L. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(7):765-73.
52. Ronkainen J, Aro P, Walker MM, Agréus L, Johansson SE, Jones M, Talley NJ. Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:24-32.
53. Wang X, Li X, Ge W, Huang J, Li G, Cong Y, Li F, Liu Z, Liu Z, Li Y, Yuan H. Quantitative evaluation of duodenal eosinophils and mast cells in adult patients with functional dyspepsia. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19(2):50-6.
54. Du L, Shen J, Kim JJ, Yu Y, Ma L, Dai N. Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study. *Sci Rep.* 2016;6:34305.
55. Vanheel H, Vicario M, Boesmans W, Vanuytsel T, Salvo-Romero E, Tack J, Farré R. Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation. *Sci Rep.* 2018;8:5383.
56. Walker MM, Warwick A, Ung C, Talley NJ. The role of eosinophils and mast cells in intestinal functional disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(4):323-30.
57. Nakagawa K, Hara K, Fikree A, Siddiqi S, Woodland P, Masamune A, Aziz Q, Sifrim D, Yazaki E. Patients with dyspepsia have impaired mucosal integrity both in the duodenum and jejunum: in vivo assessment of small bowel mucosal integrity using baseline impedance. *J Gastroenterol.* 2020;55(3):273-80.
58. Cirillo C, Bessissow T, Desmet AS, Vanheel H, Tack J, Berghe PV. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(8):1205-15.
59. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Gururatsakul M, Pilkington KR, Brierley SM, Blackshaw LA, Gerken G, Talley NJ, Holtmann G. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(6):1089-98.
60. Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zanddecki M, Janssens J. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2002;122(7):1738-47.
61. Pike BL, Porter CK, Sorrell TJ, Riddle MS. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(10):1558-63.
62. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2015;41(2):177-88.
63. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, Perona M. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129:98-104.
64. Dizdar V, Gilja OH, Hausken T. Increased visceral sensitivity in Giardia-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT3-antagonist ondansetron. *Neurogastroenterology & Motility.* 2007;19(12):977-82.
65. Porter CK, Gormley R, Tribble DR, Cash BD, Riddle MS. The Incidence and Gastrointestinal Infectious Risk of Functional Gastrointestinal Disorders in a Healthy US Adult Population. *American Journal of Gastroenterology.* 2011;106:130-8.
66. Spiller R. Postinfectious functional dyspepsia and postinfectious irritable bowel syndrome: different symptoms but similar risk factors. *Gastroenterology.* 2010;138:1660-3.
67. Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, Underwood JE, Read NW. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut.* 1999;44(3):400-6.
68. Ohman L, Simrén M. Intestinal Microbiota and its Role in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Current Gastroenterology Reports.* 2013;15:323-7.
69. Zhong L, Shanahan ER, Raj A, Koloski NA, Fletcher L, Morrison M, Walker MM, Talley NJ, Holtmann G. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. *Gut.* 2017;66(6):1168-9.
70. Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, Koga Y. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4:e000144.
71. Gomes Costa MB, Azeredo IL, Marciano RD, Caldeira LM, Bafutto M. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H2 breath test. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(4):279-83.
72. Shimura S, Ishimura N, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Tamagawa Y, Aimi M, Oshima N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22:60-8.
73. Aro P, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety Is Linked to New-Onset Dyspepsia in the Swedish Population: A 10-Year Follow-up Study. *Gastroenterology.* 2015;148(5):928-37.
74. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut.* 2012;61(9):1284-90.
75. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:592-600.
76. Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, Bormans G, Demyttenaere K, Fischler B, Geeraerts B, Janssens J, Tack J. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1684-93.
77. Lee IS, Wang H, Chae Y, Preissl H, Enck P. Functional neuroimaging studies in functional dyspepsia patients: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(6):793-805.
78. Chen Y, Wang R, Hou B, Feng F, Fang X, Zhu L, Sun X, Wang Z, Ke M. Regional Brain Activity During Rest and Gastric Water Load in Subtypes of Functional Dyspepsia: A Preliminary Brain Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(2):268-79.
79. Rodiño-Janeiro BK, Alonso-Cotoner C, Pigrau M, Lobo B, Vicario M, Santos J. Role of Corticotropin-releasing Factor in Gastrointestinal Permeability. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21:33-50.

80. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschueren S, Houben E, Salim Rasool S, Tóth J, Holvoet L, Farré R, Van Oudenhove L, Boeckstaens G, Verbeke K, Tack J. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(8):1293-9.
81. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the Clinical History Distinguish Between Organic and Functional Dyspepsia? *JAMA*. 2006;295(13):1566-76.
82. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:988-1013.
83. Heikkinen M, Räsänen H, Färkkilä M. Clinical value of ultrasound in the evaluation of dyspepsia in primary health care. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005;40(8):980-4.
84. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):830-7.
85. Aguilar Paiz L, Barreda F, Burgos H, Bustos Fernández L, DeFilippi C, González JC, Gutiérrez Castrellón P, Hani A, López Colombo A, Leyton JC, Pérez CL, Moreno JM, Olmos J, Oviedo C, Quintero I, Valdovinos MA. Guía Latinoamericana de Dispepsia Funcional. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2014;44(2):1-80.
86. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Upper Gastrointestinal Biopsy to Evaluate Dyspepsia in the Adult Patient in the Absence of Visible Mucosal Lesions: Clinical Decision Support Tool. *Gastroenterology*. 2015;149(4):1119.
87. Carmona Sánchez R, Gómez Escudero O, Zavala Solares M, Bielsa Fernández MV, Coss Adame E, Hernández Guerrero AI, Huerta Iga F, Icaza Chávez ME, Lira Pedrín MA, Lizárraga López JA, López Colombo A, Noble Lugo A, Pérez Manauta J, Raña Garibay RH, Remes Troche JM, Tamayo JL, Uscanga LF, Zamarripa Dorsey F, Valdovinos Díaz MA, Velarde Ruiz Velasco JA. Consenso mexicano sobre la dispepsia. *Revista de Gastroenterología de México*. 2017;82:309-27.
88. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689-702.
89. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2018;31(3):390-407.
90. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, Delaney B. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group*. *BMJ*. 2000;321(7262):659-64.
91. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, Oakes R, Wilson S, Roalfe A, Bennett C, Forman D. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;19(2):CD002096.
92. Makris N, Barkun A, Crott R, Fallone CA. Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003;19(3):446-64.
93. Suzuki H, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:168-74.
94. Moayyedi P. Helicobacter pylori Eradication for Functional Dyspepsia: What Are We Treating? *Archives of Internal Medicine*. 2011;171:1936-7.
95. Moayyedi P, Yuan Y, Leontiadis G, CAG Clinical Affairs. Canadian Association of Gastroenterology position statement: hip fracture and proton pump inhibitor therapy-a 2013 update. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(10):593-5.
96. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194.
97. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, Lambaerts M, Accarie A, Toth J, Mols R, Augustijns P, De Hertogh G, Van Oudenhove L, Tack J, Vanuytsel T. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients With Functional Dyspepsia. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1521-31.
98. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411-20.
99. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, Lacy BE, DiBaise JK, Prather CM, Abraham BP, El-Serag HB, Moayyedi P, Herrick LM, Szarka LA, Camilleri M, Hamilton FA, Schleck CD, Tilkes KE, Zinsmeister AR. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology*. 2015;149(2):340-9.
100. Tan VPY, Cheung TK, Wong WM, Pang R, Wong BCY. Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *World J Gastroenterol*. 2012;18(42):6127-33.
101. Tack J, Ly HG, Carbone F, Vanheel H, Vanuytsel T, Holvoet L, Boeckstaens G, Caenepeel P, Arts J, Van Oudenhove L. Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):385-92.
102. Jiang SM, Jia L, Liu J, Shi MM, Xu MZ. Beneficial effects of antidepressant mirtazapine in functional dyspepsia patients with weight loss. *World J Gastroenterol*. 2016;22(22):5260-6.
103. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Lacy BE, Andrews CN, Leontiadis GI, Moayyedi P. Prokinetics for Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(2):233-43.
104. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012;61(6):821-8.
105. Marciniak TA, Serebruany V. Should We Use Tegaserod for Irritable Bowel Syndrome? *Am J Ther*. 2019;26(3):e417-20.
106. Madia VN, Messori A, Saccoliti F, Tudino V, De Leo A, De Vita D, Bortolami M, Scipione L, Pindinello I, Costi R, Di Santo R. Tegaserod for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2020;19(4):342-69.
107. Bekhti A, Rutgeerts L. Domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with delayed gastric emptying. *Postgrad Med J*. 1979;55(1):30-2.
108. Chey WY, You CH, Ange DA. Open and double-blind clinical trials of domperidone in patients with unexplained nausea, vomiting, abdominal bloating and early satiety. *Gastroenterology*. 1982;82:1033.
109. Davis RH, Clench MH, Mathias JR. Effects of domperidone in patients with chronic unexplained upper gastrointestinal symptoms: a double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. 1988;33:1505-11.

110. Haarmann K, Lebkuchner F, Widmann A, Kief W, Esslinger M. A double-blind study of domperidone in the symptomatic treatment of chronic post-prandial upper gastrointestinal distress. *Postgrad Med J*. 1979;55(1):24-7.
111. Van de Mierop L, Rutgeerts L, Van den Langenberg B, Staessen A. Oral Domperidone in Chronic Postprandial Dyspepsia. A double-blind placebo-controlled evaluation. *Digestion*. 1979;19(4):244-50.
112. Van G, Ganse V, Damme V. Chronic dyspepsia: double blind treatment with domperidone or a placebo. A multicentre therapeutic evaluation. *Curr Therapeut Res*. 1978;23(6):695-701.
113. Van Outryve M, Lauwers W, Verbeke S. Domperidone for the symptomatic treatment of chronic post-prandial nausea and vomiting. *Postgrad Med J*. 1979;55(1):33-5.
114. Zhang J, Wu HM, Wang X, Xie J, Li X, Ma J, Wang F, Tang X. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99:e19107.
115. Navarro-Rodríguez T, Silva FM, Barbuti RC, Mattar R, Prado Moraes-Filho J, Nogueira de Oliveira M, Bogsan CS, Chinzon D, Eisig JN. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:56.
116. Takagi A, Yanagi H, Ozawa H, Uemura N, Nakajima S, Inoue K, Kawai T, Ohtsu T, Koga Y. Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on *Helicobacter pylori*-Associated Dyspepsia: A Multicenter Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:7490452.
117. Kim LS, Hilli L, Orłowski J, Kupperman JL, Baral M, Waters RF. Efficacy of probiotics and nutrients in functional gastrointestinal disorders: a preliminary clinical trial. *Dig Dis Sci*. 2006;51(12):2134-44.
118. Ohtsu T, Takagi A, Uemura N, Inoue K, Sekino H, Kawashima A, Uchida M, Koga Y. The Ameliorating Effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on Functional Dyspepsia in *Helicobacter pylori*-Uninfected Individuals: A Randomized Controlled Study. *Digestion*. 2017;96:92-102.
119. Xu D, Gao J, Gilliland M, Wu X, Song I, Kao JY, Owyang C. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology*. 2014;146(2):484-96.
120. Tan VPY, Liu KSH, Lam FYF, Hung IF, Yuen MF, Leung WK. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:767-76.
121. Cao J, Ren X, Zhu G. Sa1116 Significance of Double Steps Re-attribution Integrative Model for Patients With Functional Dyspepsia (FD). *Gastroenterology*. 2013;5(1):S205-6.
122. Haag S, Senf W, Tagay S, Langkafel M, Braun-Lang U, Pietsch A, Heuft G, Talley NJ, Holtmann G. Is there a benefit from intensified medical and psychological interventions in patients with functional dyspepsia not responding to conventional therapy? *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:973-86.
123. Jiang HMn, Jiang YB, Zhang SH. The effect of psychotherapy intervention on pharmacotherapy of patients with functional dyspepsia. *Pharmaceutical Care and Research*. 2008;8(1):52-4.
124. Orive M, Barrio I, Orive VM, Matellanes B, Padierna JA, Cabriada J, Orive A, Escobar A, Quintana JM. A randomized controlled trial of a 10 week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *J Psychosom Res*. 2015;78:563-8.
125. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127:1589-91.
126. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:18-37.
127. Jung HK, Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, Mullan B, Talley NJ. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136:1225-33.
128. Rey E, Choung RS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ, Locke GR. Prevalence of hidden gastroparesis in the community: the gastroparesis 'iceberg'. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18:34-42.
129. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kiernan B, McCallum RW. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1998;43:2398-404.
130. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, Low PA, Park SY, Parkman HP, Stanghellini V. Gastroparesis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):41.
131. Vassallo M, Camilleri M, Caron BL, Low PA. Gastrointestinal motor dysfunction in acquired selective cholinergic dysautonomia associated with infectious mononucleosis. *Gastroenterology*. 1991;100:252-8.
132. Bekkelund M, Sangnes DA, Gunnar Hatlebakk J, Aabakken L. Pathophysiology of idiopathic gastroparesis and implications for therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54:8-17.
133. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, Bernard CE, Fausone-Pellegrini MS, Smyrk TC, Parkman HP, Abell TL, Snape WJ, Hasler WL, Ünalp-Arida A, Nguyen L, Koch KL, Calles J, Lee L, Tonascia J, Hamilton FA, Pasricha PJ; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;140:1575-85.
134. Battaglia E, Bassotti G, Bellone G, Dughera L, Serra AM, Chiussa L, Repici A, Mioli P, Emanuelli G. Loss of interstitial cells of Cajal network in severe idiopathic gastroparesis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6172-7.
135. Bernard CE, Gibbons SJ, Mann IS, Froschauer L, Parkman HP, Harbison S, Abell TL, Snape WJ, Hasler WL, McCallum RW, Sarosiek I, Nguyen LA, Koch KL, Tonascia J, Hamilton FA, Kendrick ML, Shen KR, Pasricha PJ, Farrugia G; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Association of low numbers of CD206-positive cells with loss of ICC in the gastric body of patients with diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1275-84.
136. Grover M, Bernard CE, Pasricha PJ, Parkman HP, Gibbons SJ, Tonascia J, Koch KL, McCallum RW, Sarosiek I, Hasler WL, Nguyen LAB, Abell TL, Snape WJ, Kendrick ML, Kellogg TA, McKenzie TJ, Hamilton FA, Farrugia G; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Diabetic and idiopathic gastroparesis is associated with loss of CD206-positive macrophages in the gastric antrum. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(6):10.

137. Sharma A, Parkman HP, Thomas R. Myenteric Ganglionitis in Gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;140:S-71.
138. Soota K, Kedar A, Nikitina Y, Arendale E, Vedanarayanan V, Abell TL. Immunomodulation for treatment of drug and device refractory gastroparesis. *Results Immunol*. 2016;6:11-4.
139. Cogliandro RF, Rizzoli G, Bellacosa L, De Giorgio R, Cremon C, Barbara G, Stanghellini V. Is gastroparesis a gastric disease? *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31:e13562.
140. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1422-8.
141. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Determinants of symptom pattern in idiopathic severely delayed gastric emptying: gastric emptying rate or proximal stomach dysfunction? *Gut*. 2007;56:29-36.
142. Kumar A, Attaluri A, Hashmi S, Schulze KS, Rao SS. Visceral hypersensitivity and impaired accommodation in refractory diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:635-42.
143. Frokjaer JB, Andersen LW, Brock C, Simrén M, Ljungberg M, Søfteland E, Dimcevski G, Yavarian Y, Gregersen H, Drewes AM. Altered brain microstructure assessed by diffusion tensor imaging in patients with diabetes and gastrointestinal symptoms. *Diabetes Care*. 2013;36:662-8.
144. Snodgrass P, Sandoval B, Calhoun VD, Ramos-Duran L, Song G, Sun Y, Alvarado H, Bashashati M, Sarosiek I, McCallum RW. Central Nervous System Mechanisms of Nausea in Gastroparesis: An fMRI-Based Case-Control Study. *Dig Dis Sci*. 2020;65:551-6.
145. Parkman HP, Yates K, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ, Farrugia G, Koch KL, Calles J, Abell TL, McCallum RW, Lee L, Unalp-Arida A, Tonascia J, Hamilton F; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Gastroparesis Clinical Research Consortium. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1056-64.
146. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:82-8.
147. Browning KN, Travagli RA. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Compr Physiol*. 2014;4:1339-68.
148. Du P, Grady GO, Paskaranandavadi N, Tang SJ, Abell T, Cheng LK. High-resolution Mapping of Hyperglycemia-induced Gastric Slow Wave Dysrhythmias. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25:276-85.
149. Bharucha AE, Camilleri M, Forstrom LA, Zinsmeister AR. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol*. 2009;70:415-20.
150. Halland M, Bharucha AE. Relationship Between Control of Glycemia and Gastric Emptying Disturbances in Diabetes Mellitus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:929-36.
151. Van Rijn S, Roebroek YGM, Conchillo JM, Bouvy ND, Masclee AA. Effect of Vagus Nerve Injury on the Outcome of Antireflux Surgery: An Extensive Literature Review. *Dig Surg*. 2016;33:230-9.
152. Desprez C, Melchior C, Wuestenberghs F, Huet E, Zalar A, Jacques J, Leroi AM, Gourcerol G. Pyloric distensibility measurement after gastric surgery: Which surgeries are associated with pylorospasm? *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32:e13790.
153. Frantzides CT, Carlson MA, Zografakis JG, Moore RE, Zeni T, Madan AK. Postoperative gastrointestinal complaints after laparoscopic Nissen fundoplication. *JLSLS*. 2006;10:39-42.
154. Parkman HP, Hallinan EK, Hasler WL, Farrugia G, Koch KL, Calles J, Snape WJ, Abell TL, Sarosiek I, McCallum RW, Nguyen L, Pasricha PJ, Clarke J, Miriel L, Lee L, Tonascia J, Hamilton F; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Nausea and vomiting in gastroparesis: similarities and differences in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterology & Motility*. 2016;28:1902-14.
155. Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, Nguyen L, Abell TL, Koch KL, Pasricha PJ, Snape WJ, Farrugia G, Lee L, Tonascia J, Unalp-Arida A, Hamilton F; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Bloating in gastroparesis: severity, impact, and associated factors. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1492-502.
156. Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1338-49.
157. Mittal RK, Frank EB, Lange RC, McCallum RW. Effects of morphine and naloxone on esophageal motility and gastric emptying in man. *Digestive Diseases and Sciences*. 1986;31:936-42.
158. Jeong ID, Camilleri M, Shin A, Iturrino J, Boldingh A, Busciglio I, Burton D, Ryks M, Rhoten D, Zinsmeister AR. A Randomized, Placebo-Controlled Trial Comparing the Effects of Tapentadol and Oxycodone on Gastrointestinal and Colonic Transit in Healthy Humans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):1088-96.
159. Maurer AH, Krevsky B, Knight LC, Brown K. Opioid and opioid-like drug effects on whole-gut transit measured by scintigraphy. *J Nucl Med*. 1996;37:818-22.
160. Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA. Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. *Endocr Rev*. 2008;29:367-79.
161. Vella A, Bock G, Giesler PD, Burton DB, Serra DB, Saylan ML, Dunning BE, Foley JE, Rizza RA, Camilleri M. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition on Gastrointestinal Function, Meal Appearance, and Glucose Metabolism in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2007;56:1475-80.
162. Thorn AR. Not just another case of nausea and vomiting: a review of postinfectious gastroparesis. *J Am Acad Nurse Pract*. 2010;22:125-33.
163. Oh JJ, Kim CH. Gastroparesis After a Presumed Viral Illness: Clinical and Laboratory Features and Natural History. *Mayo Clinic Proceedings*. 1990;65:636-42.
164. Naftali T, Yishai R, Zangen T, Levine A. Post-infectious gastroparesis: Clinical and electrogastrographic aspects. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22:1423-8.
165. Manetti M, Milia AF, Benelli G, Messerini L, Matucci-Cerinic M, Ibba-Manneschi L. The gastric wall in systemic sclerosis patients: a morphological study. *Ital J Anat Embryol*. 2010;115:115-21.
166. Soykan I, Sarosiek I, Sivri B, Kiernan B, McCallum RW. Demographic, clinical characteristics, psychologic profiles, treatment, long term follow up of patients with gastroparesis. *Southern Medical Journal*. 1998;91:S37.
167. Quigley EMM. Other forms of gastroparesis: postsurgical, Parkinson, other neurologic diseases, connective tissue disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44:69-81.
168. Choi SW, Kang SH, Kwon OS, Park HW, Lee S, Koo BS, Nam GB. A Case of Severe Gastroparesis: Indigestion and Weight Loss after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2012;35(3):e59-61.
169. Youle MS, Read NW. Effect of painless rectal distension on gastrointestinal transit of solid meal. *Digestive Diseases and Sciences*. 1984;29:902-6.

170. Tjeerdsma HC, Smout AJP, Akkermans LMA. Voluntary suppression of defecation delays gastric emptying. *Digestive Diseases and Sciences*. 1993;38:832-6.
171. Jeong ID, Camilleri M, Shin A, Iturrino J, Boldingh A, Busciglio I, Burton D, Ryks M, Rhoten D, Zinsmeister AR. A randomised, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1088-96.
172. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:759-68.
173. Szarka LA, Camilleri M. Evaluation of Patients with Suspected Gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019;29:39-54.
174. Coleski R, Baker JR, Hasler WL. Endoscopic Gastric Food Retention in Relation to Scintigraphic Gastric Emptying Delays and Clinical Factors. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61:2593-601.
175. Wilson P, Anselmino M, Hinder RA, Quigley EM. Ambulatory antroduodenal manometry in man: Development and validation. *Gastroenterology*. 1992;103:1402.
176. Tougas G, Eaker EY, Abell TL, Abrahamsson H, Boivin M, Chen J, Hocking MP, Quigley EM, Koch KL, Tokayer AZ, Stanghellini V, Chen Y, Huizinga JD, Rydén J, Bourgeois I, McCallum RW. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000;95:1456-62.
177. Camilleri M, Iturrino J, Bharucha AE, Burton D, Shin A, Jeong ID, Zinsmeister AR. Performance characteristics of scintigraphic measurement of gastric emptying of solids in healthy participants. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24:1076-e562.
178. Usai-Satta P, Bellini M, Morelli O, Geri F, Lai M, Bassotti G. Gastroparesis: New insights into an old disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26:2333-48.
179. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut*. 2019;68:2238-50.
180. Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Burton D, Baxter K, Simonson J, Zinsmeister AR. A Stable Isotope Breath Test With a Standard Meal for Abnormal Gastric Emptying of Solids in the Clinic and in Research. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6:635-43.
181. Ghos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology*. 1993;104:1640-7.
182. Castele M, Luypaerts A, Geypens B, Fevery J, Ghos Y, Nevens F. Oxidative breakdown of octanoic acid is maintained in patients with cirrhosis despite advanced disease. *Neurogastroenterology and Motility*. 2003;15:113-20.
183. Maqbool S, Parkman HP, Friedenber FK. Wireless Capsule Motility: Comparison of the SmartPill GI Monitoring System with Scintigraphy for Measuring Whole Gut Transit. *Digestive Diseases and Sciences*. 2009;54:2167-74.
184. Kuo B, McCallum RW, Koch KL, Sitrin MD, Wo JM, Chey WD, Hasler WL, Lackner JM, Katz LA, Semler JR, Wilding GE, Parkman HP. Comparison of gastric emptying of a non-digestible capsule to a radio-labelled meal in healthy and gastroparetic subjects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;27:186-96.
185. Fidler J, Bharucha AE, Camilleri M, Camp J, Burton D, Grimm R, Riederer SJ, Robb RA, Zinsmeister AR. Application of magnetic resonance imaging to measure fasting and postprandial volumes in humans. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:42-51.
186. Bolondi L, Bortolotti M, Santi V, Calletti T, Gaiani S, Labò G. Measurement of gastric emptying time by real-time ultrasonography. *Gastroenterology*. 1985;89:752-9.
187. Camilleri M. Functional Dyspepsia and Gastroparesis. *Dig Dis*. 2016;34:491-9.
188. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut*. 2019;68:2238-50.
189. Homko CJ, Duffy F, Friedenber FK, Boden G, Parkman HP. Effect of dietary fat and food consistency on gastroparesis symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:501-8.
190. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ, Farrugia G, Calles J, Koch KL, Abell TL, McCallum RW, Petito D, Parrish CR, Duffy F, Lee L, Unalp-Arida A, Tonascia J, Hamilton F; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;141:486-98.
191. Bharucha AE, Kudva Y, Basu A, Camilleri M, Low PA, Vella A, Zinsmeister AR. Relationship between glycemic control and gastric emptying in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:466-76.
192. Lata PF, Pigarelli DLW. Chronic metoclopramide therapy for diabetic gastroparesis. *Ann Pharmacother*. 2003;37:122-6.
193. Cavero Redondo I, Álvarez Bueno C, Pozuelo Carrasco DP, Díez Fernández A, Notario Pacheco B. Risk of extrapyramidal side effects comparing continuous vs. bolus intravenous metoclopramide administration: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2015;24:3638-46.
194. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;31:11-9.
195. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gerken G. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion*. 1999;60:422-7.
196. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:259-63.
197. Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:203-7.
198. Navas CM, Patel NK, Lacy BE. Symptomatic Management of Gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019;29:55-70.
199. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:1256-e117.
200. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, Müller-Lissner S, Quigley EM, Schuurkes J, De Maeyer JH, Stanghellini V. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:745-67.

201. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papanthanasopoulos A, Holvoet L, Van Oudenhove L, Caenepeel P, Arts J, Vanuytsel T, Tack J. Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1265-74.
202. Kuo B, Barnes CN, Nguyen DD, Shaywitz D, Grimaldi M, Renzulli C, Canafax D, Parkman HP. Velusetrag accelerates gastric emptying in subjects with gastroparesis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:1090-7.
203. Lembo A, Camilleri M, McCallum R, Sastre R, Breton C, Spence S, White J, Currie M, Gottesdiener K, Stoner E; RM-131-004 Trial Group. Relamorelin Reduces Vomiting Frequency and Severity and Accelerates Gastric Emptying in Adults With Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterology*. 2016;151:87-96.
204. Camilleri M, McCallum RW, Tack J, Spence SC, Gottesdiener K, Fiedorek FT. Efficacy and Safety of Relamorelin in Diabetics With Symptoms of Gastroparesis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. 2017;153:1240-50.
205. Liu T, Ji R-R. New insights into the mechanisms of itch: are pain and itch controlled by distinct mechanisms? *Pflugers Arch*. 2013;465:1671-85.
206. Jacob D, Busciglio I, Burton D, Halawi H, Oduyebo I, Rhoten D, Ryks M, Harmsen WS, Camilleri M. Effects of NK1 receptors on gastric motor functions and satiation in healthy humans: results from a controlled trial with the NK1 antagonist aprepitant. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;313(5):G505-G510.
207. Jehangir A, Parkman HP. Cannabinoid Use in Patients With Gastroparesis and Related Disorders: Prevalence and Benefit. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:945-53.
208. Parkman HP, Van Natta ML, Abell TL, McCallum RW, Sarosiek I, Nguyen L, Snape WJ, Koch KL, Hasler WL, Farrugia G, Lee L, Unalp-Arida A, Tonascia J, Hamilton F, Pasricha PJ. Effect of nortriptyline on symptoms of idiopathic gastroparesis: the NORIG randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2640-9.
209. Malamood M, Roberts A, Kataria R, Parkman HP, Schey R. Mirtazapine for symptom control in refractory gastroparesis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1035-41.
210. Melga P, Mansi C, Ciuchi E, Giusti R, Sciaba L, Prando R. Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care*. 1997;20:55-8.
211. Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N, Savarino V. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:561-9.
212. Kim BJ, Kuo B. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: A Blurring Distinction of Pathophysiology and Treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25:27-35.
213. Levinthal DJ, Bielefeldt K. Systematic review and meta-analysis: Gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Auton Neurosci*. 2017;202:45-55.
214. Abell TL, Yamada G, McCallum RW, Van Natta ML, Tonascia J, Parkman HP, Koch KL, Sarosiek I, Farrugia G, Grover M, Hasler W, Nguyen L, Snape W, Kuo B, Shulman R, Hamilton FA, Pasricha PJ. Effectiveness of gastric electrical stimulation in gastroparesis: Results from a large prospectively collected database of national gastroparesis registries. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(12):e13714.
215. Ducrotte P, Coffin B, Bonaz B, Fontaine S, Bruley Des Varannes S, Zerbib F, Caiazzo R, Grimaud JC, Mion F, Hadjadj S, Valensi PE, Vuitton L, Charpentier G, Ropert A, Altwegg R, Poudroux P, Dorval E, Dapoigny M, Duboc H, Benhamou PY, Schmidt A, Donnadieu N, Gourcerol G, Guerci B; ENTERRA Research Group. Gastric Electrical Stimulation Reduces Refractory Vomiting in a Randomized Crossover Trial. *Gastroenterology*. 2020;158:506-14.
216. Malik Z, Sankineni A, Parkman HP. Assessing pyloric sphincter pathophysiology using EndoFLIP in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:524-31.
217. Gourcerol G, Tissier F, Melchior C, Touchais JY, Huet E, Prevost G, Leroi AM, Ducrotte P. Impaired fasting pyloric compliance in gastroparesis and the therapeutic response to pyloric dilatation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:360-7.
218. Arts J, Van Gool S, Caenepeel P, Verbeke K, Janssens J, Tack J. Influence of intrapyloric botulinum toxin injection on gastric emptying and meal-related symptoms in gastroparesis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:661-7.
219. Bromer MQ, Friedenberg F, Miller LS, Fisher RS, Swartz K, Parkman HP. Endoscopic pyloric injection of botulinum toxin A for the treatment of refractory gastroparesis. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(7):833-9.
220. Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, Hanlon A, Nelson DB. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:416-23.
221. Arts J, Holvoet L, Caenepeel P. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9):1251-8.
222. Khashab MA, Stein E, Clarke JO, Saxena P, Kumbhari V, Chander Roland B, Kalloo AN, Stavropoulos S, Pasricha P, Inoue H. Gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: first human endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc*. 2013;78:764-8.
223. Mekaroonkamol P, Dacha S, Patel V, Li B, Luo H, Shen S, Chen H, Cai Q. Outcomes of Per Oral Endoscopic Pyloromyotomy in the United States. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019;29:151-60.
224. Aghaie Meybodi M, Qumsey B, Shakoob D, Lobner K, Vosoughi K, Ichkhanian Y, Khashab MA. Efficacy and feasibility of G-POEM in management of patients with refractory gastroparesis: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2019;7:E322-9.
225. Mohan BP, Chandan S, Jha LK, Khan SR, Kotagiri R, Kassab LL, Ravikumar NPG, Bhogal N, Chandan OC, Bhat I, Hewlett AT, Jacques J, Ponnada S, Asokkumar R, Adler DG. Clinical efficacy of gastric per-oral endoscopic myotomy (G-POEM) in the treatment of refractory gastroparesis and predictors of outcomes: a systematic review and meta-analysis using surgical pyloroplasty as a comparator group. *Surg Endosc*. 2020;34:3352-67.

Complicación posretrasplante hepático

Mariana Bello,¹ Nebil Larrañaga,² German Espil,² Shigeru Kozima,² Fabiana Prado²

¹ Residente, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich.

² Médico de planta, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):163

Recibido: 17/07/2020 / Aceptado: 07/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/frcx4140>

Presentación de caso

Paciente de sexo masculino de 19 años, con antecedente de una hepatitis autoinmune, con un trasplante hepático y retrasplante por rechazo, cursa internación, en la sala de clínica médica, por posoperatorio del trasplante hepático y presenta como intercurencia dolor abdominal,

aumento del débito por drenaje y empeoramiento de la función renal.

Se le realiza una colangiografía trans-Kehr que no evidencia fuga de contraste, por lo cual, se decide realizar una ecografía doppler hepática (Figuras 1 y 2) y una TCMD del abdomen y la pelvis (Figuras 3 y 4).

Figura 1. Ecografía hepática doppler color con un aumento de la velocidad de la vena porta de 200 cm/s.

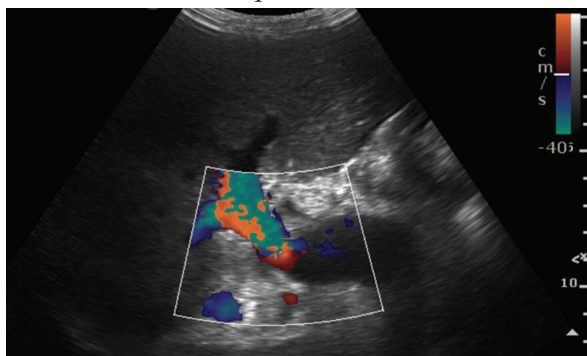


Figura 2. Ecografía hepática. Se observa una disminución abrupta (flecha naranja) del calibre de la luz de la vena porta al nivel del hilio hepático.

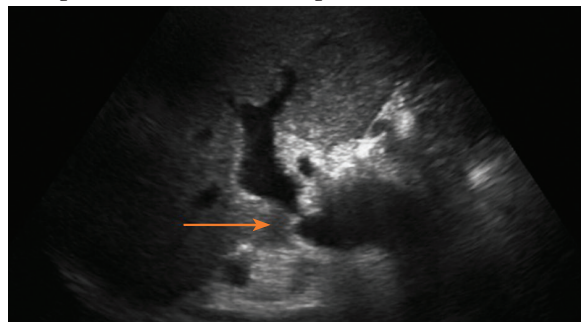


Figura 3. TCMD del abdomen. Se visualiza en la vena porta un estrechamiento de su luz a nivel del hilio hepático, presentando un diámetro de 6 mm, previo a esta de 20 mm y posterior (nivel hepático antes de su bifurcación) de 15 mm.

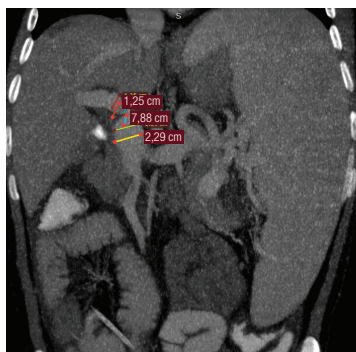


Figura 4. TCMD del abdomen. Se observa defecto de relleno (flecha roja) y aumento del calibre de la vena mesentérica superior.

¿Cuál es su diagnóstico?

Correspondencia: Mariana Bello
Correo electrónico: marianacandelabello@gmail.com

Resolución del caso en la página 233

Hallazgo incidental postrauma abdominal

Diana Marcela Rodríguez De La Hoz, Margareth Mendoza Álvarez, María Eugenia Orozco, María De Vedia, Nicolás Roccatagliata, Ricardo Cobeñas, Nebil Larrañaga

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

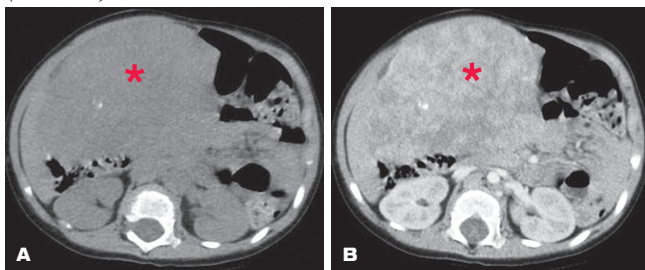
Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):164

Recibido: 15/12/2020 / Aceptado: 10/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/xoro6319>

Presentación de caso

Paciente femenina de 24 meses de edad, sin antecedentes de importancia, acude a la guardia por presentar trauma cerrado de abdomen, con el hallazgo en el examen físico de hepatomegalia. Se documentan valores iniciales de alfafetoproteína (AFP) en 42457 UI/ml; HB: 9,8 g/dL; HTO: 30,3%; leucocitos: 10340 mm³; TGO: 53 UI/L; TGP: 11,1 UI/ml; LDH: 626 UH/ml; y fosfatasa alcalina: 110 UI/L. Se le realiza TCMD con contraste EV (Figuras 1 a 3).

Figura 1. A: Corte axial de la TCMD, sin contraste EV. Se observa una imagen de aspecto sólido, con aisladas calcificaciones, ubicada en la cavidad abdominal (asterisco). **B:** Corte axial de la TCMD, con contraste EV. Se reconoce una imagen sólida que realza en la fase arterial tras la administración del contraste EV (asterisco).



Abreviaturas

HPB: Hepatoblastoma.
TCMD: Tomografía Computada Multidetector.
AFP: Alfafetoproteína.
EV: Endovenoso.
HB: Hemoglobina.
HTO: Hematocrito.
TGP: Transaminasa glutámico-pirúvica.
TGO: Transaminasa glutámico-oxalacética.
LDH: Lactato deshidrogenasa.

Figura 2. Corte coronal de la TCMD, con contraste EV. Se observa una imagen sólida que contacta el lóbulo hepático izquierdo (flecha).

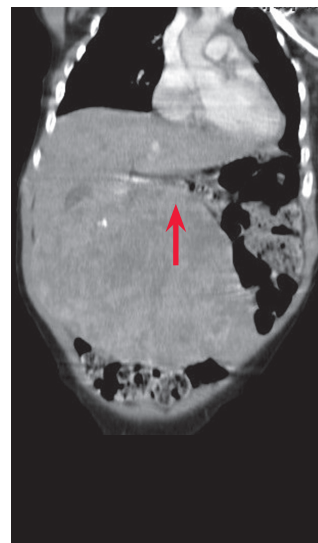


Figura 3. Corte sagital de la TCMD, con contraste EV. Hay una imagen sólida que produce un desplazamiento de las estructuras vecinas.



Correspondencia: Diana Marcela Rodríguez De La Hoz
Correo electrónico: dimarcela11@gmail.com

¿Cuál es su diagnóstico?

Resolución del caso en la página 234

Perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un centro de alta complejidad del suroccidente colombiano

Carolina Aristizábal-Henao,¹ Laura Torres-Canchala,² Eliana Manzi,² Verónica Botero-Osorio³

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi.

² Centro de investigaciones clínicas, Fundación Valle del Lili.

³ Servicio de Gastroenterología y hepatología pediátrica, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):165-172

Recibido: 17/05/2021 / Aceptado: 28/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/cigd4784>

Resumen

Introducción. La hepatitis autoinmune es una hepatopatía inflamatoria progresiva poco frecuente en niños, caracterizada por inflamación en la histología hepática, la presencia de autoanticuerpos y niveles altos de inmunoglobulina G. Existen pocos datos en niños en algunos estudios realizados en Latinoamérica, y datos limitados en Colombia. El objetivo del estudio es describir las características demográficas, clínicas, paraclínicas y terapéuticas así como los desenlaces de pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune en un centro de alta complejidad del suroccidente colombiano. **Métodos.** Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes pediátricos (≤ 18 años) con diagnóstico de hepatitis autoinmune, atendidos en un hospital colombiano de III nivel entre los años 2011 y 2019. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Stata14.0. **Resultados.** Se incluyeron 40 pa-

cientes, 57,5% de sexo femenino, con una mediana de edad de 10,5 años (RIC 4-13). El 62,5% debutó como hepatitis aguda y el 20% como falla hepática, un 27,5% con cirrosis al momento del diagnóstico, el 75% presentó biopsia hepática compatible y el 82,5% fueron clasificados como hepatitis autoinmune tipo I. Todos recibieron manejo con esteroides más inmunomodulador, presentando remisión bioquímica en el 75% y recaída en el 22,5%. Cuatro de los pacientes requirieron trasplante hepático. **Conclusiones.** La hepatitis autoinmune es una entidad poco frecuente, aunque no despreciable, en la edad pediátrica en nuestro medio. Se encontró mayor prevalencia de hepatitis autoinmune tipo I, la mayoría debutó con sintomatología de hepatitis aguda y un mayor porcentaje era de sexo femenino. Las características y respuesta clínica, en esta cohorte, son similares a las descritas en las distintas series en la población a nivel mundial.

Palabras claves. Hepatitis, autoinmune, niños, hígado.

Clinical Profile of Paediatric Patients with Autoimmune Hepatitis in a Tertiary Care Center in South-Western Colombia

Summary

Introduction. Autoimmune hepatitis is a progressive inflammatory liver disease that is rare in children, characterized by inflammation in liver histology, the presence of auto-antibodies and high levels of immunoglobulin G. There are

Correspondencia: Carolina Aristizábal Henao
Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
Correo electrónico: caristizabalh@gmail.com

few data in children and in some studies performed in Latin America, but limited in Colombia. The aim of this study is to describe the demographic, clinical, paraclinical and therapeutic data as well as, the outcome of paediatric patients diagnosed with autoimmune hepatitis in a tertiary care centre in south-western Colombia. **Methods.** This is a descriptive study of a retrospective cohort of paediatric patients (≤ 18 years) with a diagnosis of autoimmune hepatitis, attended in a third-level hospital in Colombia between 2011 and 2019. Statistical analyses were performed using the program Stata 14.0. **Results.** A total of 40 patients were included, 57.5% were female, with a median age of 10.5 years (IQR 4-13). The 62.5% presented with acute hepatitis, 20% had liver failure, a 27.5% with cirrhosis at diagnosis; 75% presented compatible liver biopsy, and 82.5% were classified as type I autoimmune hepatitis. All patients received a steroid plus immunomodulator; presenting biochemical remission in 75% relapse in the 22.5%. Four of the patients required liver transplantation. **Conclusions.** Autoimmune hepatitis is an infrequent entity, although not negligible, in children in our environment. A higher prevalence of type I autoimmune hepatitis was found. Most patients were female and presented with symptoms of acute hepatitis at the initial diagnosis. The characteristics and clinical responses, in this cohort, are similar to those described in different series in the world population.

Keywords. Autoimmune hepatitis, children, liver.

Abreviaturas

HAI: Hepatitis autoinmune.

RIC: Rango intercuartílico.

CIE-10: Código internacional de enfermedades.

GIHAI: Grupo internacional de hepatitis autoinmune.

ANA: Anticuerpos antinucleares.

SMA: Anticuerpos antimúsculo liso.

LKM-1: Anticuerpos microsomales de hígado y riñón.

ALT: Alanino aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

HLA: Antígeno leucocitario humano.

Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) fue descrita en 1950.¹ Es una hepatopatía inflamatoria progresiva que se caracteriza por la presencia de inflamación con infiltrado linfoplasmocitario y hepatitis de interfase en la histología hepática, asociada a la circulación de autoanticuerpos y niveles altos de inmunoglobulina G.² Esta entidad es poco frecuente en niños.¹

Se clasifica en hepatitis autoinmune tipo I y tipo II, que se diferencian por la presencia de ciertos autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso en la tipo I, y anticuerpos microsomales de hígado y riñón en la tipo II).³ Hay un tercer grupo de pacientes que se caracteriza, además, por el compromiso de la vía biliar, conocido como colangitis esclerosante autoinmune (antes llamado síndrome *overlap*), y un último grupo definido recientemente, en la década de 1990, que corresponde a la hepatitis autoinmune de *novo*, descrita en pacientes con antecedente de trasplante hepático, en quienes la indicación fue debido a otra patología diferente.^{4, 5}

Las manifestaciones clínicas son muy variables. Los pacientes pueden tener un curso clínico agresivo y debutar con falla hepática fulminante, principalmente en la HAI tipo II, o bien presentar síntomas inespecíficos hasta debutar con hipertensión portal y cirrosis.⁶ El diagnóstico temprano e inicio precoz del manejo inmunosupresor son fundamentales para la remisión, ya que, si es tratada de forma adecuada, se evita la progresión de la enfermedad y se previene el desarrollo de complicaciones.⁷

El diagnóstico de HAI es poco común en los niños, pero se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. Las variaciones de raza y etnia han influido en la presentación clínica de la HAI.⁸ En la mayoría de los estudios de HAI en niños, la población es principalmente caucásica.⁹ En un estudio reciente de HAI se mostró un mayor riesgo de trasplante temprano y recurrencia postrasplante en pacientes pediátricos afroamericanos.¹⁰ La población colombiana desciende principalmente de tres grupos raciales (amerindios, europeos y africanos), lo que da lugar a una considerable diversidad genética.¹¹ Se han realizado estudios previos de HAI en México, Brasil y Argentina, que muestran resultados similares a reportes internacionales anteriores, evidenciando una mayor prevalencia de HAI tipo I y predominio en el sexo femenino.¹²⁻¹⁵ Sin embargo, son limitados los datos sobre la HAI en niños en Colombia.¹⁶ La mayor parte de los resultados obtenidos provienen de población adulta o de los pocos estudios en población pediátrica de otros países, pero no se sabe aún si estos hallazgos son equiparables a los de nuestra población. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es describir las características demográficas, clínicas, paraclínicas y terapéuticas así como los desenlaces de pacientes pediátricos diagnosticados con HAI en un centro de alta complejidad del suroccidente colombiano.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio, criterios de inclusión y recolección de datos

Cali es la tercera ciudad más grande de Colombia y cuenta con aproximadamente 2,22 millones de habitantes.⁸ La Fundación Valle del Lili es un hospital de tercer nivel, que se encuentra afiliado a la escuela de Medicina de la universidad Icesi, y funciona como uno de los centros de referencia del suroccidente colombiano, con una cobertura aproximada de diez millones de personas. Cuenta con un servicio de hepatología pediátrica que atiende alrededor de cuatrocientos pacientes con diagnósticos de patología hepática por año. Este estudio corresponde a una investigación sin riesgo y fue realizado bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki, y aprobado por el Comité de Ética de la institución.

Se trata de un estudio descriptivo de una cohorte de pacientes existente en el registro electrónico de historias clínicas. Se incluyeron pacientes de 18 años o menores con diagnóstico de HAI validado por los criterios simplificados para el diagnóstico de HAI del grupo internacional de HAI (GIHAI) (Tabla 1), atendidos en el servicio de consulta externa, urgencias y hospitalización. Se ex-

Tabla 1. Criterios simplificados para el diagnóstico de HAI del grupo internacional de HAI (GIHAI)

Elevación de la IgG	
IgG superior al límite normal	1 punto
IgG 10 veces superior al límite normal	2 puntos
Autoanticuerpos	
ANA o SMA \geq 1:40	1 punto
ANA o SMA \geq 1:80	2 puntos
LKM \geq 1:40	2 puntos
Histología hepática	
Compatible con HAI	1 punto
Típica de HAI	2 puntos
Ausencia de hepatitis viral	
	2 puntos

ANA: anticuerpos antinucleares; SMA: anticuerpos antimúsculo liso; LKM: anticuerpos microsomales de hígado y riñón; IgG: inmunoglobulina G; HAI: hepatitis autoinmune.

Puntuación \geq 6 = HAI probable.

Puntuación \geq 7 = HAI definitiva.

cluyeron los pacientes con uso de drogas intravenosas o transfusión previa al diagnóstico, los que tuvieran menos de dos visitas de seguimiento clínico y aquellos pacientes con datos clínicos, bioquímicos e histológicos incompletos. La recolección de la información se realizó mediante la búsqueda, en el sistema de historia clínica electrónica del hospital, de los pacientes pediátricos con diagnóstico correspondiente al código, según la clasificación internacional de enfermedades CIE-10 K754 para hepatitis autoinmune. Se hizo el seguimiento de los pacientes hasta su última visita en la institución.

Características clínicas y diagnóstico

Se recolectaron variables demográficas, clínicas, paraclinicas, histológicas y antecedentes clínicos. Se estableció el tipo de presentación, al momento del diagnóstico, clasificándolos en asintomáticos (definido como pacientes con alteración de pruebas de función hepática sin sintomatología asociada), hepatitis aguda (pacientes con síntomas sugestivos tales como fiebre, ictericia, náuseas, dolor abdominal y un patrón de daño hepatocelular en paraclinicos), falla hepática aguda (pacientes con síntomas de hepatitis aguda asociada a coagulopatía o desarrollo de encefalopatía) y hemorragia (para los pacientes que debutaron con sangrado digestivo).^{1,3}

Se incluyó, además, el resultado de la biopsia hepática, clasificado en no compatible, compatible o típica, según características histológicas y criterios de GIHAI, analizada por patólogo clínico.

Se realizó la clasificación del tipo de HAI en tipo I si presentaba positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos antimúsculo liso (SMA), tipo II si había positividad de anticuerpos microsomales de hígado y riñón (LKM-1) y seronegativa en ausencia de anticuerpos.¹⁻³ Además, se determinaron niveles de inmunoglobulina G y se incluyeron niveles de transaminasas y pruebas de función hepática, al momento del diagnóstico y del último seguimiento de cada paciente.

Tratamiento y desenlaces clínicos

En relación con el tratamiento, se identificó el manejo recibido en cada paciente, y se los clasificó en uso de solo esteroides, esteroides más inmunomodulador o solo inmunomodulador. También, se incluyeron pacientes que requirieron trasplante hepático como parte del tratamiento.

Se definió como remisión bioquímica a la reducción de los niveles de transaminasas en sangre a niveles normales para la edad, y remisión parcial al descenso de niveles de transaminasas, pero sin llegar a niveles norma-

les. Se consideró no respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que no lograban disminuir, por lo menos, un 25% los niveles de transaminasas.^{1,3} Se describieron, además, los eventos adversos relacionados con el tratamiento instaurado.

Se catalogó como complicaciones la aparición de cirrosis, hipertensión portal más várices esofágicas y hemorragia digestiva. Asimismo, se identificaron pacientes que presentaban recaída, la cual se definió como la elevación de transaminasas más de tres veces el límite superior de normalidad después de haber logrado remisión con el tratamiento.^{1,3}

Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio de los datos para verificar y corregir los datos extremos y datos faltantes. Una vez asegurada la calidad y total digitación de la base de datos, se realizó un análisis univariado para determinar el comportamiento de las variables numéricas. La normalidad de las variables se determinó a través de una prueba de Shapiro Wilk; aquellas con una $p > 0,05$ se consideraron con distribución normal y se presentaban con prome-

dios y desviación estándar, y aquellas que no eran normales presentaban con medianas y rangos intercuartílicos.

Resultados

Entre el 1° de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2019, se atendieron sesenta pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune. De ellos, veinte cumplían con los criterios de exclusión y se realizó el análisis a los cuarenta restantes. En la Figura 1, se describe el proceso de selección.

En la Tabla 2, se describen las características clínicas y de diagnóstico de pacientes con HAI. La mediana de edad al diagnóstico fue de 10,5 años (rango intercuartílico [RIC] 4-13), veintitrés pacientes (57,5%) eran de sexo femenino, siete pacientes (17,5%) tenían como antecedente otra enfermedad autoinmune, dentro de las cuales se encontró tiroiditis en dos pacientes y, en los cinco restantes, se encontró lupus eritematoso sistémico (n = 1), diabetes mellitus tipo I (n = 1), colitis ulcerativa (n = 1), artritis reumatoide juvenil (n = 1) y nefropatía por IgA (n = 1). La mediana de seguimiento fue de 30,1 meses (RIC 11,7-55,3).

Figura 1. Diagrama de selección de pacientes con hepatitis autoinmune

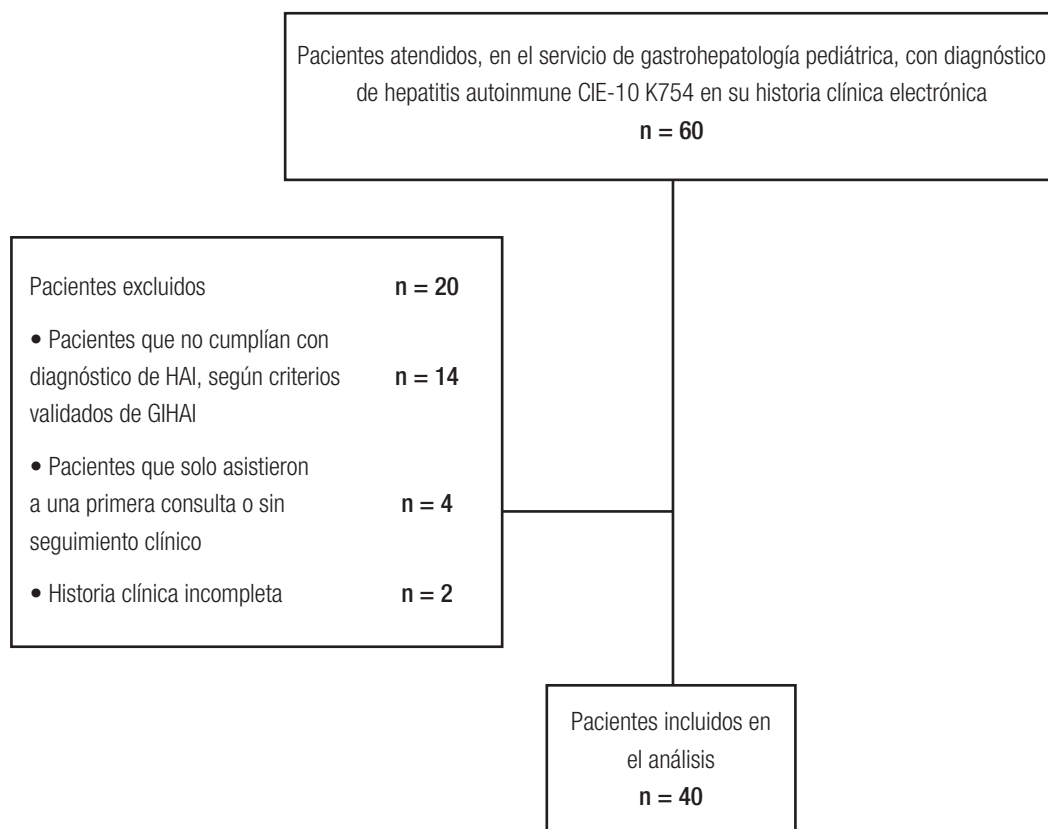


Tabla 2. Características clínicas, paraclínicas y de diagnóstico

Característica	Pacientes con HAI, n = 40
Edad al diagnóstico (años), mediana (RIC)	10,5 (4 - 13)
Sexo femenino, n (%)	23 (57,5)
Tiempo de seguimiento (meses), mediana (RIC)	30,1 (11,7 - 55,3)
Antecedente enfermedad autoinmune, n (%)	7 (17,5)
Presentación, n (%)	
Asintomática	6 (15)
Hepatitis aguda	25 (62,5)
Falla hepática	8 (20)
Hemorragia	1 (2,5)
Biopsia hepática, n (%)	
No compatible	1 (2,5)
Compatible	30 (75)
Típica	9 (22,5)
Inmunidad, n (%)	
ANA y SMA (+)	19 (47,5)
ANA (+)	10 (25,0)
SMA (+)	4 (10,0)
LKM (+)	2 (5,0)
IgG (+)	13 (32,5)
Clasificación por tipo, n (%)	
HAI Tipo I	33 (82,5)
HAI Tipo II	2 (5,0)
HAI Seronegativa	5 (12,5)
Respuesta clínica, n (%)	
Bioquímica total	30 (75,0)
Parcial	10 (25,0)
Paraclínicos iniciales y postratamiento, mediana (RIC)	
ALT inicial (U/L)	551 (10-1631)
ALT postratamiento (U/L)	25 (13-61)
AST inicial (U/L)	502 (210-1600)
AST postratamiento (U/L)	28 (25-50)
Bilirrubina total (mg/dL)	2,8 (1,11 - 6,7)
Bilirrubina directa (mg/dL)	1,9 (0,5 - 5,8)
GGT (mg/dL)	116 (63 - 180)
INR (segundos)	1,16 (1,04 - 1,44)
Complicaciones, n (%)	
Cirrosis	11 (27,5)
Hipertensión portal y varices	10 (25,0)
Hemorragia digestiva	4 (10)
Recaída, n (%)	
	9 (22,5)

ANA: anticuerpos antinucleares; SMA: anticuerpos antimúsculo liso; LKM: anticuerpos microsomaes de hígado y riñón; IgG: inmunoglobulina G; HAI: hepatitis autoinmune; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transferasa.

Características clínicas y diagnóstico

Veinticinco pacientes (62,5%) debutaron con hepatitis aguda y ocho pacientes (20%) con falla hepática, seis pacientes (15%) fueron asintomáticos y fueron detectados, en su mayoría, por pruebas de función hepática realizadas de rutina. Un paciente, en esta cohorte, debutó con sangrado digestivo superior secundario a varices esofágicas por hipertensión portal. A todos los pacientes se les realizó biopsia hepática: treinta (75%) tuvieron hallazgos histológicos de HAI compatible, y nueve (22,5%) HAI típica. Un paciente no tuvo hallazgos histológicos compatibles con HAI, pero fue manejado bajo este diagnóstico por hallazgos clínicos y analíticos, cumpliendo con los criterios GIHAI.

Treinta y cinco pacientes (87,5%) presentaron anticuerpos positivos, donde diez pacientes (25%) tenían ANAS positivos, cuatro pacientes (10%) SMA positivos y diecinueve pacientes (47,5%) presentaron positividad tanto de ANAS como de SMA. Solo dos pacientes (5%) tenían LKM-1 positivos, lo que se correlaciona con el tipo de presentación de HAI. Treinta y tres pacientes (82,5%) se clasificaron como HAI tipo I, cinco pacientes (12,5%) correspondían a HAI seronegativa, y dos pacientes (5%) a HAI tipo II (Tabla 2).

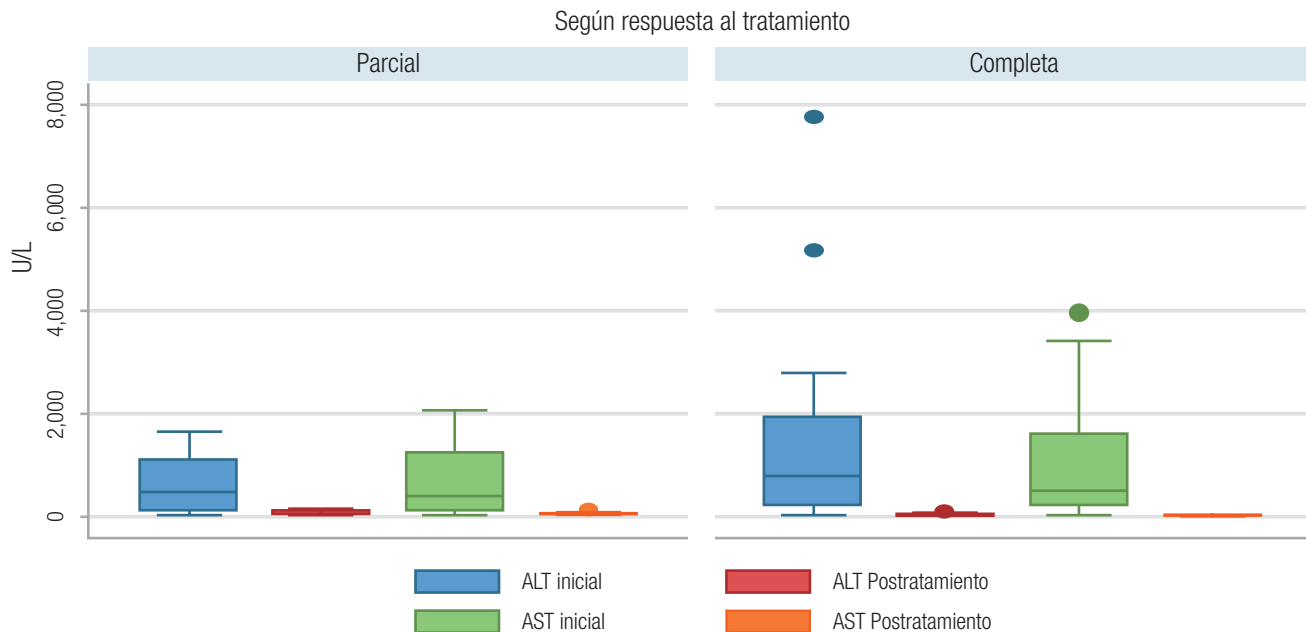
La mediana de alanino aminotransferasa (ALT) inicial fue de 551 U/L (RIC 10-1631), y postratamiento de 25 U/L (RIC 13-61). Para el aspartato aminotransferasa (AST), la mediana inicial fue de 502 U/L (RIC 210-1600) y postratamiento de 28 U/L (RIC 25-50), encontrando una mayor diferencia en los pacientes que presentaron remisión bioquímica en relación con los pacientes con remisión parcial. Estos resultados se encuentran en la Figura 2.

Tratamiento y desenlaces clínicos

Al momento del diagnóstico, todos los pacientes recibieron manejo con esteroides (prednisolona) más inmunomodulador, treinta y seis pacientes (90%) fueron tratados con azatriopina, y los cuatro restantes (10%) con micofenolato mofetil (dos pacientes debido a la presencia de aplasia medular concomitante al momento del diagnóstico y los otros dos por falla hepática fulminante, que requirió trasplante hepático en la primera semana).

Treinta pacientes (75%) alcanzaron remisión bioquímica total y diez pacientes (25%) llegaron a remisión parcial. Nueve pacientes (22,55%) presentaron recaída de la enfermedad: tres fueron por abandono del tratamiento, dos ocurrieron posterior a la disminución de la dosis inmunosupresora, en uno se documentó infección por virus de Epstein Barr, y en los tres restantes no se logró determinar claramente la causa de recaída.

Figura 2. Niveles de AST y ALT iniciales y postratamiento



Se muestran los niveles de AST (aspartato aminotransferasa) y ALT (alanino aminotransferasa) iniciales y postratamiento, según el grupo de respuesta clínica al tratamiento: pacientes con respuesta parcial y pacientes con respuesta bioquímica completa.

Tanto en los pacientes que abandonaron el tratamiento como en aquellos en los que había disminuido la dosis inmunosupresora, se inició el mismo esquema que tenían previamente, logrando así una adecuada respuesta, a excepción de un paciente del grupo de abandono del tratamiento (que venía en manejo con azatriopina + prednisolona), quien requirió cambio a segunda línea de tratamiento con micofenolato mofetil + prednisolona. En el resto de los pacientes, se ajustó la inmunosupresión, con mejoría clínica.

Entre los pacientes que recibían manejo inmunomodulador con azatriopina, se evidenciaron efectos adversos en ocho pacientes (20%); de los cuales seis presentaron citopenias (leucopenia, anemia y trombocitopenia), uno dolor abdominal y vómito, y el restante presentó alopecia. En todos ellos, se cambió el esquema a micofenolato mofetil.

Cuatro pacientes (10%) requirieron trasplante hepático, todos con diagnóstico de HAI tipo I, dos de los pacientes debutaron con falla hepática fulminante requiriendo trasplante inicial, los otros dos requirieron trasplante a los 9 meses y 4 años posteriores al diagnóstico, debido a hipertensión portal refractaria al manejo endoscópico. De los pacientes trasplantados hubo disfunción del injerto en tres de ellos, a los 7, 8 y 36 meses postrasplante, respectivamente. Solo en uno de ellos hubo recurrencia de la enfermedad, que se manejó ajustando la inmunosupresión.

Otros dos pacientes se encuentran, en el momento, en protocolo de trasplante, ambos también con diagnóstico de HAI tipo I y complicaciones secundarias de cirrosis e hipertensión portal.

Dentro de las complicaciones presentadas en esta cohorte de pacientes, se documentó cirrosis en once pacientes (27,5%), hipertensión portal y várices esofágicas en diez pacientes (25%), y de estos, cuatro presentaron episodios de sangrado digestivo. Ninguno de nuestros pacientes falleció.

Discusión

La HAI es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica, aunque no despreciable en nuestro medio. Son pocos los datos epidemiológicos que tenemos sobre esta población y muchos de los conocimientos que se tienen son derivados de estudios en adultos. Este estudio se presenta como una de las primeras cohortes de pacientes pediátricos con HAI publicado en Colombia.

Se evidenció un predominio de HAI tipo I (82,5%), al igual que una mayor prevalencia en el sexo femenino (57,5%). Estos hallazgos son similares a lo reportado en diferentes publicaciones a nivel mundial. Costaguta *et al.* describen una serie de pacientes pediátricos en la Argentina donde el 90% se presenta como HAI tipo I, con mayor

prevalencia en mujeres.⁹ Esto coincide con los hallazgos encontrados por Porta *et al.* en la mayor cohorte de pacientes reportada en Brasil (y también para toda Latinoamérica), con una muestra de 828 pacientes, donde el 89,6% se clasificaron como HAI tipo I y fue predominante en el sexo femenino.¹⁰ Vale la pena destacar que estos hallazgos no son solo equiparables a los datos presentados en cohortes latinoamericanas, sino que también coinciden con lo reportado en la literatura mundial, como se evidencia en la serie más grande de pacientes asiáticos con HAI descrita por Lee Way *et al.*, donde un 59% de los pacientes correspondían al sexo femenino y la mayoría se presentaron como HAI tipo I, en un 56%.¹¹ Sin embargo, dicho porcentaje es significativamente menor que los descritos anteriormente.

La literatura reporta un predominio de HAI en la población de raza blanca y origen caucásico, pero es claro que hay afectación de pacientes de raza mestiza, la cual predomina en Colombia y el resto de Latinoamérica. Se han reportado diferentes polimorfismos del antígeno leucocitario humano (HLA), en el que se identifican el HLA DQ2 y DR52 como factores de riesgo para el desarrollo de HAI en población latinoamericana y HLA DR3 y DQ2 en población europea y asiática.¹² Asimismo, se ha determinado que la presencia de estos polimorfismos determina en parte la presentación clínica y el comportamiento, explicando así la variabilidad entre los pacientes.¹³ Sería importante contar con estos estudios en nuestra población y poder comparar estos hallazgos.

La HAI tiene un espectro amplio de presentación, que va desde el paciente asintomático hasta el que debuta con falla hepática fulminante.⁶ En nuestro estudio, el 62,5% de los pacientes se presentaron con síntomas de hepatitis aguda, hallazgo que concuerda con lo descrito por la literatura a nivel mundial.^{9, 11, 14}

Se describió asociación con otras enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, diabetes mellitus tipo 1 y colitis ulcerativa, las cuales fueron también descritas por Porta *et al.*¹⁰ y Costaguta *et al.*⁹ En nuestra cohorte, se evidenciaron otras entidades asociadas, como artritis reumatoide juvenil y nefropatía por IgA.

El tratamiento suministrado a todos los pacientes sigue el lineamiento de las guías internacionales de HAI.^{1,7} Un 10% de los pacientes requirió trasplante hepático, lo cual es concordante con lo descrito en la literatura.^{21, 22} En la mayoría de los pacientes (75%), se alcanzó remisión bioquímica total, cifra muy similar a lo encontrado en la cohorte más grande de pacientes con HAI en Brasil, donde presentaron remisión bioquímica un 76,2%.¹⁵⁻¹⁷ Se presentó una tasa de recaída del 22,5%, porcentaje mucho menor en relación con lo reportado en la gran

mayoría de los estudios.¹²⁻²³ En nuestra serie, no se presentó mortalidad.

Es claro que un diagnóstico tardío y un retraso en el tratamiento son factores de riesgo para complicaciones y peores desenlaces clínicos en estos pacientes. Influyen, además, factores sociales, que pudieron ser reconocidos en esta cohorte, tales como la mala adherencia al tratamiento, que se identificó como causa clara de recaída, y disfunción del injerto en pacientes trasplantados, lo cual se evidencia también en otros reportes.^{12, 13, 15}

Dentro de las complicaciones descritas, se encontró cirrosis en un 27,5% de los pacientes, dato que concuerda con las series latinoamericanas de la Argentina y Brasil, que describen un 23% y un 22,4%, respectivamente,^{13, 15} pero difiere de los hallazgos reportados en otros continentes, como lo descrito por Gregorio *et al.* en Inglaterra y Saadah *et al.* en Australia, donde se reporta hasta un 69% de prevalencia para cirrosis.^{23, 24}

En esta cohorte, se presentó recaída en un 22,5% de los pacientes, porcentaje menor en relación con lo reportado en la literatura,^{15, 25} identificándose la falta de adherencia como una de las causas, también descrita previamente.^{13, 15} Esto debe conducirnos a implementar un mayor acompañamiento y seguimiento de los pacientes en los cuales se identifique algún factor de riesgo para el abandono del tratamiento, o que por su condición social pudiera presentarse. Se encontró también recaída en tres pacientes, en los cuales no se logró identificar una causa clara, atribuyendo una activación como tal de su enfermedad.

Limitaciones y fortalezas

En este estudio se presentan varias limitaciones, y su interpretación debe ser contemplada teniendo en cuenta que se trata de un estudio realizado en un solo centro de referencia de enfermedades hepáticas y que, al tratarse de un estudio retrospectivo, la recolección de datos se limita a los datos existentes en la historia clínica. No obstante, este estudio tiene fortalezas. Es el estudio más grande realizado en el país sobre HAI, lo que permite conocer más a fondo los desenlaces clínicos de estos pacientes a nivel local, por lo que ayuda a tomar decisiones más dirigidas para garantizar mejores resultados. Son necesarios los estudios multicéntricos para evaluar esta patología y obtener resultados extrapolables a otros grupos poblacionales.

Conclusión

La HAI es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica, pero no es despreciable en nuestro medio. Se encontró una mayor prevalencia de HAI tipo I, la mayoría de los pacientes debutó con sintomatología de hepatitis

aguda y un mayor porcentaje de la población era de sexo femenino. Se evidenció que las características y la respuesta clínica manifestadas, en esta cohorte de pacientes, son similares a las descritas en las distintas series en la población a nivel mundial.

Aviso de derechos de autor



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

Cite este artículo como: Aristizábal-Henao C, Torres-Canchala L, Manzi E y col. Perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un centro de alta complejidad del suroccidente colombiano. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(2):165-72. <https://doi.org/10.52787/cigd4784>

Referencias

- Squires RH. Autoimmune hepatitis in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6:225-30.
- Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, *et al*. Autoimmune hepatitis. *The Lancet*. Elsevier BV. 2013;382:1433-44.
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, *et al*. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:345-60.
- Roberts EA. Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective. *Liver Int*. 2011;31:1424-31.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child*. 2013;98:1012-7.
- Wang Q, Yang F, Miao Q, *et al*. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016;66:98-107.
- Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, *et al*. Autoimmune hepatitis in children: An overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:739-46.
- Wong RJ, Gish R, Frederick T, *et al*. The Impact of Race/Ethnicity on the Clinical Epidemiology of Autoimmune Hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:155-61.
- Radhakrishnan KR, Alkhoury N, Worley S, *et al*. Autoimmune hepatitis in children
- Palle SK, Naik KB, McCracken CE, *et al*. Racial disparities in presentation and outcomes of paediatric autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2019;39:976-84.
- Maldonado Gómez H, Sepúlveda CE, Subdirector R, *et al*. República De Colombia Departamento Administrativo Nacional De Estadística. DANE. 2009:28-38.
- Nares-Cisneros J, Jaramillo-Rodríguez Y. Hepatitis autoinmune en niños: Evolución de 20 casos del norte de México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79:238-43.
- Costaguta A, González A, Pochettino S, *et al*. Incidence and Clinical Features of Autoimmune Hepatitis in the Province of Santa Fe (Argentina). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67:e107-e110.
- Goldberg AC, Bittencourt PL, Oliveira LC, *et al*. Autoimmune Hepatitis in Brazil: An Overview. *Scand J Immunol*. 2007;66:208-16.
- Porta G, Carvalho E de, Santos JL, *et al*. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. *J Pediatr, Rio J*. 2019;95:419-27.
- Suárez D, Andrade R, Vera JF, *et al*. Clinical and histopathological characterization of children with autoimmune hepatitis at a referral center in Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2019;34:364-9.
- Mileti E, Rosenthal P, Peters MG. Validation and Modification of Simplified Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:417-21.e2.
- Lee WS, Lum SH, Lim CB, *et al*. Characteristics and outcome of autoimmune liver disease in Asian children. *Hepatol Int*. 2015;9:292-302.
- Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, *et al*. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2008;48:140-7.
- Jossen J, Annunziato R, Kim HS, *et al*. Liver transplantation for children with primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis: UNOS database analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:e83-e87.
- Perkins JD. Techniques to ensure adequate portal flow in the presence of splenorenal shunts. *Liver Transplant*. 2007;13:767-8.
- Van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, *et al*. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol*. 2013;58:141-7.
- Saadah OI, Smith AL, Hardikar W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:1297-302.
- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, *et al*. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. *Hepatology*. 1997;25:541-7.
- Ferreira AR, Roquete MLV, Topa NH, *et al*. Effect of treatment of hepatic histopathology

Prevalencia de mucosa gástrica heterotópica cervical y su relación con síntomas de reflujo gastroesofágico. Estudio observacional

Natalia Marina Zeytuntsian, José Tawil, Ana Adet Caldelari, Álvaro Falzone, Patricio Sheridan, Gustavo Bello, Christian Sánchez, Luis Caro, Cecilio Cerisoli

GEDyT (Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):173-180

Recibido: 05/03/2021 / Aceptado: 10/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/oqgb3367>

Resumen

Introducción. El parche de mucosa gástrica heterotópica o inlet patch es la presencia de mucosa columnar gástrica fuera del estómago, con localización más frecuente en el esófago proximal. Sus manifestaciones varían desde síntomas esofágicos y extraesofágicos de reflujo, a complicaciones mayores, siendo la mayoría asintomáticos. **Objetivo.** Determinar la prevalencia de mucosa gástrica heterotópica cervical en nuestro medio y su asociación con síntomas esofágicos y extraesofágicos de reflujo. **Material y métodos.** Estudio prospectivo de corte transversal y observacional. Se incluyeron pacientes consecutivos que acudieron a nuestra institución entre diciembre de 2018 y octubre de 2019, para la realización de videoendoscopia digestiva alta diagnóstica, previo cuestionario sobre manifestaciones clínicas. **Resultados.** Se incluyeron 1408 pacientes. En 89 (6,3%), se describió islote de mucosa gástrica heterotópica cervical. La edad promedio en años de pacientes sin esta afección fue de 54,6, y de 55,5 en pacientes con ella. La presencia

de síntomas esofágicos de reflujo gastroesofágico (pirosis, regurgitación y dolor torácico) en pacientes con mucosa gástrica heterotópica cervical fue: 40 (44,9% / $p = 0,473$), 12 (13,5% / $p = 0,783$) y 4 (4,5% / $p = 0,199$) pacientes, respectivamente. La presencia de síntomas extraesofágicos (globus, tos crónica, disfonía y carraspera) en pacientes con mucosa gástrica heterotópica cervical fue: 9 (10,1% / $p = 0,011$); 7 (7,9% / $p = 0,155$); 4 (4,5% / $p = 0,458$) y 9 (10,1% / $p = 0,036$), respectivamente. **Conclusiones.** Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia del islote de mucosa gástrica heterotópica cervical y síntomas de globus ($p = 0,011$) y carraspera ($p = 0,036$). Podría interpretarse que este grupo de pacientes se vería beneficiado con la búsqueda y tratamiento de esta afección, con la intención de mejorar los síntomas.

Palabras claves. Mucosa gástrica heterotópica, reflujo gastroesofágico, síntomas esofágicos y extraesofágicos.

Prevalence of Cervical Heterotopic Gastric Mucosa and Its Relationship with Gastroesophageal Reflux Symptoms. An Observational Study

Summary

Introduction. The heterotopic gastric mucosal patch or inlet patch is the presence of gastric columnar mucosa outside the stomach, most frequently located in the proximal esophagus. Its manifestations vary from esophageal and extraesophageal reflux symptoms to major complications, most of them being asymptomatic. **Aim.** To determine the prevalence of cervical heterotopic gastric mucosa in our environment and its as-

Correspondencia: Natalia Marina Zeytuntsian
Correo electrónico: natyz04@hotmail.com

sociation with esophageal and extraesophageal reflux symptoms. **Material and methods.** Prospective cross-sectional and observational study; consecutive patients who came to our institution between December 2018 and October 2019 for diagnostic upper gastrointestinal videoendoscopy were included, following a questionnaire on clinical manifestations. **Results.** A total of 1,408 patients were included. In 89 (6.3%), a cervical heterotopic gastric mucosal patch was described. The mean age of the patients without this condition was 54.6 and 55.5 in patients with it. The esophageal symptoms of gastroesophageal reflux (heartburn, regurgitation, and chest pain) in patients with cervical heterotopic gastric mucosa was observed in 40 (44.9% / $p = 0.473$), 12 (13.5% / $p = 0.783$) and 4 (4.5% / $p = 0.199$) patients respectively. The presence of extraesophageal symptoms (globus, chronic cough, dysphonia, and throat clearing) in patients with cervical heterotopic gastric mucosa was: 9 (10.1% / $p = 0.011$); 7 (7.9% / $p = 0.155$); 4 (4.5% / $p = 0.458$) and 9 (10.1% / $p = 0.036$) respectively. **Conclusions.** A statistically significant association was found between the presence of cervical heterotopic gastric mucosal patch and symptoms of globus ($p = 0.011$) and throat clearing ($p = 0.036$). It could be interpreted that this group of patients would benefit from the research and treatment of this condition with the intention of improving their symptoms.

Keywords. Heterotopic gastric mucosa, gastroesophageal reflux, esophageal and extraesophageal symptoms.

Abreviaturas

MGH: Mucosa gástrica heterotópica.

VEDA: Videoesoscopia digestiva alta.

NBI: Narrow band imaging.

H. pylori: *Helicobacter pylori*.

APC: Argón plasma.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

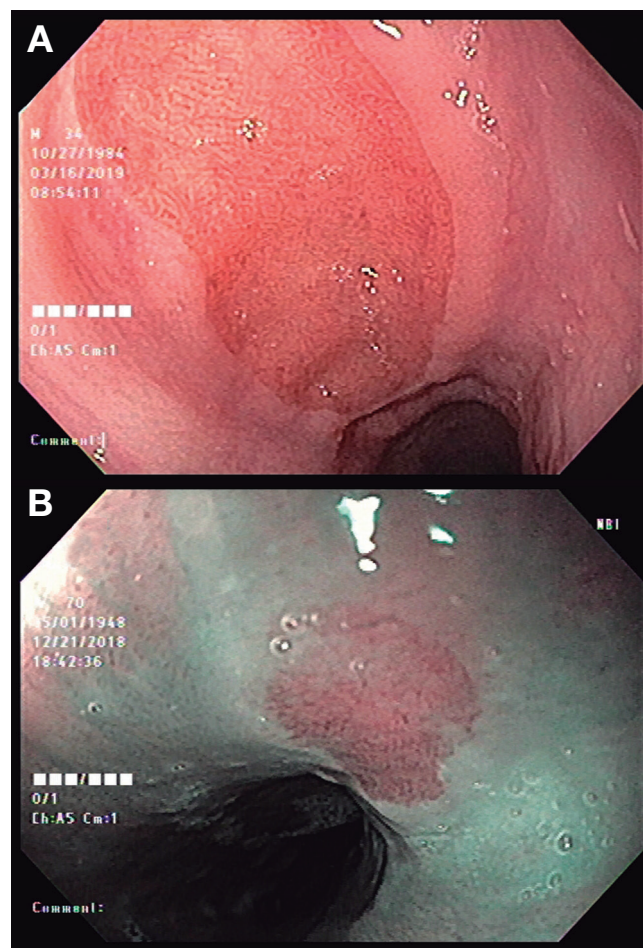
Introducción y objetivo

El término *inlet patch* cervical hace referencia a un islote o parche de mucosa gástrica heterotópica (MGH) que se encuentra en el esófago proximal y que tendría la capacidad de producir ácido.¹ Si bien no se conoce su origen con certeza, se ha postulado que podría ser congénito o adquirido.²⁻⁴ Puede estar presente en todo el tubo digestivo o en sitios extraintestinales, como la vesícula biliar, el conducto cístico, el conducto onfalomesentérico, el ombligo y el hígado.^{2,3} La localización más frecuente es el esófago cervical, principalmente en los tres primeros centímetros.^{1,5} Su prevalencia varía entre el 1% y el

13,8%,⁶ aunque se ha reportado hasta en un 70% en autopsias¹ (Figura 1).

Dentro de las manifestaciones, se han descrito: tos crónica, globus, disfagia,³ estenosis,⁷ úlcera,⁸ fístulas con o sin absceso subcutáneo,^{9,10} perforación¹¹ y pólipos.^{12,13}

Figura 1. A: Islote de MGH en esófago cervical con luz blanca; **B:** Islote visualizado con NBI.



La manometría y la monitorización del pH de 24 horas demostraron que algunos pacientes con MGH cervical tienen trastornos motores esofágicos y episodios independientes de producción de ácido por parte del parche, lo que contribuiría a la aparición de algunos de los síntomas.¹⁴

La asociación entre la MGH y el esófago de Barrett no es contundente. Algunos estudios han informado asociaciones positivas,^{5, 15-17} mientras que otros no.^{5, 18-22}

Con respecto a la asociación con síntomas de reflujo gastroesofágico, para algunos autores la mayoría de los casos de MGH cervical serían asintomáticos y solo se detectan incidentalmente durante la realización de una videoesoscopia digestiva alta (VEDA),^{20, 23, 24} mientras

que otros reportan hasta un 73,1% de pacientes con asociación sintomática.²¹

La transformación neoplásica es rara, se han reportado 47 casos en la literatura.²⁵ Se ha informado la presencia de metaplasia intestinal en asociación con el adenocarcinoma que se desarrolla en la MGH.²⁶ En el estudio de Alagozlu *et al.*,²⁷ se encontró solo un caso de adenocarcinoma entre 64 pacientes con MGH. Se estima que la incidencia de neoplasias malignas desarrolladas a partir de la MGH varía entre 0 y 1,56%.^{16, 27}

Se ha propuesto una clasificación clínico-patológica en función de sus características clínicas, endoscópicas e histológicas:³ la categoría I incluye a pacientes asintomáticos sin otros hallazgos endoscópicos, la categoría II a pacientes sintomáticos con reflujo laringofaríngeo, la categoría III a pacientes sintomáticos con complicaciones benignas (estenosis, fistulas, sangrado), la categoría IV a pacientes con displasia intraepitelial y la categoría V a pacientes con transformación maligna, tanto asintomáticos o con disfagia.

El diagnóstico se realiza mediante VEDA, aumentando la detección con *narrow band imaging* (NBI),²⁸ y la confirmación histológica. El tipo histológico más común es la mucosa cardial u oxíntica, seguido de la antral. Dependiendo del tipo de mucosa, algunos parches pueden producir ácido y, dada su proximidad al complejo laringofaríngeo, pueden refluir en esta área y producir síntomas.^{29, 30}

La MGH puede estar colonizada por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hasta en un 82% de los casos.³¹ Aunque el papel de *H. pylori* en el islote de MGH sigue siendo incierto, podría causar cambios similares a los observados en el estómago,⁵ lo que puede exacerbar las complicaciones y los síntomas relacionados. En el estudio de Alagozlu *et al.*, todos los pacientes que tenían colonización del parche por *H. pylori* presentaban sensación de globo, siendo el único estudio que menciona esta asociación.²⁷

Algunos pacientes presentan mejoría sintomática con los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Otra opción es la terapéutica endoscópica, como el argón plasma (APC), la mucosectomía, la disección submucosa y la ablación con radiofrecuencia. Un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado demostró que el 82% de los pacientes tratados con APC tuvieron mejoría sintomática y el 90% tuvo curación endoscópica.^{32, 33} La mucosectomía y la disección submucosa se reservan para los casos de displasia de alto grado en el parche o adenocarcinoma.³⁴ La radiofrecuencia mostró mejoría sintomática en pacientes con globus, dolor de garganta y tos, en los casos de islotes mayores a 20 mm con alivio sintomático aún a los doce meses del tratamiento.³⁵

La prevalencia de MGH cervical en la Argentina es

desconocida, ya que no hay estudios realizados en nuestro país. El objetivo de este trabajo fue determinar su prevalencia en pacientes consecutivos que acudieron para la realización de una VEDA en nuestro centro, y su asociación con síntomas esofágicos y extraesofágicos de reflujo gastroesofágico.

Material y métodos

Estudio prospectivo de corte transversal y observacional

Se realizó en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires en un centro de endoscopia ambulatoria, entre diciembre de 2018 y octubre de 2019. Se incluyeron pacientes consecutivos de entre 18 a 80 años que acudieron a nuestra institución para la realización de VEDA diagnóstica, a los que se les realizó previamente un cuestionario sobre manifestaciones clínicas. Se excluyeron pacientes cuya VEDA no pudo finalizarse por motivos técnicos, como la falta de ayuno o complicaciones anestésicas, o que hayan sido derivados para realizar VEDA de urgencia (hemorragia digestiva, cuerpo extraño). A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se les realizó antes del procedimiento endoscópico, obteniendo su consentimiento informado, un cuestionario desarrollado por nuestro equipo para recabar datos sociodemográficos (edad y sexo) y síntomas presentes (basado en el *Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire* [Gerd Q] y el *Reflux Symptom Index* [RSI]), así como su presencia y frecuencia (Anexo 1). También se indagó sobre la utilización de IBP.

Procedimiento endoscópico

La VEDA fue realizada con la búsqueda intencionada de MGH cervical, bajo sedación anestésica con Propofol, administrada por anestesiólogo. Se utilizaron endoscopios de alta resolución (Olympus 180/190) con cromoescopía (NBI). La VEDA se completó hasta la segunda porción duodenal, haciendo una observación minuciosa del esófago proximal en la retirada. En caso de encontrar MGH, se informó la localización y se tomaron biopsias para su estudio histopatológico.

Estudio histopatológico

Las biopsias fueron remitidas a patólogos especialistas en la materia para determinar la presencia y tipo de mucosa gástrica, y la presencia o no de *H. pylori*.

Análisis estadístico

Los datos fueron volcados en una base de datos (Excel) y analizados, empleando los paquetes estadísticos: SPSS 16 BY SPSS INC (1989-2007) y el Statistica V10 de StatSoft. Inc (1984-2011). Se analizaron las distribuciones de frecuencias y las estadísticas descriptivas ade-

cuadas para cada variable, según su escala de medición y distribución. Cuando fue necesario, se realizó la estimación de intervalos de confianza del 95%, el ODDS RATIO, la razón de momios o de productos cruzados, el Chi cuadrado y ANOVA a 2 vías. El nivel de significación establecido fue de 0,05.

Resultados

Se incluyeron 1408 pacientes, de los cuales 816 (58%) eran de sexo femenino. Del total de pacientes, en 89 (6,3%), se describió el parche de mucosa asalmonada, que luego fue confirmado por anatomía patológica como MGH. La edad promedio en años de los sujetos sin MGH fue de $54,6 \pm 13,8$ y de $55,5 \pm 13,4$ en sujetos con MGH (Tabla 1). En todos los casos, la localización del parche de MGH fue en el tercio superior del esófago.

En cuanto a los síntomas típicos de reflujo gastroeso-

fágico, se observó, en pacientes sin MGH cervical, la presencia de pirosis, regurgitación y dolor torácico en 534 (40,5% / intervalo de confianza 95% [IC95%] 37,4-43,6), 157 (11,9% / IC95% 10,0-14,0) y 25 (1,9% / IC95% 1,1-2,9) pacientes, respectivamente. En el grupo con MGH cervical la presencia de pirosis, regurgitación y dolor torácico se observó en 40 (44,9%, IC95% 32,6-57,0 / $p = 0,473$); 12 (13,5%, IC95% 6,2-23,4 / $p = 0,783$) y 4 (4,5%, IC95% 0,8-11,9 / $p = 0,199$) pacientes, respectivamente. En relación con la presencia de síntomas extraesofágicos (globus, tos crónica, disfonía y carraspera), en pacientes sin MGH cervical fue de 51 (3,9% / IC 2,8-5,2); 54 (4,1% / IC 2,9-5,5); 34 (2,6% / IC 1,7-3,7), y 60 (4,5% / IC 3,3-6,0), mientras que en aquellos pacientes con MGH cervical fue en 9 (10,1%, IC 4,0-19,3 / $p = 0,011$); 7 (7,9%, IC 2,6-16,5 / $p = 0,155$); 4 (4,5%, IC 0,8-11,9 / $p = 0,458$), y 9 (10,1%, IC 4,0-19,3 / $p = 0,036$) pacientes, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 1. Datos epidemiológicos de los pacientes estudiados

	MGH negativo N = 1319	MGH positivo N = 89	<i>p</i>
Sexo femenino (N/%)	763 (57,8)	53 (59,6)	0,999
Edad (años/DE)	$54,6 \pm 13,8$	$55,5 \pm 13,4$	0,824

*Significativo ($p < 0,05$). MGH: mucosa gástrica heterotópica; DE: desvío estándar.

Tabla 2. Síntomas en pacientes con y sin MGH cervical

	MGH negativo N = 1319	IC95%: LI-LS	MGH positivo N = 89	IC95%: LI-LS	<i>p</i>
Síntomas esofágicos (N/%)					
Pirosis	534 (40,5)	37,4-43,6	40 (44,9)	36,6-57,0	0,473
Regurgitación	157 (11,9)	10,0-14,0	12 (13,5)	6,2-23,4	0,783
Dolor torácico	25 (1,9)	1,1-2,9	4 (4,5)	0,8-11,9	0,199
Síntomas extraesofágicos (N/%)					
Globus	51 (3,9)	2,8-5,2	9 (10,1)	4,0-19,3	0,011
Tos crónica	54 (4,1)	2,9-5,5	7 (7,9)	2,6-16,5	0,155
Disfonía	34 (2,6)	1,7-3,7	4 (4,5)	0,8-11,9	0,458
Carraspera	60 (4,5)	3,3-6,0	9 (10,1)	4,0-19,3	0,036

*Significativo ($p < 0,05$). MGH: mucosa gástrica heterotópica; IC: intervalo de confianza; LI: límite inferior; LS: límite superior.

Cuando se compararon las poblaciones sin MGH y con MGH cervical en relación con la utilización de IBP, se observó que el uso de IBP en pacientes sin MGH fue del 33,8% (N = 446, IC 30,9-36,8) y en pacientes con MGH, del 36% (N = 32, IC 24,5-48,0) $p = 0,766$, por lo que no hubo diferencia estadísticamente significativa.

En el análisis histopatológico, predominó la mucosa corporofúndica (51%), seguido de mucosa de tipo cardial/fúndica (31%) y antral (18%). En relación con los síntomas extraesofágicos asociados al parche de MGH cervical, se observó que, en los síntomas de globus y carraspera, predominaba la mucosa corporofúndica. Por último, no se evidenció displasia ni infección por *H. pylori*, así como tampoco se reportaron complicaciones asociadas al parche de MGH.

Durante el desarrollo del presente estudio, se identificó una familia de cuatro miembros (madre y sus tres hijos) con MGH cervical.

Discusión

El aspecto endoscópico del parche de MGH es de un islote de mucosa asalmonada que se ubica en la mayoría de los casos en el esófago proximal, aunque ha sido descrito en múltiples localizaciones.^{2,3} En nuestro estudio, todos los parches fueron hallados en el esófago superior, entre los 13 y 21 cm desde la arcada dentaria.

El origen del parche de MGH cervical se desconoce, siendo la teoría más ampliamente aceptada la del origen congénito.²⁻⁴ Durante el desarrollo del esófago, el revestimiento escamoso reemplazaría al revestimiento columnar, comenzando desde el esófago medio y extendiéndose en ambas direcciones, siendo el esófago proximal la última parte en estratificarse, lo que explicaría por qué el esófago proximal es la localización más frecuente. Su incidencia es mayor en niños y su prevalencia no aumenta con la edad.^{1,3,23} Es tal vez por estos motivos que se la considera una entidad clínicamente irrelevante.

La prevalencia reportada varía entre el 1% y el 13%.¹ En nuestro estudio, observamos una prevalencia del 6,3%. El diagnóstico se realiza mediante VEDA, siendo una lesión que muchas veces puede pasar inadvertida debido a la incorrecta exploración del esófago proximal. Si bien en el presente estudio no se comparó la tasa de detección utilizando luz blanca vs. NBI, otros estudios han demostrado que el NBI aumenta la probabilidad de detectarla.²⁸

Actualmente, se desconoce el mecanismo por el cual el islote de MGH cervical produce síntomas, aunque se observó su capacidad de producir ácido,^{29,30} pudiendo, a partir de este mecanismo, generar manifestaciones clínicas, así como también complicaciones. Según el consenso

de Lyon,³⁶ se considera ERGE patológico a la presencia de uno de los siguientes: esofagitis C/D, estenosis péptica, Barrett mayor a 1 cm, exposición al ácido mayor a 6%. Nuestro trabajo no estuvo dirigido a pacientes con diagnóstico de ERGE patológico, pero, sin embargo, se observó asociación estadísticamente significativa entre la presencia del islote de MGH y síntomas extraesofágicos de reflujo, como globus (9/89, 10,1%, $p = 0,011$) y carraspera (9/89, 10,1%, $p = 0,036$). En la literatura, la prevalencia de síntomas como estos dos últimos varían desde el 20% al 73,1%.²¹ En el estudio de Neumann *et al.*¹⁶ se incluye 487.229 VEDA y se demuestra que la disfagia, la odinofagia y los síntomas superiores de globus y carraspera fueron significativamente más frecuentes en pacientes con MGH cervical. No se observaron, en este estudio, pacientes con complicaciones por esta entidad. La mayoría de los pacientes se encontraron en las categorías I y II de la clasificación clínico-histopatológica.³

Dependiendo del tipo de mucosa, algunos islotes de MGH cervical pueden producir ácido^{29,30} y, dada su proximidad al complejo laringofaríngeo, pueden refluir fácilmente en esta área y producir síntomas. La mucosa laríngea es particularmente susceptible a la lesión por ácido, incluso con una secreción débilmente ácida. En nuestras biopsias, se observó que la mucosa tipo corporofúndica está presente en la mayoría de los casos, en concordancia con la literatura evaluada.^{30,31} En cuanto a la relación entre los síntomas extraesofágicos asociados al islote de MGH cervical, se observó que tanto en globus como en carraspera predomina la mucosa de tipo corporofúndica, y en menor medida, las mucosas cardial y antral. Si se tiene en cuenta que este tipo de mucosa gástrica es la responsable de la secreción ácida en la porción más proximal del esófago, podría asociársela a la presencia de síntomas tales como globus y carraspera y explicar así por qué algunos pacientes responden a los IBP. Otras terapéuticas que demostraron mejoría sintomática son el APC^{32,33} o radiofrecuencia.³⁵ Así, podría resultar útil, en el grupo de pacientes que manifiestan globus y/o carraspera, la búsqueda intencionada del islote cervical, su corroboración anatomopatológica y su tratamiento, para poder ofrecer alivio sintomático.

Por otra parte, se ha reportado en diversos estudios la presencia de *H. pylori* hasta en un 82% de los casos.³¹ En nuestro estudio, las biopsias fueron todas negativas para *H. pylori*, aun en aquellos pacientes con sintomatología de globus y carraspera. No hay trabajos que evalúen la eficacia del tratamiento antibiótico de erradicación y la mejoría de los síntomas asociados a la MGH cervical, aunque podría pensarse que la erradicación del *H. pylori* del parche podría ser beneficiosa para el alivio sintomático.

La incidencia de metaplasia intestinal, displasia y adenocarcinoma del parche es muy baja y varía entre 0 y 1,56%.^{16, 27} En nuestro estudio, no se han reportado metaplasia intestinal, displasia ni transformación neoplásica.

Nuestro grupo considera la importancia de un examen cuidadoso y exhaustivo del esófago superior, especialmente en pacientes con síntomas tales como tos crónica, carraspera, sensación de cuerpo extraño, disfonías recurrentes, e incluso en aquellos pacientes con laringitis en las cuales el reflujo sea sospechado como causante. No hay consenso claro acerca de si tomar o no biopsias de estas lesiones. Más discutible aún es si deben tomarse biopsias del parche en la población asintomática. Debido a la asociación con displasia y transformación neoplásica descrita en algunas publicaciones, consideramos correcto el análisis histopatológico de estas lesiones. Tampoco es clara aún la necesidad de vigilancia endoscópica de la MGH.^{25, 26}

Respecto del hallazgo en nuestro estudio de familiares directos con islote cervical de MGH, no hay casos descritos en la bibliografía; probablemente, esto se deba a que, además de ser una patología de poca prevalencia, no todos los grupos familiares tienen realizada una endoscopia digestiva alta.

Como limitantes del estudio, se utilizó un cuestionario de diseño propio, aunque basado en cuestionarios avalados, no se registró el número ni el tamaño del islote, ni tampoco se comparó la tasa de detección del mismo con luz blanca *versus* la utilización de NBI, a fin de evaluar una mayor detección con NBI. Otra limitante fue no haber hecho el seguimiento de pacientes tratados, ya sea en forma médica o endoscópica, y evaluar la respuesta.

Conclusión

La detección de MGH cervical aumenta con la búsqueda intencionada y la revisión minuciosa del esófago proximal, así como con el uso de tecnología como el NBI. La prevalencia en nuestro estudio fue de 6,3%. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre globus y carraspera y la presencia de MGH cervical, por lo que podría interpretarse que este subgrupo de pacientes se vería beneficiado con la búsqueda intencionada de la misma, la toma de biopsias para diagnóstico anatomopatológico y tratamiento con el objetivo de mejorar los síntomas.

Responsabilidades éticas, confidencialidad de datos y conflictos de intereses. No se ha experimentado con humanos ni animales. Se han preservado los datos de pacientes incluidos y excluidos en el estudio.

Protocolo aceptado previamente por el Comité de Docencia e Investigación y el Comité de Ética de GEDyT.

No hay conflicto de intereses ni financiamiento externo.

Aviso de derechos de autor



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

Cite este artículo como: Zeytuntsian NM, Tawil J, Caldelari AA y col. Prevalencia de mucosa gástrica heterotópica cervical y su relación con síntomas de reflujo gastroesofágico. Estudio observacional. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(2):173-80. <https://doi.org/10.52787/loqgh3367>

Referencias

- Chong VH. Clinical significance of heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. World J Gastroenterol. 2013;19:331-8.
- Guroi S, Gokhan A, Bora K, *et al.* Is cervical inlet patch important clinical problem? Int J Biomed Sci. 2014;10:129-35.
- Von Rahden BH, Stein HJ, Becker K, *et al.* Heterotopic gastric mucosa of the esophagus: literature-review and proposal of a clinicopathologic classification. Am J Gastroenterol. 2004;99:543-51.
- Meining A, BajboSauj M. Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches. Gastrointest Endosc. 2010;72:603-5.
- Akbayir N, Alkim C, Erdem L, *et al.* Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19:891-6.
- Ohara M. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus in first time narrow banding image endoscopy of consecutive 900 patients. Gastrointest Endosc 2010;71:AB316-31.
- Ward EM, Ache SR. Gastric heterotopia in the proximal esophagus complicated by stricture. Gastrointest Endosc. 2003;57:131-3.
- Bataller R, Bordas JM, Ordi J, *et al.* Upper gastrointestinal bleeding: a complication of "inlet patch mucosa" in the upper esophagus. Endoscopy. 1995;27:282.
- Daher P, Francis E, Raffoul L, *et al.* Ectopic gastric mucosa in the cervical esophagus presenting as a recurrent neck abscess: a case report. J Pediatr Surg. 2010;45:e15-7.
- Katsanos KH, Christodoulou DK, Kamina S, *et al.* Diagnosis and endoscopic treatment of esophago-bronchial fistula due to gastric heterotopy. World J Gastrointest Endosc. 2010;2:138-42.

11. Sánchez-Pernaute A, Hernando F, Díez-Valladares L, *et al.* Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus ("inlet patch"): a rare cause of esophageal perforation. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3047-50.
12. Rana SS, Panda N, Sinha SK, *et al.* Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus manifesting as a polypoidal mass causing dysphagia. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:185-7.
13. Schmulewitz N, Tobias J, Singh P. Hyperplastic polyp arising from heterotopic gastric epithelium in the esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:1221-2; discusión 1222.
14. Korkut E, Bektaş M, Alkan M, *et al.* Esophagealmotility and 24-h pH profiles of patients with heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus. *Eur J Intern Med.* 2010;21:21-4.
15. Yüksel I, Uskudar O, Köklü S, *et al.* Inlet patch: associations with endoscopic findings in the upper gastrointestinal system. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:910-4.
16. Neumann WL, Luján GM, Genta RM. Gastric heterotopia in the proximal oesophagus ("inlet patch"): Association with adenocarcinomas arising in Barrett mucosa. *Dig Liver Dis.* 2012;44:292-6.
17. Bogomoletz WV, Geboes K, Feydy P, *et al.* Mucin histochemistry of heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus in adults: possible pathogenic implications. *Hum Pathol.* 1988;19:1301-6.
18. Jacobs E, Dehou MF. Heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus: a prospective study of 33 cases and review of literature. *Endoscopy.* 1997;29:710-5.
19. Borhan-Manesh F, Farnum JB. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. *Gut.* 1991;32:968-72.
20. Weickert U, Wolf A, Schröder C, *et al.* Frequency, histopathological findings, and clinical significance of cervical heterotopic gastric mucosa (gastric inlet patch): a prospective study in 300 patients. *Dis Esophagus.* 2011;24(2):63-8.
21. Chong VH, Jalihal A. Heterotopic gastric mucosal patch of the esophagus is associated with higher prevalence of laryngopharyngeal reflux symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:1793-9.
22. Poyrazoglu OK, Bahcecioglu IH, Dagli AF, *et al.* Heterotopic gastric mucosa (inlet patch): endoscopic prevalence, histopathological, demographical and clinical characteristics. *Int J Clin Pract.* 2009;63:287-91.
23. Maconi G, Pace F, Vago L, *et al.* Prevalence and clinical features of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus (inlet patch). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:745-9.
24. Lujan G, Genta R. The inlet patch revisited: A clinicopathologic study of 569 patients with heterotopic gastric mucosa in the proximal esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:0002-9270.
25. Malhi-Chowla N, Ringley RK, Wolfsen HC. Gastric metaplasia of the proximal esophagus associated with esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: what is the connection? Inlet-patchrevisited. *Dig Dis.* 2000;18:183-5.
26. Lauwers GY, Scott GV, Vauthey JN. Adenocarcinoma of the upper esophagus arising in cervical ectopic gastric mucosa: rare evidence of malignant potential of so called "inlet patch". *Dig Dis Sci.* 1998;43:901-7.
27. Alagozlu H, Simsek Z, Unal S, *et al.* Is there an association between *Helicobacter pylori* in the inlet patch and globus sensation? *World J Gastroenterol.* 2010;16:42-7.
28. Cheng CL, Lin CH, Liu NJ, *et al.* Endoscopic diagnosis of cervical esophageal heterotopic gastric mucosa with conventional and narrow-band images. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):242-9.
29. Kim EA, Kang DH, Cho HS, *et al.* Acid secretion from a heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus demonstrated by dual probe 24-hour ambulatory pH monitoring. *Korean J Intern Med.* 2001;16:14-7.
30. Galan AR, Katzka DA, Castell DO. Acid secretion from an esophageal inlet patch demonstrated by ambulatory pH monitoring. *Gastroenterology.* 1998;115:1574-6.
31. Gutierrez O, Akamatsu T, Cardona H, *et al.* *Helicobacter pylori* and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1266-70.
32. Meining A, Bajbouj M. Gastric inlet patches in the cervical esophagus: what they are, what they cause, and how they can be treated. *Gastrointest Endosc.* 2016;84:1027-9.
33. Bajbouj M, Becker V, Eckel F, *et al.* Argon plasma coagulation of cervical heterotopic gastric mucosa as an alternative treatment for globus sensations. *Gastroenterology.* 2009;137:440-4.
34. Cartabuke RH, Thota PN. High-grade dysplasia in thoracic inlet patch treated by focal endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:1297-8.
35. Dunn JM, Sui G, Anggiansah A, *et al.* Radiofrequency ablation of symptomatic cervical inlet patch using a through the scope device: a pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2016;84:1022-6.
36. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-62.

Anexo 1**Cuestionario sobre síntomas presentes**

¿Presentó en la última semana?	Sí	No
1) Sensación de contenido ácido que sube del estómago hacia boca o garganta (pirosis).		
2) Sensación de contenido de alimento que sube del estómago hacia boca/garganta (regurgitación).		
3) Dolor de pecho.		
4) Dolor/ardor en la boca del estómago (epigastralgia).		
¿Presentó durante el último mes?	Sí	No
1) Sensación de cuerpo extraño en garganta.		
2) Episodios de tos seca.		
3) Disfonía o cambios en la voz.		
4) Carraspera.		

Low Risk of COVID-19 Infection in an Ambulatory Gastrointestinal Endoscopy Center in Argentina

José Tawil,^{1*} Josie Libertucci,^{2*} Ana Adet Caldelari,³ Irene Banchemo,⁴ Sandra Canseco,¹ Ricardo Figueredo,¹ Maria Garcia,¹ Cristina Machado,⁵ Vanesa Del Arbol,⁶ Christian Sánchez,¹ Elena F Verdu,² Cecilio Cerisoli,¹ Luis Caro¹

¹ Digestive Endoscopy Unit; Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica GEDyT SA, Buenos Aires, Argentina.

² Farncombe Family Digestive Health Research Institute, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

³ Gastroenterology Unit; Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica GEDyT SA, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Clinical Audit; Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica GEDyT SA, Buenos Aires, Argentina.

⁵ Endoscopy Assistant in Charge of Patients' Follow-up; Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica GEDyT SA, Buenos Aires, Argentina.

⁶ Chief of Endoscopy Assistants, Digestive Endoscopy Unit, Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica GEDyT SA, Buenos Aires, Argentina.

*These authors contributed to this work as co-first authors.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):181-188

Received: 24/12/2020 / Accepted: 10/05/2021 / Published online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/zojk8572>

Summary

Background and Objectives. Since the onset of the COVID-19 pandemic, concerns have been raised regarding the risk of infection to both healthcare staff and patients during gastrointestinal endoscopy procedures. Given the importance of performing routine endoscopic procedures to an individual's future health, we sought to estimate the risk of COVID-19 infection for healthcare staff and patients undergoing endoscopic studies at an ambulatory endoscopy center during the pandemic. **Material and Methods.** This is a prospective (and) analytical cohort study conducted in an ambulatory gastroenterology center located in the Autonomous City of Buenos Aires, Argentina. Patients undergoing different endoscopic procedures were evaluated for COVID-19 between April 14 and August 31, 2020.

COVID-19 was also evaluated in all healthcare and associated staff during the same time period. The risk (cumulative incidence) of acquiring COVID-19 in all patients and staff was calculated. **Results.** Between April 14 and August 31, 2020, procedures were performed in 3,745 patients with a mean age of 51.12 years; 2,102 (56.18%) were male and 1,643 (43.82%) were female. Follow-up was completed in 3,492 patients, 18 of whom tested positive for COVID-19 standing for an incidence of 0.52% (95%CI 0.31 – 0.81%). Six (5.45%) out of 110 staff members were infected with COVID-19 (1 endoscopist, 4 endoscopy assistants and 1 administrative staff member). In this group, the incidence of positive tests for COVID-19 was 5.45% (95%CI: 2.03 – 11.50%). The increased rates of positive cases among our patients and healthcare professionals were respectively 7.9 and 23.6 times lower than in general population. **Conclusion.** During the study period, the proportion of COVID-19 infections in our ambulatory specialized in gastrointestinal endoscopy was low and much lower than that in the general population for both patients and healthcare professionals. Endoscopic procedures undertaken at this center were low risk, likely due to strict compliance with established pandemic protocols. Future studies should compare the risk of infection in the hospital setting.

Correspondence: José Tawil
Virrey del Pino 2458, 4 A (C1426EBA). Buenos Aires, Argentina
Email: drjosetawil@gmail.com

Keywords. Ambulatory center, endoscopy, risk of infection, COVID-19.

Bajo riesgo de infección por COVID-19 en un centro de endoscopia gastrointestinal ambulatoria en la Argentina

Resumen

Introducción y objetivo. Desde el comienzo de la pandemia de COVID-19, se han planteado preocupaciones con respecto al riesgo de infección, tanto del personal sanitario como de los pacientes, durante los procedimientos de endoscopia gastrointestinal. Dada la importancia de realizar procedimientos endoscópicos de rutina para la salud futura de una persona, buscamos estimar el riesgo de infección por COVID-19 para el personal de atención médica y para los pacientes que se someten a estudios endoscópicos en un centro de endoscopia ambulatoria, durante la pandemia. **Material y métodos.** Se trata de un estudio de cohorte prospectivo, analítico y que fue realizado en un centro de gastroenterología ambulatoria ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Los pacientes sometidos a diferentes procedimientos endoscópicos fueron testeados para COVID-19 entre el 14 de abril y el 31 de agosto de 2020. También se testeó para COVID-19 a todo el personal de salud y asociado durante el mismo período de tiempo. Se calculó el riesgo (incidencia acumulada) de adquirir COVID-19 para todos los pacientes y el personal. **Resultados.** Entre el 14 de abril y el 31 de agosto de 2020, se realizaron procedimientos en 3745 pacientes, con una edad promedio de 51,12 años; 2102 (56,18%) eran hombres y 1643 (43,82%) eran mujeres. El seguimiento se completó en 3492 pacientes, de los cuales 18 dieron positivo por COVID-19, lo que representa una incidencia del 0,52% (IC95% 0,31 - 0,81%). Seis (5,45%) de 110 miembros del personal estaban infectados con COVID-19 (un endoscopista, cuatro asistentes de endoscopia y un miembro del personal administrativo). En este grupo, la incidencia de pruebas positivas para COVID-19 fue del 5,45% (IC95%: 2,03 - 11,50%). Las tasas de aumento de casos positivos entre nuestros pacientes y profesionales sanitarios fueron respectivamente 7,9 y 23,6 veces más bajas que en la población general. **Conclusión.** Durante el período de estudio, la proporción de infecciones por COVID-19 en nuestro centro ambulatorio especializado en endoscopia gastrointestinal, y bajo los protocolos recomendados por las distintas sociedades científicas, fue baja y muy inferior a la de la población general, tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios. Los estudios futuros deben comparar el riesgo de infección en el ámbito hospitalario.

Palabras claves. Centro ambulatorio, endoscopia, riesgo de infección, COVID-19.

Abbreviations

GI: Gastrointestinal.

PPE: Personal protective equipment.

Background and Objectives

SARS-CoV-2, the virus responsible for the COVID-19 pandemic, has overwhelmed the healthcare system worldwide. In many countries, non-COVID-19 related procedures and healthcare were either reduced, halted, or limited to emergency care during the first wave of the pandemic, when many countries were on a tight lockdown in an effort to curb COVID-19 infections. The disruption of non-COVID-19 healthcare was done to free-up resources and trained personnel to help respond to the pandemic and also to limit the spread of the virus and reduce outbreaks. Elective GI procedures, including colonoscopies and endoscopies, were among the non-COVID-19 procedures affected during the pandemic. The gastrointestinal (GI) endoscopist, anesthesiologist, endoscopy assistant, and patient come into close contact during GI procedures. Aerosolization specifically related to the GI endoscopy procedure, such as coughing and burping,¹ as well as contamination by biopsy channel² manipulation, can occur, raising concerns that performing a procedure during the COVID-19 pandemic poses a significant risk of infection to both the healthcare provider and patient. In response to these concerns, most scientific societies³ have recommended postponing elective GI procedures except in emergency situations or in patients presenting with new or severe symptoms.

Recent studies have shown that the relative risk of infection transmission during GI endoscopy procedures is relatively low.^{4,5,6} It is unclear whether this applies to centers in developing countries, such as Argentina. Many scientific societies have made recommendations to implement additional protective measures in an attempt to prevent transmission of COVID-19 during endoscopies,^{7,8,9} including the use of personal protective equipment (PPE) such as respirator masks (N95, FFP2 or equivalent), surgical masks, double gloves, water-repellent gowns and coveralls, face shields and/or goggles, and waterproof boots or footwear.¹⁰ It is not yet known whether these recommendations would be easily implemented and maintained over time in all South American endoscopy units.

The pandemic continues to significantly affect many of the world's countries and, although several vaccines are now available, the percentage of the world's population vaccinated remains low.¹¹ The reduction of GI endoscopy procedures will result in a backlog and compromise future patient care. Most importantly, delaying GI endoscopic

procedures could lead to increased cancer rates, which have been reported in China¹² and the United Kingdom¹³ as a direct result of postponing GI endoscopy procedures. Thus, the need to resume elective endoscopies is a current issue, as safety concerns need to be addressed, and more evidence is needed to assess the risk of infection during these types of procedures. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the risk of COVID-19 infection for both healthcare workers and patients undergoing endoscopic procedures at a specialized ambulatory endoscopy center between April 14 and August 31, 2020 in Buenos Aires, Argentina.

Material and Methods

Overall Design

This was a prospective and analytical, cohort study conducted in an ambulatory gastroenterology center located in the Autonomous City of Buenos Aires, Argentina. Patients undergoing different endoscopic procedures were evaluated between April 14 and August 31, 2020. The last patient was included on August 16 and the study ended on August 31. The center has 8 endoscopy rooms and 6 recovery rooms. Only 5 of all endoscopy rooms have been used since reopening.

Healthcare Staff Included in this Study

All physicians (endoscopists and anesthesiologists), endoscopy assistants, administrative staff and cleaning staff working in the center were included in the study period. All personnel worked an average of 30 hours per week.

Patients Included in this Study

Consecutive patients aged 18 to 79 years who came to the center for elective endoscopy were asked to sign an informed consent form and to complete a sworn statement declaring they had tested negative for COVID-19 before the study was performed. Patients with a history of cardiovascular, renal and/or neurological disease, type 1 diabetes and those older than 65 years underwent a cardiovascular risk assessment to ensure the safety of the procedure in an ambulatory center. Patients aged <18 and >80 years, those at risk of acquiring COVID-19, with temperatures above 37.5°C prior to the study and/or who refused to sign the informed consent and sworn statement were excluded.

Establishment of COVID-19 Protocol for GI Endoscopy Procedures

The day before the procedure, patients were contacted by telephone by previously trained administrative

staff to ensure the absence of COVID-positive tests and symptoms compatible with the infection, including fever, sore throat, myalgias, loss of smell, etc. On the day of the procedure, the temperature was taken to both the patient and the patient's companion, all of them received a surgical mask, and were asked to sanitize their hands. After admission, the patient entered the restricted area accompanied by a healthcare worker wearing full PPE, which included respiratory masks (N95), double gloves, water-repellent gowns and coveralls, face shields and/or goggles, and waterproof boots or footwear. Once in a separate private room, the patient donned a disposable surgical gown without removing their mask and was taken to the endoscopy room on a gurney. The personal protective equipment was used by the medical staff, operating room assistants, and the cleaning and administrative staff complied with the PPE recommended by the endoscopy societies.^{6,7,10} The medical staff (endoscopist, anesthesiologist and operating room assistants) had a special room in which gloves, surgical gown, masks and boots were stored and in which they put on the PPE, before seeing the patient.

Endoscopic Procedures

Upper GI endoscopy, colonoscopy, and endoscopic ultrasound were performed under propofol sedation and cardiac monitoring by the anesthesiologist, under stringent protocol-compliance,^{6,7} and with each team member wearing PPE.

Between April 14 and August 31, 2020, a total of 3,745 procedures were performed, of which 855 were upper GI endoscopies, 1,140 colonoscopies, 1,611 combined procedures (video colonoscopy and upper gastrointestinal endoscopy), 9 recto sigmoidoscopies and 130 endoscopic ultrasounds (GI, biliary tract and rectal). During the same period in 2019, a total of 15,984 procedures were performed, representing a 76.5% reduction during COVID-19 pandemic. Similar differences when compared to the number of studies in 2018 (15,724).

Telephone Interviews

Once the endoscopy was completed and the patient was discharged, on days 1, 7, and 14 post procedure, a trained staff member contacted the patient by telephone. The patient was asked if they or the support person had any COVID-19 symptoms. If the answer was yes, a viral PCR swab test was performed.

Statistical Analysis

Data were entered in an Excel-type database and analyzed using the statistical packages SPSS 16 from SPSS

INC (1989-2007) and MedCalc 11.2 from MedCalc Software (1993-2010). Frequency distributions and appropriate descriptive statistics were determined for each variable, according to their measurement scales. When necessary, the following estimates were calculated: 95% confidence interval; incidence or absolute risk and Chi-square goodness-of-fit test. Results were expressed to 1 or 2 decimals according their clinical relevance. The significance level was set at 0.05. Baseline and situational conditions in terms of COVID-19 exposure were different for the patient population and the healthcare team, as the latter is exposed every time a procedure is performed.

Ethical Responsibilities and Data Confidentiality Statement

No human or animal experiments were performed during this research. The data of included and excluded

patients have been preserved. The research protocol was previously accepted by the Education and Research Committee (CODEI) and the GEDyT Ethics Committee.

Results

Description of the Sample of Healthcare and Support Staff

A total number of 110 healthcare and support staff members were enrolled in this study (Table 1). Three of the 35 medical endoscopists, enrolled in this study, performed on-call emergency procedures at medical centers other than the center included in this study. Of the 25 medical anesthesiologists, 6 worked in other clinics and hospitals outside the center included in this study. Of a total number of 35 endoscopy unit assistants, 11 participated in emergency endoscopies in other clinics and 2 worked simultaneously in hospitals.

Table 1. Characteristics of Healthcare and Support Staff Involved in this Study

Healthcare Team	N	Sex, Female: n (%)	Years Old: Mean (SD)
Medical Endoscopists	35	15 (42.9)	45 (8.78)
Medical Anesthesiologists	25	6 (24.0)	48 (10.45)
Endoscopy Assistants	35	32 (91.4)	34 (5.42)
Cleaning Staff	8	5 (62.5)	40 (11.77)
Administrative Staff	7	7 (100.0)	30 (3.98)
Overall	110	65 (59.1)	41 (10.29)

COVID-19 Infection Rates in Healthcare and Support Staff

The cumulative incidence of COVID-19 infection is shown in Table 2.

Two physician anesthesiologists had symptoms compatible with COVID-19 but, tested negative. Only one physician endoscopist out of the 35 enrolled in this study tested positive for COVID-19. Four of the 35 endoscopy assistants had symptoms and tested positive. None of the cleaning staff had symptoms or tested positive, and only 1 of the 7 administrative staff had symptoms and tested positive (Table 2).

The incidence of COVID-19 positive cases during the study period and for all healthcare and support staff was confirmed to be 5.45%. The breakdown by workplace revealed that endoscopy assistants (11.43%) appeared to be the most affected, with no cases among anesthesiologists and cleaning staff. The chi-square goodness-of-fit test for incidence, according to healthcare staff groups, showed non-statistically significant differences ($\chi^2 = 5.84$; $p = 0.211$), which supports the hypothesis that workplace of healthcare staff is unrelated to the risk of acquiring COVID-19 (Table 2).

Table 2. Cumulative Incidence Rates of COVID-19 Infection within Healthcare Staff

	N	COVID +	%	Incidence Rate COVID +	
				95% Confidence Interval	
				LL	UL
Medical Endoscopists	35	1	2.86	0.07	14.92
Medical Anesthesiologists	25	0	0.00	0.00	13.23
Endoscopy Assistants	35	4	11.43	3.20	26.74
Cleaning Staff	8	0	0.00	0.00	36.94
Administrative Staff	7	1	14.29	0.36	57.87
Overall	110	6	5.45	2.03	11.50

LL: lower limit; UL: upper limit.

COVID-19 Infection Rates in Patients

A total number of 3,745 patients (mean age/SD; 51±14) were enrolled in this study (2,102 or 56.18% were male and 1,643 or 43.82% were female). Of the 3,745 patients, follow-up telephone calls on day 1, 7

and 14 were completed in 3,492 (93.2%) patients and 253 (6.8%) were lost during the follow-up period. Of the 3,492 patients, 18 (0.52%, IC 95% 0.31 – 0.81%) had symptoms associated with COVID-19 within 14 days of the procedure (Table 3).

Table 3. Cumulative Incidence Rates of COVID-19 in Patients

	N	COVID +	%	COVID + Incidence Rate	
				95% Confidence Interval	
				LL	UL
Infected at Day 7	3492	5	0.14	0.05	0.33
Infected at Day 14	3487	13	0.37	0.20	0.64
Overall	3492	18	0.52	0.31	0.81

All 18 patients were tested for COVID-19 by nasal swabbing and tested positive. Of those who tested positive, the mean age/SD was 47±14 and 13 (72.2%) were female.

Only 5 (27.7%) of the 18 COVID-19 positive patients acquired the disease within the first 7 days and 13 (73.3%) between day 7 and 14. It was observed that, in this protocol-compliant patient population, the incidence of procedure-related infection reached an upper limit of 0.33% at day 7 and 0.64% at day 14 with a 95% confidence interval.

Discussion

COVID-19 was first identified in China, then spread to Europe and has since affected all the Americas, in particular the United States, Ecuador, Brazil, Chile and Argentina.¹⁴ By mid-March 2020, Argentina had 128 cases reported and 3 deaths associated with COVID-19, and, on March 19, the country entered a strict lockdown imposed by the Argentine Ministry of Health until April 13th.¹⁵ During this time, only healthcare and security personnel were allowed to leave their homes. From April 13 and progressively thereafter, the country began to reopen different areas, but it was not until August when most activities were resumed. At the end of August, when this study was completed, there were 417,735 COVID-19 infections and 8,660 deaths,¹⁶ most cases occurring in Buenos Aires.

Although limited, Argentina has a universal state-run healthcare system, but a considerable number of hospitals lack high complexity services. Argentina's healthcare system is made up of three sectors: public, social security, and private. The public sector consists of national and provincial ministries, and the network of public hospitals and health centers that provide free care to anyone who demands it, mainly to people without social security and unable to afford the cost. The public health system is financed with fiscal resources and receives timely payments from the social security system when it attends its affiliates. The social security sector is organized around labor unions, which insures and provides services to workers and their families. Most labor unions operate through contracts with private providers and are financed with contributions from workers and employers. The private sector is made up of healthcare professionals and facilities that serve individual claimants, beneficiaries of labor unions and private insurance. This sector also includes voluntary insurance entities called prepaid medicine companies that are mainly financed by premiums paid by families and/or companies. Our ambulatory endoscopic center provides endo-

scopic studies not only for private patients but also for patients with prepaid insurance.¹⁶

For this reason, approximately 50% of the population that can afford private care chooses between union-run healthcare or private insurance in order to access better-equipped medical care.¹⁷ In the context of private care in Argentina, many endoscopy centers are located within hospitals (private or state-run). Hospitals are considered high-risk environments conducive to transmission of infections and, in order not to overload the healthcare system, only emergency procedures were performed. Routine screening and monitoring procedures for lesions previously diagnosed and scheduled for resection were cancelled at the time of the pandemic outbreak and remain unscheduled in the hospital setting. Thus the continuation of procedures in specialized private endoscopic clinics, such as the one used in this study, which can maintain safety measures, may offload patients from the large hospitals that would suffer the greatest number of COVID-19 cases. At the same time, preventive diagnosis of treatable lesions is continued.

Since the onset of the COVID-19 pandemic, most countries report a significant decline in elective GI procedures. Within the United Kingdom, an 88% decrease was reported in April and May 2020.¹² Our study is indicating a 76% decrease from April to August compared to 2019 and 2018. The reduction in elective GI procedures could have serious side effects for many patients. Indeed, a study performed in Hong Kong estimated that the 6-month delay in performing diagnostic endoscopy, due to the COVID-19 pandemic, correlates with an increase in advanced cancer stages for both GI and colorectal cancer. Endoscopy procedures were reduced by more than 50% which has subsequently led to a decrease in patients diagnosed with gastric and colorectal cancer by 49.1% and 38.1%, respectively, compared to the last three years.¹³ In Buenos Aires, the decision to cancel non-urgent endoscopic procedures due to the potential risk of infection was shared by medical societies, healthcare professionals and patients. Although the impact has not yet been measured, there is a growing number of patients with advanced stage lesions who have delayed their visits for fear of attending a healthcare center or because their trusted physician was not available.

Studies from China¹⁷ and Italy¹⁸ have shown that healthcare personnel have a higher risk of COVID-19 infection compared with the general population; however, so far, studies from the United Kingdom⁶ and two case series from Italy^{4, 5} show a low probability of infection among healthcare personnel and patients relative to endoscopic procedures. An international sur-

vey of 252 endoscopic centers from 55 different countries across 6 continents also reported a low proportion of COVID-19 among the endoscopy staff, suggesting that the risk of transmission of this infection among endoscopy staff while using appropriate PPE may be low.¹⁹ Our study supports these findings, as the number of patients and healthcare personnel who contracted COVID-19 was low. The low infection rates are most likely contributed to the implementation of screening patients prior to their appointments, double gloves, N95 respiratory masks and endoscopy room disinfection. All of these have shown to be effective in protecting healthcare personnel, both in this study and others.^{20, 21}

Our study revealed that of the 3,492 patients followed and of the 110 healthcare workers who participated in endoscopic procedures during the study period only 0.51% and 5.40%, respectively, were infected with COVID-19.

Only 5 (27.7%) of the 18 infected patients presented symptoms and tested positive within the first 7 days. It should be clarified that during the 14-day period following the endoscopic procedure the patients resumed their usual activities, which means the patient could have increased their risk of infection from other potential sources and a positive COVID-19 result might not necessarily come from the clinic.

Most of the COVID-19 cases occurred concurrently with the growing number of cases in the general population; between March and August the country had approximately 142-fold more cases while our center had 18-fold more infected patients and 6-fold more infected healthcare workers (throughout the study period).

Therefore, for the purpose of this study, rates of increase in positive cases among our patients and healthcare professionals were respectively 7.9 (18 vs 142) and 23.6-fold (6 vs 142) lower than in general population.

It must be considered that baseline and situational conditions are different for the patient population in relation to the healthcare team. The number of times each patient has been exposed to the infection is unknown. Conversely, healthcare workers are exposed every time an endoscopic procedure begins and thus, the risk should be higher. The results of this follow-up suggest that the risk of infection is very low and should be weighed against the risk of delaying the endoscopic diagnosis of serious conditions.

Our study has some limitations, firstly, the protocol did not include swab testing of healthcare staff and patients before endoscopy or during follow-up of patients after the procedure. Only those who had symptoms or were in close contact with a COVID-positive person were tested, as indicated by the protocol of the Argentine

Ministry of Health²² and the recommendations of the Endoscopy Society of Buenos Aires.²³ Secondly, we did not compare the risk of infection in our center (private and ambulatory) versus the risk in clinics and hospitals, because endoscopic procedures in these medical centers were limited to emergencies.

Conclusion

During the study period, the proportion of COVID-19 infections in our specialized gastrointestinal endoscopy ambulatory center was low and much lower than that of the general population, both for patients and professionals. We can conclude that, if established protocols for endoscopic procedures are strictly adhered to, the risk of infection in specialized endoscopic clinics is low. This provides a setting to offload the burden to larger hospitals, as well as to continue preventative screenings during COVID-19 pandemic. Further studies should be conducted to compare with infection rates during endoscopy performed in larger hospitals.

Acknowledgements. *This project was supported by the Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica (GEDyT SA), an ambulatory gastrointestinal endoscopy center in Buenos Aires, Argentina. JL holds an IMAGINE-CIHR-CAG fellowship. EFV holds a Canada Research Chair.*

Conflict of interest. *There is no conflict of interest to declare.*

Copyright



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

Cite this article as: Tawil J, Libertucci J, Caldelari AA, *et al.* Low Risk of COVID-19 Infection in an Ambulatory Gastrointestinal Endoscopy Center in Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(2):181-8. <https://doi.org/10.52787/zojk8572>

References

1. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, *et al.* Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. Epub, 2020.

2. Vavricka S, Tutuian R, Imhof A. Air suctioning during colon biopsy forceps removal reduces bacterial air contamination in the endoscopy suite. *Endoscopy*. 2010;42:736-41.
3. Repici A, Aragona G, Cengia G, *et al.* Low risk of COVID-19 transmission in GI endoscopy. *Gut*. 2020;0:1-3.
4. Repici A, Pace F, Gabbiadini R, *et al.* Endoscopy Units and the Coronavirus Disease 2019 Outbreak: A Multicenter Experience from Italy. *Gastroenterology* 2020;159:363-6.
5. Hayee B, Thoufeeq M, Rees CJ, *et al.* Safely restarting GI endoscopy in the era of COVID-19. *Gut*. 2020.
6. Soetikno R, Teoh AYB, Kaltenbach T, *et al.* Considerations in performing endoscopy during the COVID-19 pandemic. *Gastrointest Endosc*. 2020;92(1):176-83.
7. Sultan S, Lim JK, Altayar O, *et al.* AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic. *Gastroenterology* 2020;159:739-58.
8. WorldHealthOrganization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 27 February 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/331215> Accessed March 18, 2020.
9. Organization WH. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, Geneva. 2020.
10. Ortega R, Bhadelia N, Obanor O, *et al.* Putting on and removing personal protective equipment. *N Engl J Med*. 2015;372:e16.
11. Vacunas contra el coronavirus: Cual es la situación en tu país?. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-56025727>
12. Rutter MD, Brookes M, Lee TJ, *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on UK endoscopic activity and cancer detection: a National Endoscopy Database Analysis. *Gut*. 2020; published online July 19. Available at: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322179>
13. Lui TKL, Leung K, Guo C-G, *et al.* Impacts of COVID-19 pandemic on gastrointestinal endoscopy volume and diagnosis of gastric and colorectal cancers: a population-based study. *Gastroenterology*. 2020; published online May 17. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.037>
14. Gutierrez P. Coronavirus world map which countries have the most cases and deaths. Coronavirus updates. April 5-2020, 11.25 UTC. In: The Guardian. 2020; ed. Volume 2020.
15. Información epidemiológica COVID-19. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>
16. Dirección general de Estadísticas y Censos, Ministerio de Hacienda- Disponible en: https://www.estadisticaciudad.gob.ar/si/genero/principal-indicador?indicador=tip_cob_sal
17. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), February 16-24, 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-finalreport.pdf> Accessed March 27, 2020.
18. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020;395(10231):1225-8.
19. Parasa S, Reddy N, Faigel DO, *et al.* Global Impact of the COVID-19 Pandemic on Endoscopy: An International Survey of 252 Centers From 55 Countries. *Gastroenterology*. 2020;159:1579-81.
20. Offeddu V, Yung CF, Low MSF, *et al.* Effectiveness of masks and respirators against respiratory infections in healthcare workers: a systematic review and metanalysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1934-42.
21. Tran K, Cimon K, Severn M, *et al.* Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to health-care workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e35797.
22. Protocolo de manejo frente a casos confirmados de COVID-19. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19>
23. Recomendaciones para unidades de endoscopia. Comité de revisión ENDIBA-COVID-19. Disponible en: https://endiba.org.ar/recomendaciones_unidades_endoscopia_IV.pdf

Los criterios de Rosemont en ultrasonografía endoscópica: ¿son predictores de insuficiencia pancreática exocrina?

Marianela Arramón,¹ Agustina Redondo,¹ Pablo Cura,¹ Fernando Baldoni,¹ Ana Brizio,² Cecilia Loudet,³ Francisco Tufare¹

¹ Servicio de Gastroenterología, HIGA "San Martín de La Plata".

² Servicio de Laboratorio, HIGA "San Martín de La Plata".

³ Servicio Docencia e Investigación, HIGA "San Martín de La Plata".

La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):189-195

Recibido: 19/06/2020 / Aceptado: 26/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/qwpo5827>

Resumen

La ultrasonografía endoscópica es el método de elección para la detección de cambios morfológicos relacionados a pancreatitis crónica. Existen, en la bibliografía, criterios que evalúan por ultrasonografía endoscópica cambios morfológicos sugestivos de pancreatitis crónica. Los más utilizados son los criterios de Rosemont. Actualmente, los métodos diagnósticos para insuficiencia pancreática exocrina de mayor eficacia son la cuantificación de grasa (en desuso) y el test de aire espirado que utiliza triglicéridos marcados con C13 (TG-C13), no disponible en nuestro país; pero la probabilidad del diagnóstico de insuficiencia pancreática puede ser estimada sobre la base de síntomas, parámetros de malnutrición, elastasa en materia fecal y signos de pancreatitis crónica en imágenes. El

objetivo del presente trabajo fue determinar la correlación, probabilidad y severidad de insuficiencia pancreática exocrina, de acuerdo con los criterios de Rosemont, en pacientes con diagnóstico de pancreatitis crónica. Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo. Se recolectaron datos de pacientes entre abril de 2017 y abril de 2018 en relación con las características morfológicas pancreáticas, de acuerdo con los criterios de Rosemont, y se relacionaron con el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina de acuerdo con el nivel de elastasa en materia fecal. Se incluyeron veintiún pacientes con pancreatitis crónica. La presencia de focos hiperecogénicos > de 2 mm con sombra acústica posterior se asoció a la presencia de insuficiencia pancreática severa ($p < 0,001$). En nuestro trabajo, la asociación entre hallazgos morfológicos parenquimatosos de pancreatitis crónica fue significativa para predecir insuficiencia pancreática exocrina. Es prometedor el rol de la ecoendoscopia para predecir el compromiso funcional de pacientes con pancreatitis crónica.

Palabras claves. Pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática exocrina, elastasa pancreática.

Rosemont Criteria in Endoscopic Ultrasound: Are They Predictors of Exocrine Pancreatic Insufficiency?

Summary

Endoscopic ultrasonography is the method of choice for detection of morphologic changes related to chronic pancre-

Correspondencia: Marianela Arramón

Avenida 60 n° 512, dpto. 11 B, La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina / Tel.: 2284218772

Correo electrónico: marianelaarramon@gmail.com

atitis. There are criteria, in the literature, that evaluate morphologic changes by endoscopic ultrasonography suggestive of chronic pancreatitis. The most widely used are the Rosemont criteria. Currently, the most effective diagnostic methods for exocrine pancreatic insufficiency are fat quantification (disused) and the ¹³C-mixed triglyceride breath test, not available in our country. However, the probability of diagnosis of pancreatic insufficiency can be estimated over the base of symptoms, malnutrition parameters, faecal elastase and signs of chronic pancreatitis in images. The aim of this study was to determine the correlation, probability and severity of exocrine pancreatic insufficiency, according to Rosemont criteria, in patients with chronic pancreatitis. A retrospective descriptive study was performed. Data were collected from patients between April of 2017 and April of 2018. The data gathered was based on pancreatic morphologic characteristics according to Rosemont criteria and related to the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency diagnosis based on the levels of stool elastase. Twenty one patients with chronic pancreatitis were included. The presence of hyperechogenic foci > 2 mm with posterior acoustic shadowing was associated with the presence of severe exocrine pancreatic insufficiency (p < 0.001). In our study, the association between parenchymal morphologic findings of chronic pancreatitis was significant in predicting exocrine pancreatic insufficiency. The role of endoscopic ultrasonography in predicting functional compromise in patients with chronic pancreatitis is promising.

Keywords. *Chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic elastase.*

Abreviaturas

PC: Pancreatitis crónica.

USE: Ultrasonografía endoscópica.

IPE: Insuficiencia pancreática exocrina.

Introducción

La pancreatitis crónica (PC) es un síndrome caracterizado por inflamación pancreática progresiva crónica, fibrosis y cicatrización que da, como resultado, un daño persistente asociado a pérdida de células exocrinas (acinares), endocrinas (células de los islotes) y células ductales.¹

El diagnóstico de PC, en estadios avanzados, suele realizarse mediante la utilización de parámetros clínicos, por la presencia de factores de riesgo y estudios complementarios por imágenes. Por otro lado, el diagnóstico de PC en estadios tempranos suele ser dificultoso.^{2,3}

La ultrasonografía endoscópica (USE) es en la actualidad el método de elección para la detección de cambios morfológicos tempranos relacionados a PC, debido a su capacidad para detectar cambios menores parenquimatosos y ductales, que no pueden ser detectados por otros métodos de imágenes, y su especificidad aumenta con el aumento de los criterios diagnósticos.⁴ Para el diagnóstico por USE de PC, los criterios de Rosemont modificados son los más utilizados. La clasificación de Rosemont se compone de criterios mayores y menores bien definidos y cuatro grupos de diagnóstico. Los grupos de diagnóstico incluyen: consistentes, sugestivos, indeterminados y normal. La PC consistente incluye 2 criterios mayores A; o 1 mayor A + 1 mayor B; o 1 mayor A + 3 criterios menores. La PC sugestiva incluye 1 criterio mayor A + < de 3 criterios menores; o 1 criterio mayor B + 3 criterios menores; o 5 criterios menores. La PC indeterminada comprende 1 criterio mayor B + < de 3 criterios menores; o 3 o 4 criterios menores.⁵

Los criterios mayores A incluyen focos hiperecoicos (con sombra acústica posterior), y cálculos del conducto mayor (estructura ecogénica). El criterio mayor B es la lobularidad (≥ 3 lóbulos contiguos: "panalización"). Los criterios ductales menores incluyen: quiste, conducto dilatado, contorno irregular del conducto, rama lateral dilatada y pared del conducto hiperecoico. Los criterios parenquimatosos menores incluyen estrías hiperecoicas, focos hiperecoicos y lobularidad⁵ (Tabla 1).

Como consecuencia de la inflamación crónica y la fibrosis parenquimatosa del páncreas que ocurre en pacientes con PC, la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es la complicación más frecuente. La PC es una de las causas más frecuentes de IPE, la cual se define como el estado de maldigestión de nutrientes causado por la insuficiente secreción de enzimas pancreáticas, su inadecuada activación, su degradación precoz y/o la ineficiente interacción enzima-alimento, lo cual condiciona una malnutrición calórico-proteica y déficits vitamínicos.⁶

La IPE es clínicamente significativa cuando hay una reducción de la secreción de al menos el 90% de las enzimas pancreáticas, y se reporta entre el 60 y 90% de las PC dentro de los diez a doce años de evolución.⁷

Actualmente, la función pancreática puede ser evaluada por el coeficiente de absorción grasa (que, en la mayoría de los casos, no se realiza por falta de aceptación del método por el paciente) y el test de aliento con¹³ C- triglicéridos,⁷ este último no disponible en la Argentina.

El estudio de elastasa en materia fecal es el test más sencillo y disponible, y es un indicador de función pancreática.⁸

Tabla 1. Criterios ecoendoscópicos de Rosemont para el diagnóstico de pancreatitis crónica

Criterios mayores y menores		
Parenquimatosos	<ul style="list-style-type: none"> • Foco hiperecoicos • Estrías hiperecoicas • Lobularidad • Quistes 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor A: focos hiperecoicos (> 2 mm en longitud con sombra acústica posterior). • Menor: foco hiperecoico (> 2 mm de longitud sin sombra acústica posterior). • Menor: estrías hiperecoicas (3 mm en al menos 2 direcciones diferentes con respecto al plano de la imagen). • Mayor B: tres lóbulos contiguos. • Menor: > 5 mm, sin lóbulos contiguos. • Menor: pseudoquiste/quiste (anecoico, redondo, elíptico con o sin tabiques).
Ductales	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación del conducto principal • Irregularidad del conducto • Márgenes hiperecogénicos • Cálculo en el conducto principal • Conductos secundarios dilatados 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor: conducto dilatado ($\geq 3,5$ mm en el cuerpo o $> 1,5$ mm en la cola), • Menor: contorno irregular o irregular y curso ectásico. • Menor: pared del conducto hiperecoico (estructura ecogénica, distinta $> 50\%$ de todo el conducto pancreático principal en el cuerpo y la cola). • Mayor A: estructura ecogénica dentro del conducto pancreático principal con sombreado acústico. • Menor: > 3 estructuras anecoicas tubulares, cada una de ≥ 1 mm de ancho, que brotan del conducto pancreático principal.

Cuanto menor sea el valor de elastasa fecal, mayor será la probabilidad de IPE. Cuando el valor es menor de 100 $\mu\text{g/g}$, el diagnóstico de IPE es altamente probable y cuando el valor es 100 $\mu\text{g/g}$ - 200 $\mu\text{g/g}$, se recomienda considerar otras herramientas adicionales. La sensibilidad de elastasa, en materia fecal, para IPE leve, moderada y severa en pacientes con PC es del 63%, 100% y 100%, respectivamente, y tiene una especificidad del 93% en pacientes con IPE.⁶

Nuestra hipótesis es que la USE podría proporcionar información morfológica confiable que se asocie con la probabilidad y severidad de IPE en la PC. Si se confirma dicha hipótesis, la USE podría utilizarse no solo para el diagnóstico de PC a través de los criterios de Rosemont, sino también para establecer la probabilidad de IPE y la severidad de afectación funcional (correlación morfológica-funcional). Si bien la colangiopancreatografía por resonancia magnética asociada a secretina evalúa la morfología y los cambios ductales, aún no está disponible en nuestro medio.

El objetivo de nuestro estudio es determinar la correlación, probabilidad y severidad de IPE, de acuerdo con los criterios de Rosemont, en pacientes con diagnóstico de PC.

Métodos

Diseño

Estudio retrospectivo, de corte transversal.

Lugar

Se recolectaron datos de pacientes derivados, entre abril de 2017 y abril de 2018, a la unidad de Páncreas del

Hospital Interzonal General de Agudos General José de San Martín, de La Plata.

Población estudiada

Se evaluaron las características por USE lineal multi-frecuencia de 5 a 10 Mhz bajo sedoanalgesia con equipo Pentax Avius® Hitachi, realizadas por un operador entrenado (realiza más de seiscientos procedimientos anuales), en pacientes mayores de 18 años con sospecha clínica por la presencia de dolor epigástrico y/o distensión abdominal, diarrea malaabsortiva, pérdida de peso en pacientes con factores de riesgo (antecedentes de pancreatitis, tabaquistas, enolistas) e imagenológica de PC (hallazgos morfológicos parenquimatosos y/o ductales por tomografía de abdomen con contraste o resonancia magnética de abdomen con cortes para páncreas con gadolinio). En la USE, los cambios crónicos fueron evaluados de acuerdo con la presencia de los criterios de Rosemont y se categorizó a los pacientes con PC consistente, sugestiva, e indeterminada. Posteriormente, estos criterios se relacionaron con el diagnóstico y la severidad de IPE. El diagnóstico de IPE se determinó de acuerdo con los valores de elastasa en materia fecal, a través de Elisa Kit (ScheBo® *Pancreatic Elastase*), que utiliza anticuerpos monoclonales. Las muestras de heces se recolectaron en el hogar o en el hospital. Se recibió la muestra el mismo día y se almacenó inmediatamente a -20°C .

Se consideró IPE severa cuando los valores de elastasa fueron menores a 100 $\mu\text{g/g}$, y leve a moderada cuando fueron entre 100 a 200 $\mu\text{g/g}$.

Metodología estadística empleada

Los datos categóricos y continuos fueron presentados como proporción, media y desvío estándar, respectivamente.

La metodología estadística utilizada para comparar criterios de Rosemont, con probabilidad de IPE, fue el test de Fisher, y para evaluar severidad de IPE, se utilizó el test de Kruskal Wallis con corrección de Bonferoni. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Se utilizó el programa STATA (Stata Corp., College Station, Texas, EE. UU.) versión 14.0.

Resultados

Se analizaron los datos de veintiún pacientes con diagnóstico de PC, de acuerdo con los criterios de Rosemont. Según estos criterios, ocho pacientes (38%) cumplían los criterios de pancreatitis crónica consistente, tres (14%) pancreatitis crónica sugestiva y diez (47%) pancreatitis indeterminada. Se incluyeron siete (33%) pacientes de sexo femenino y catorce (66%) de sexo masculino, con una media de edad de 51 años (rango de 45 a 64), once (52%) de ellos con diagnóstico de IPE severa.

La presencia de focos hiperecoicos > de 2 mm con sombra acústica posterior (calcificaciones parenquimatosas) se asoció a la presencia de IPE severa en el 81% de los casos (nueve pacientes), en forma significativa ($p < 0,001$) (Figura 1).

Se observó una tendencia hacia la presencia de litiasis intraductal (Figura 2) y dilatación del conducto pancreático principal en los pacientes con IPE (Figura 3), pero dicha tendencia no fue estadísticamente significativa ($p < 0,2$).

Figura 1. USE lineal: litiasis intrapancreática > 2 mm con sombra acústica posterior



Figura 2. USE lineal: presencia de cálculos en el conducto pancreático principal

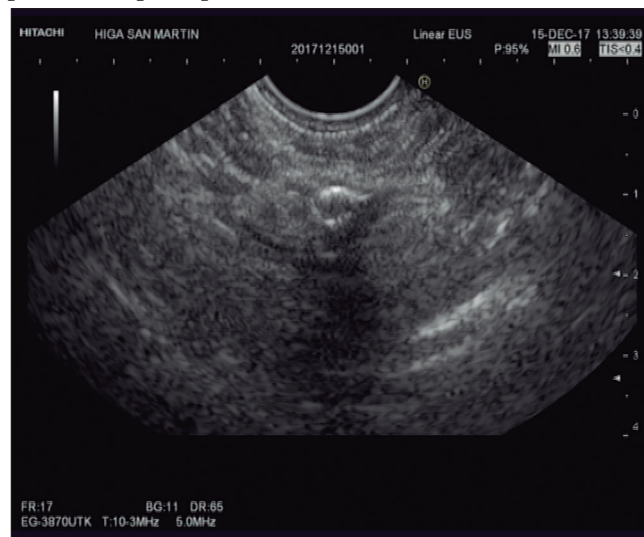


Figura 3. USE lineal: conducto pancreático principal dilatado



El número de criterios de Rosemont fue significativamente mayor en pacientes con PC e IPE (cuatro criterios) en comparación a pacientes con diagnóstico de PC, pero que no tenían diagnóstico de IPE (tres criterios) ($p < 0,04$).

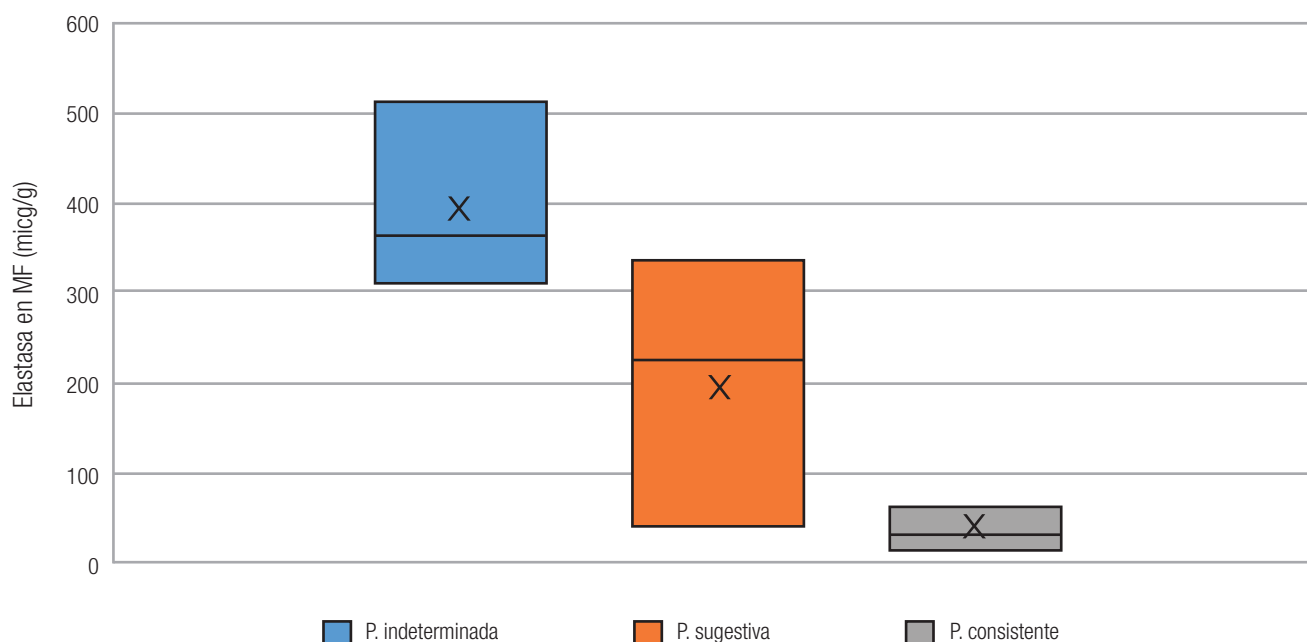
Los pacientes con PC consistente, de acuerdo con los criterios de Rosemont, tuvieron una media de cinco criterios de Rosemont, en comparación con los pacientes con pancreatitis indeterminada, quienes tuvieron una media de criterios de tres ($p < 0,001$).

De los ocho pacientes en el grupo de pancreatitis consistente, la media de elastasa, en materia fecal, fue

de 31 $\mu\text{g/g}$ (14-59 $\mu\text{g/g}$), en los pacientes con pancreatitis sugestiva fue de 226 $\mu\text{g/g}$ (38-336 $\mu\text{g/g}$), y en los diez pacientes con pancreatitis indeterminada la media de los valores de elastasa en materia fecal fue de 368 $\mu\text{g/g}$

(310-510 $\mu\text{g/g}$). Las diferencias de estos valores fueron significativas en la comparación del grupo de pancreatitis consistente vs. pancreatitis indeterminada ($p < 0,003$) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Valores de elastasa fecal de acuerdo a criterios de Rosemont



Discusión

La IPE es la alteración de la función pancreática, causada por la insuficiente secreción de enzimas pancreáticas, su inadecuada activación, su degradación precoz y/o la ineficiente interacción enzima-alimento, lo cual condiciona una malnutrición calórico-proteica y déficits vitamínicos.⁶ La malnutrición secundaria a IPE se asocia con complicaciones, como aumento de la probabilidad de eventos cardiovasculares, que se han relacionado con niveles plasmáticos anormalmente bajos de lipoproteína C de alta densidad, apolipoproteína A-I y lipoproteína A.⁹

Las causas de IPE pueden ser primarias o pancreáticas por déficit de secreción (PC, pancreatitis recurrente o aguda, fibrosis quística, esteatosis pancreática, diabetes, tumores pancreáticos y periampulares, y cirugías pancreáticas), o secundarias (extrapancreáticas), como inadecuado aporte calórico-proteico, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, linfomas, tumores neuroendócrinos, virus de la inmunodeficiencia humana adquirida y cirugías gastroduodenales.⁶ Se la considera

una enfermedad infradiagnosticada, siendo la etiología más frecuente la PC.

Los criterios de Rosemont son los más utilizados para el diagnóstico de PC, y permiten clasificar los hallazgos ecoendoscópicos en cuatro grupos de diagnóstico (consistentes, sugestivos, indeterminados y normal), según la presencia de criterios mayores o menores.⁵

En este trabajo, se analizaron los datos de veintiún pacientes con diagnóstico de PC (de diversas etiologías) de acuerdo con los criterios de Rosemont. El 47% de los pacientes (diez pacientes) cumplían los criterios de pancreatitis indeterminada, el 38% (ocho pacientes), cumplían los criterios de pancreatitis consistente y 14% (tres pacientes) tenían criterios de pancreatitis crónica sugestiva.

Los pacientes con PC e IPE deben ser tratados aun en ausencia de síntomas, ya que los pacientes tienden a limitar la ingesta de grasas de forma inconsciente y progresiva; por este motivo, la diarrea no siempre está presente en pacientes con una inadecuada digestión de grasas, lo que

apoya el concepto de que los síntomas no son fiables para el diagnóstico de IPE.⁸

Para el diagnóstico de IPE, el coeficiente de cuantificación de la absorción de grasa sigue siendo el método *gold standard*, pero esta prueba tiene importantes limitaciones: requiere que los pacientes sigan una dieta estricta (100 g de grasa al día durante cinco días) y la recolección total de heces excretadas durante los últimos tres días. Por tales motivos, esta prueba está en desuso.⁸ En la práctica clínica, la determinación de elastasa en materia fecal y el estudio de biomarcadores séricos son los métodos de elección por su sencillez y disponibilidad.⁶

En este estudio, se demostró que la correlación entre hallazgos morfológicos parenquimatosos y ductales de PC fue significativa para predecir IPE. La presencia de focos hiperecoicos de > 2 mm con sombra acústica posterior (calcificaciones parenquimatosas) se asoció a la presencia de IPE severa en el 81% de los casos (nueve pacientes). Se observó una tendencia hacia la presencia de litiasis intraductal y dilatación del conducto pancreático principal en los pacientes con IPE, pero dicha tendencia no fue estadísticamente significativa ($p < 0,2$), aunque inferimos que fue por el limitado número de pacientes. Se evidenció que la cantidad de criterios de Rosemont en pacientes con PC e IPE fue mayor (cuatro criterios) en comparación con los pacientes que tenían diagnóstico de PC sin IPE (tres criterios), y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,04$).

En concordancia con publicaciones anteriores,^{5,9} este estudio demuestra que existe una correlación entre los hallazgos morfológicos evidenciados por USE y la probabilidad de IPE. Enrique Domínguez Muñoz y colaboradores, en el año 2012,⁹ analizaron la probabilidad de IPE (diagnosticada por el test de aire espirado que utiliza triglicéridos marcados con C13), de acuerdo con los criterios ecoendoscópicos de PC. Este estudio determinó que la probabilidad de IPE, en presencia de cálculos en el conducto pancreático principal, es del 80% y aumenta al 82,8% si, además, el conducto pancreático principal está dilatado.

Otro estudio de similares características, publicado por Sinan Akay y colaboradores en el año 2018,⁵ determinó que los valores de elastasa, en materia fecal, pueden predecir cambios crónicos en el páncreas. Del mismo modo, en nuestro estudio, se evidenció que la media de elastasa en materia fecal varía de acuerdo con las categorías de Rosemont, siendo mucho menor en el grupo de PC consistente (31 $\mu\text{g/g}$), en comparación con PC indeterminada (368 $\mu\text{g/g}$) siendo la diferencia significativa ($p < 0,003$).

Las ventajas de este estudio es que todas las USE fue-

ron realizadas por el mismo operador y con el mismo equipo. El método que utilizamos para el dosaje de elastasa en materia fecal basado en anticuerpos monoclonales posee mayor especificidad en comparación con ensayos con anticuerpos policlonales, que sobrestiman la concentración de elastasa. Además, el ensayo monoclonal no es afectado por la terapia de reemplazo enzimático.^{5, 10}

La alta precisión y el amplio uso de la USE, para el diagnóstico de PC, hacen especialmente interesante su utilidad para la evaluación indirecta de la probabilidad de IPE sobre la base de hallazgos morfológicos, al momento de hacer el diagnóstico de la enfermedad.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son: el tamaño muestral pequeño, la realización del mismo en un único centro y la utilización de elastasa fecal para el diagnóstico de IPE, por la falta de disponibilidad en el país del test de aliento con triglicéridos marcados con C13, el cual es considerado el *gold standard* para el diagnóstico de IPE.

Conclusión

En nuestro estudio se observó:

- La presencia de calcificaciones parenquimatosas se asoció a la presencia de IPE severa.
- La cantidad de criterios de Rosemont es mayor en pacientes con diagnóstico de PC e IPE, en comparación con los pacientes con PC sin diagnóstico de IPE.
- Los valores de elastasa fecal son menores en los pacientes con PC consistente, en comparación con los pacientes con PC indeterminada.

La USE es, en la actualidad, el método por imágenes más preciso para el diagnóstico de PC temprana. Si bien faltan estudios prospectivos y de mayor número de pacientes para poder generalizar estos resultados, es prometedor el rol de la USE para predecir el compromiso funcional de pacientes con PC.

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

Aviso de derechos de autor



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

Cite este artículo como: Arramón M, Redondo A, Curay P y col. Los criterios de Rosemont en ultrasonografía endoscópica: ¿son predictores de insuficiencia pancreática exocrina? *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(2):189-95. <https://doi.org/10.52787/qwpo5827>

Referencias

1. Pham A, Forsmark C. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management. *F1000Res* [Internet]. 2018;7.
2. Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, Forsmark CE, Frulloni L, Garg P, *et al*. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2018;18(5):516-27.
3. Lohr JM, Domínguez-Muñoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, *et al*. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-99.
4. Jimeno-Ayllón C, Pérez-García JI, Gómez-Ruiz CJ, García-Cano-Lizcano J, Morillas-Ariño J, Martínez-Fernández R, Serrano-Sánchez L, Pérez-Sola Á. Standard criteria versus Rosemont classification for EUS-diagnosis of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103(12):626-31
5. Akay S, Şirin B, Ünsal B. Fecal Elastase Levels Predict Honeycombing in Pancreas Detected with Endoscopic Ultrasound. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:4625247.
6. Basso S, Canicoba M, Capitanich P, Carballido M, Crisci J, Della Gisutina F, Granero L, Gutiérrez SC, Hwang HJ, Jerez I, Kohan G, Linares ME, Marchi L, Martini G, Mazza O, Moro M, Palavecino M, Pasqua A, Uranga G. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018;48(3):213-25.
7. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129-39.
8. Domínguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):349-54.
9. Domínguez-Muñoz JE, Álvarez-Castro A, Lariño-Noia J, Nieto L, Iglesias-García J. Endoscopic ultrasonography of the pancreas as an indirect method to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(5):724-8.
10. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Porsch-Ozcürümez M, Luley C, Sziegoleit A, Kloer HU. The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol*. 2003;41(9):903-6.

Comparación entre los criterios diagnósticos del síndrome de intestino irritable en una población latinoamericana. Estudio descriptivo de un centro de atención terciaria

Tatiana Noemí Uehara, Harumi Hashimoto, Federico Bazán, Adriana Tévez, Gladys Bravo, Sara Schaab, Juan Antonio Sordá

Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):196-202

Recibido: 10/05/2021 / Aceptado: 12/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/ndni4913>

Resumen

Introducción y objetivos. El diagnóstico adecuado del síndrome del intestino irritable es crítico, debido a su asociación con un deterioro en la calidad de vida y a los altos costos de atención médica. Nuestro objetivo fue el explorar la proporción de sujetos con diagnóstico del síndrome del intestino irritable, mediante los criterios de Roma IV, en un centro de atención terciaria y compararlos con los criterios diagnósticos previos. **Material y métodos.** Estudio descriptivo de corte transversal, en un centro de atención terciaria ubicado en Buenos Aires. Se incluyeron a los pacientes adultos que consultaron por síntomas abdominales y en los cuales se había excluido una patología orgánica. Se utilizó un cuestionario de síntomas gastrointestinales y se comparó la proporción

de los pacientes con síndrome de intestino irritable, según los criterios de Roma IV, con la proporción de los que cumplían con los criterios anteriores (Manning, Roma I, II y III). **Resultados.** De 178 pacientes evaluados, el 58% cumplió con los criterios diagnósticos del síndrome del intestino irritable, utilizando los criterios de Roma IV. De estos, el 98% presentó el diagnóstico con los criterios de Roma III; el 76,7% con Roma II; el 93% con Roma I y 99% con Manning. El acuerdo diagnóstico fue muy bueno con Roma III ($\kappa = 0,87$), bueno con Roma I ($\kappa = 0,76$) y menor con Roma II ($\kappa = 0,73$) y Manning ($\kappa = 0,66$). **Conclusiones.** Se estableció un buen acuerdo diagnóstico entre Roma IV y los criterios previos, excepto con Roma II y Manning que fueron inferiores.

Palabras claves. Síndrome del intestino irritable, criterios diagnósticos, epidemiología.

Comparison of the Diagnostic Criteria for Irritable Bowel Syndrome in a Latin American Population. Descriptive Study from a Tertiary Care Center

Summary

Background and aims. The appropriate diagnosis of irritable bowel syndrome is critical due to its association with

Correspondencia: Tatiana Noemí Uehara
Correo electrónico: tatianauehara@hotmail.com

*impaired quality of life and high health care costs. We aim to explore the proportion of subjects with irritable bowel syndrome by the Rome IV criteria at a tertiary care center and compare them with previous diagnostic criteria. **Material and methods.** We conducted a cross-sectional descriptive study in a tertiary care center located in Buenos Aires. There were included to the consecutive adult patients who consulted for abdominal disorders and in whom an organic pathology had been excluded. Subjects completed a gastrointestinal symptom questionnaire and the proportion of patients with IBS, according to Roma IV criteria, was compared with the proportion of those who met the previous criteria (Manning, Rome I, II and III). **Results.** Of 178 patients included, 58% met the diagnosis criteria for IBS using the Rome IV criteria. Of these, 98% were also Rome III positive, 76.7% IBS Rome II positive, 93% IBS Rome I positive and 99% IBS Manning positive. The agreement was very good with Rome III ($\kappa = 0.87$), good with Rome I ($\kappa = 0.76$) and good, but lower with Rome II ($\kappa = 0.73$) and Manning ($\kappa = 0.66$). **Conclusions.** Good diagnostic agreement was established between Rome IV and the previous IBS criteria, except with Rome II and Manning, which were lower.*

Keywords. Irritable bowel syndrome, diagnostic criteria, epidemiology.

Abreviaturas

SII: Síndrome de intestino irritable.

SII-C: Síndrome de intestino irritable con constipación dominante.

SII-D: Síndrome de intestino irritable con diarrea dominante.

SII-M: Síndrome de intestino irritable mixto.

SII-I: Síndrome de intestino irritable inclasificado.

DS: Desvío estándar.

Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno gastrointestinal más frecuente, con una prevalencia global del 7,6-10,8%; siendo del 11,7% la reportada en Argentina.^{1,2}

El adecuado diagnóstico y su manejo es crítico dado que genera un deterioro de la calidad de vida de los pacientes, así como un impacto económico negativo en el sistema de salud, no solo por su alta prevalencia, sino también por el desproporcionado uso de los recursos para arribar a su diagnóstico.^{3,4}

El síndrome de intestino irritable se define como una entidad intestinal funcional, en donde el dolor abdominal recurrente está asociado a las alteraciones en la defecación.

Dichos síntomas deben haberse iniciado al menos 6 meses antes del diagnóstico y estar presentes desde hace 3 meses.⁵

El SII se clasifica en subtipos según el síntoma predominante: constipación (SII-C), diarrea (SII-D) y mixto (SII-M). Aquellos que no pudieran categorizarse en forma precisa como del subtipo diarrea, constipación o mixto, se categorizan como inclasificables (SII-I).⁵

El diagnóstico del SII no se realiza a través de pruebas específicas ni anomalías estructurales, sino mediante criterios sintomáticos clínicos cuya última versión son los criterios de Roma IV.⁵

Las características clave para su diagnóstico son: la historia clínica, el examen físico, los exámenes del laboratorio mínimos y, cuando es clínicamente apropiado, otras pruebas diagnósticas específicas como la colonoscopia.⁵⁻⁷

Se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos como la hiperalgesia visceral, las alteraciones de la motilidad intestinal, la disrupción de la barrera intestinal, un inadecuado procesamiento de las aferencias viscerales a nivel central y un bajo grado de inflamación intestinal. Estas variaciones estarían probablemente ligadas a factores genéticos y psicosociales.⁸⁻¹⁰

Los criterios diagnósticos han ido evolucionando desde el desarrollo inicial de Manning y colaboradores en 1978 basado en los síntomas.¹¹⁻¹⁴

Con el fin de mejorar la exactitud diagnóstica y sistematizar los principios del SII, en 1989 empieza la publicación de los criterios de Roma I. Su problema (y, posteriormente, de Roma II) fue la generación de criterios diagnósticos muy estrictos para lograr un diagnóstico basado en normas clínicas y no por descarte, con el menor número posible de exámenes complementarios. Esto condujo a que dichos principios sean complicados, no se usaran en forma cotidiana y que, en la práctica médica, se continúe utilizando el diagnóstico y tratamiento empírico de esta enfermedad como en tantas otras entidades funcionales.^{12,13}

Con el mayor entendimiento de la sintomatología asociada a esta enfermedad, surgió la necesidad de revisar los principios de Roma III y se presentaron, a principios del año 2016, las nuevas normas diagnósticas denominadas criterios de Roma IV.⁵

Uno de los cambios que surgió, con respecto a Roma III, fue la eliminación del síntoma “*discomfort*”, habitualmente traducido en la literatura española como molestia, dado que es un término ambiguo que puede ser interpretado de múltiples maneras según el idioma del país donde se evalúe. Otra de las modificaciones fundamentales fue la frecuencia del dolor abdominal, que previamente debía ser de al menos tres veces por mes y

actualmente la frecuencia mínima requerida es de una vez por semana. Por otra parte, dado que en un subgrupo de pacientes el dolor abdominal no solo no mejora con la defecación, sino que a veces empeora, se modificó la frase “mejoría con la defecación” a “relacionado con”. Y de igual manera, ya que no todos los pacientes con el SII presentaban el inicio del dolor abdominal directamente coincidente con un cambio en la frecuencia o forma de las heces, la palabra “inicio” presente en los criterios 2 y 3 de Roma III, fue cambiada por “asociado a”.⁵

Dado que los estudios comparativos de principios diagnósticos en América Latina son escasos y teniendo en cuenta la presencia de los nuevos criterios de Roma IV para el diagnóstico del SII, el objetivo de este estudio fue evaluar, en nuestro medio, la proporción de sujetos con diagnóstico del SII por criterios de Roma IV y compararlos con las normas diagnósticas previas (Manning, Roma I, II y III), como también evaluar el acuerdo diagnóstico entre ellos.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en la sección de Neurogastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín en Buenos Aires desde febrero de 2017 hasta marzo de 2018. Se incluyeron en forma consecutiva a los pacientes adultos (≥ 21 años) que consultaban por síntomas intestinales y se excluyó una patología orgánica. Se les realizó una evaluación clínica, exámenes de laboratorio que incluyeron anticuerpos para la enfermedad celíaca y endoscopías (alta y baja) con biopsias, en el caso de ser necesario para excluir una enfermedad orgánica.

Los pacientes completaron un cuestionario basado en síntomas gastrointestinales (Anexo 1). La proporción de sujetos con un diagnóstico del SII, en base a los criterios de Roma IV,⁵ fue comparada con la proporción de pacientes con diagnóstico del SII por los principios previos (Manning, Roma I, II y III).¹²

Se clasificó el SII-D si el paciente refería heces según la escala de Bristol 6 o 7 > 25% de las deposiciones y Bristol 1 o 2 < 25% de las deposiciones; el SII-C cuando el paciente refería heces Bristol 1 o 2 > 25% de las deposiciones y Bristol 6 o 7 < 25% de las deposiciones; como el SII-M cuando el paciente refería heces Bristol 1 o 2 > 25% de las deposiciones y Bristol 6 o 7 > 25% de las deposiciones; y como subtipo SII-I cuando el paciente refería heces Bristol 1 o 2 < 25% de las deposiciones y Bristol 6 o 7 < 25% de las deposiciones.⁵

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado de forma previa a la inclusión en el estudio.

Definición del SII

Se definió a los pacientes con el SII según los criterios de Roma IV, con un dolor abdominal recurrente de, en promedio, al menos 1 día por semana en los últimos 3 meses, asociado a 2 o más de los siguientes principios:

- a. relacionado con la defecación;
- b. asociado con un cambio en la frecuencia de las heces;
- c. asociado con un cambio en la forma (apariencia) de las heces.

Los criterios debían cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico.

Los pacientes fueron categorizados como SII según los principios de Manning, Roma I, II, y III resumidos en la Tabla 1.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa STATA versión 12.0.

Los datos categóricos y continuos fueron presentados como proporción, media y desvío estándar, respectivamente.

Las variables categóricas, cuyos resultados estaban expresados en porcentuales, fueron analizadas con el *test* de χ^2 . Las variables continuas fueron analizadas con *test* de T (paramétrico).

El grado de acuerdo diagnóstico entre los diferentes criterios del SII se analizó con el coeficiente kappa de Cohen, interpretando los valores de kappa $\geq 0,8$ como muy buen acuerdo diagnóstico; entre 0,61 y 0,8 como bueno; 0,41 a 0,60 moderado; entre 0,21 y 0,40 pobre y menor a 0,21 como muy pobre.

Resultados

Durante el período de tiempo mencionado, se incluyeron a 178 pacientes, de los cuales 103 (57,8%) presentaban el SII utilizando los criterios de Roma IV, mientras que el resto correspondía a otros trastornos funcionales. En los pacientes con el SII con Romas IV, la media de edad fue 48,98 ($\pm 17,4$) años y el 81,5% era mujer. El subtipo del SII más frecuente fue el SII mixto (SII-M) con el 41%, el SII-diarrea (SII-D) alcanzó el 35% y el menos frecuente fue el SII-constipación (SII-C) en el 17%. El SII- inclasificado (SII-U) fue del 7% (Tabla 2).

De los pacientes con el SII por criterios de Roma IV, el 98% también presentó un diagnóstico del SII utilizando los criterios de Roma III; 76,7% con Roma II; 93% con Roma I y 99% con Manning.

La consistencia diagnóstica global entre Roma IV y los criterios diagnósticos previos del SII fue buena. La con-

Tabla 1. Criterios diagnósticos previos

Manning	Roma I	Roma II	Roma III
1. Heces sueltas al inicio del dolor.	Al menos 3 meses continuos o intermitentes de:	Al menos 12 semanas o más (que no son necesariamente consecutivas), en los 12 meses precedentes de dolor o molestias abdominales que tienen al menos dos de estas tres características:	Al menos 12 semanas o más (que no son necesariamente consecutivas), en los 12 meses precedentes de dolor o molestias abdominales que tienen al menos dos de estas tres características:
2. Movimientos intestinales más frecuentes al inicio del dolor.	1. un dolor o malestar* abdominal que: <ol style="list-style-type: none"> es aliviado al defecar, se asocia a un cambio en la frecuencia de la defecación o se asocia a un cambio en la consistencia de la defecación; 	1. alivia con la defecación,	1. alivia con la defecación,
3. Dolor que alivia después de defecar.		2. el inicio está asociado con un cambio en la frecuencia de la defecación o	2. el inicio está asociado con un cambio en la frecuencia de la defecación o
4. Distensión abdominal visible.	2. dos o más de las siguientes al menos una cuarta parte de las veces o de los días: <ol style="list-style-type: none"> frecuencia defecatoria alterada, forma de las heces alterada, pasaje alterado de la defecación (esfuerzo, apuro o sensación de evacuación incompleta), pasaje de mucosidad, balonamiento o sensación de distensión abdominal. 	3. el inicio está asociado con un cambio en la forma (aparición) de las heces.	3. el inicio está asociado con un cambio en la forma (aparición) de las heces.
5. Moco en heces.			
6. Sensación de evacuación incompleta.			

cordancia fue muy buena con Roma III ($\kappa = 0,87$), buena con Roma I ($\kappa = 0,76$) y buena pero menor con Roma II ($\kappa = 0,73$) y Manning ($\kappa = 0,66$) (Tabla 3).

Tabla 2. Características de la población y distribución de subtipos del SII con criterios de Roma IV

Roma IV (n = 103)	
Mujeres n (%)	84 (81,55)
Varones n (%)	19 (18,45)
Edad media (DS)	48,98 ($\pm 17,4$)
SII-M n (%)	42 (41)
SII-D n (%)	36 (35)
SII-C n (%)	18 (17)
SII-I n (%)	7 (7)

Tabla 3. Diagnóstico del SII por los criterios de Roma y Manning y acuerdo diagnóstico

Roma IV	Acuerdo diagnóstico	
	(n = 103)	(kappa)
Roma III	101 (98%)	0,87
Roma II	79 (76%)	0,73
Roma I	96 (93%)	0,76
Manning	102 (99%)	0,66

Discusión

Este fue el primer trabajo de utilidad diagnóstica, realizado en pacientes ambulatorios en un centro de atención terciaria en nuestro país, en donde se comparó la proporción de individuos con el síndrome de intestino irritable, en base a criterios de Roma IV, con el resto de principios (Manning, Roma I, II y III).

Utilizando el cuestionario basado en los síntomas gastrointestinales, se evidenció que, de la totalidad de los pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos de Roma IV, una gran proporción cumple a su vez con los criterios de Roma III, Roma I y Manning.

A diferencia de estos, los criterios de Roma IV parecen incluir a un menor porcentaje (76,7%) de pacientes diagnosticados por Roma II. Este hallazgo es similar al proporcionado por el estudio chino, descriptivo y multicéntrico de Yao X y colaboradores de 2011, donde, mediante cuestionarios basados en síntomas gastrointestinales, reportaron que de 735 pacientes que cumplían con los criterios de Roma III, el 66,9% cumplía a su vez con los criterios de Roma II.¹⁶ Probablemente esto se deba a que el requerimiento del inicio de los síntomas con este último es mayor al de los demás criterios diagnósticos del SII.

Por otro lado, se evidenció un buen acuerdo diagnóstico cuando se lo compara con los criterios previos, a diferencia del menor acuerdo diagnóstico hallado con los criterios de Roma II ($\kappa = 0,73$) y Manning

(kappa = 0,66). Esto se debe al mayor requerimiento temporal de síntomas en Roma II y, en el caso de los criterios de Manning, no restringen la temporalidad de inicio de síntomas en los criterios diagnósticos.

Nuestro hallazgo de un buen acuerdo diagnóstico entre Roma IV y Roma III (kappa = 0,87) fue diferente al encontrado por Tao Bai y colaboradores en el estudio realizado en China en 2016, donde el acuerdo fue moderado (kappa = 0,45), diferencias que probablemente estén vinculadas al número de pacientes evaluados (n = 1376) y características poblacionales, ya que son estudios realizados en la población asiática.¹⁷

Como debilidad del estudio, creemos que es necesario incluir un mayor número de pacientes para determinar con mayor precisión el acuerdo diagnóstico y las proporciones de concordancia entre los criterios de Roma IV y el resto de los principios.

Conclusión

Con los resultados de este estudio, se pudo establecer una buena relación entre la proporción de los pacientes que cumplen con los criterios de Roma IV y a su vez con los criterios previos, a excepción de la comparación con los criterios de Roma II que fue menor probablemente, porque el requerimiento de inicio de los síntomas es mayor al del resto. También, se objetivó que los subtipos más predominantes del SII son el mixto y la diarrea; mientras que los menos predominantes fueron la constipación y el inclasificable.

Conflictos de interés. Ninguno para declarar.

Contribución de autores. Todos los autores contribuyeron en el diseño, el concepto y la redacción del estudio.

Aviso de derechos de autor



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

Cite este artículo como: Uehara TN, Hashimoto H, Bazán F y col. Comparación entre los criterios diagnósticos del síndrome de intestino irritable en una población latinoamericana. Estudio descriptivo de un centro de atención terciaria. Estudio observacional. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(2):196-202. <https://doi.org/10.52787/ndni4913>

Referencias

- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908-17.
- Gadea O, Ramos R, Sole L, Tawil J, Olmos JI, Soifer L. Irritable bowel syndrome: prevalence, comorbidity and impact. A population based study. *Gut*. 2010;59(3):A361.
- Agarwal N, Spiegel BMR. The effect of irritable bowel syndrome on health-related quality of life and health care expenditures. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40:11-9.
- El-Serag HB, Pilgrim P, Schoenfeld P. Systemic review: Natural history of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(8):861-70.
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016; S0016-5085(16)00222-5.
- Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, Dobhan RR, Greenston JK, Cash BD. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):859-65.
- Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11):2812-9.
- Soares RLS. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12144-60.
- Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(17):1626-35.
- Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(7):G775-85.
- Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J*. 1978;2(6138):653-4.
- Zolezzi Francis A. Las enfermedades funcionales gastrointestinales y Roma III. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27(2):177-84.
- Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*. 1999;45(2):II43-7.
- American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, Talley NJ, Quigley EM. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(Suppl 1):S1-35.
- Yale SH, Musana AK, Kieke A, Hayes J, Glurich I, Chyou PH. Applying case definition criteria to irritable bowel syndrome. *Clin Med Res*. 2008;6:9-16.
- Yao X, Yang YS, Cui LH, Zhao KB, Zhang ZH, Peng LH, Guo X, Sun G, Shang J, Wang WF, Feng J, Huang Q. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(4):760-5.
- Bai T, Xia J, Jiang Y, Cao H, Zhao Y, Zhang L, Wang H, Song J, Hou X. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: A cross-sectional survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(5):1018-25.

Anexo 1**Cuestionario basado en síntomas**

Nombre y apellido: _____

Instrucciones:

Este cuestionario fue confeccionado para registrar y clasificar su síndrome de intestino irritable. Toda la información será estrictamente confidencial. Para las preguntas en las que haya diferentes respuestas, por favor hacer un círculo en la respuesta más adecuada para usted.

1. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo una molestia en algún sitio del abdomen?

- a. Nunca
- b. Menos de tres días por mes
- c. Tres o más días por mes
- d. Un día por semana
- e. Más de un día por semana
- f. Todos los días

2. En los últimos 3 meses, ¿con qué frecuencia tuvo un dolor en algún sitio del abdomen?

1. Nunca
2. Menos de tres días por mes
3. Tres o más días por mes
4. Un día por semana
5. Más de un día por semana
6. Todos los días

3. Para mujeres: ¿este dolor o molestia abdominal solo ocurre durante el sangrado menstrual y no en otras ocasiones?

1. Sí, solo el dolor
2. Sí, solo la molestia
3. Sí, ambas.
4. No

4. ¿Ha tenido esta molestia abdominal durante los últimos 3 meses o más? (No completar si no presentó una molestia abdominal)

1. Sí, entre 3 y 6 meses
2. Sí, entre 6 y 12 meses
3. Sí, durante más de 12 meses
4. No

5. ¿Ha tenido este dolor abdominal durante los últimos 3 meses o más? (No completar si no presentó un dolor abdominal)

1. Sí, entre 3 y 6 meses
2. Sí, entre 6 y 12 meses
3. Sí, durante más de 12 meses
4. No

6. ¿La molestia o dolor abdominal está relacionado con la defecación? (Puede marcar más de una opción)

1. Sí, mejora con la defecación
2. Sí, empeora con la defecación
3. No

En caso de respuesta afirmativa:

- a. Sí, solo me ocurre con el dolor abdominal
- b. Sí, solo me ocurre con la molestia abdominal
- c. Sí, con ambos

7. Cuando el dolor o molestia abdominal comienza, ¿sus heces presentan un cambio en la forma?

1. Sí, son más duras
2. Sí, son más blandas
3. No

En caso de respuesta afirmativa:

- a. Sí, solo me ocurre con el dolor abdominal
- b. Sí, solo me ocurre con la molestia abdominal
- c. Sí, con ambos

8. ¿El dolor o molestia abdominal está asociado a un cambio en la forma de sus heces?

1. Sí, son más duras
2. Sí, son más blandas
3. No

En caso de respuesta afirmativa:

- a. Sí, solo me ocurre con el dolor abdominal
- b. Sí, solo me ocurre con la molestia abdominal
- c. Sí, con ambos

9. Cuando el dolor o molestia abdominal comienza, ¿tiene un cambio en la frecuencia defecatoria?

1. Sí, tengo menos deposiciones
2. Sí, tengo más deposiciones
3. No

En caso de respuesta afirmativa:

- a. Sí, solo me ocurre con el dolor abdominal
- b. Sí, solo me ocurre con la molestia abdominal
- c. Sí, con ambos

10. ¿El dolor o molestia abdominal están asociados a un cambio en la frecuencia defecatoria?

1. Sí, tengo menos deposiciones
2. Sí, tengo más deposiciones
3. No

En caso de respuesta afirmativa:

- g. Sí, solo me ocurre con el dolor abdominal
- h. Sí, solo me ocurre con la molestia abdominal
- i. Sí, con ambos.

11. En las últimas 2 semanas, ¿cuántas veces tuvo deposiciones más duras (Bristol 1 ó 2)?

1. Nunca o raras veces
2. Acerca del 25% de las veces
3. Acerca del 50% de las veces
4. Acerca del 75% de las veces
5. Siempre, el 100% de las veces

Ver tabla de Bristol

12. En las últimas 2 semanas, ¿cuántas veces tuvo deposiciones más blandas (Bristol 6 ó 7)?

1. Nunca o raras veces
2. Acerca del 25% de las veces
3. Acerca del 50% de las veces
4. Acerca del 75% de las veces
5. Siempre, el 100% de las veces

Ver tabla de Bristol

13. ¿Ha tenido moco en sus deposiciones?

1. Sí
2. No
-

14. ¿Ha sentido urgencia para ir de cuerpo?

1. Sí
2. No
-

15. ¿Tiene que hacer mucha fuerza para ir de cuerpo?

1. Sí
2. No
-

16. ¿Tiene la sensación de no haber evacuado totalmente el recto luego de ir de cuerpo?

1. Sí
2. No
-

17. ¿Ha tenido la sensación de distensión abdominal sin que esta sea visible?

1. Sí
2. No
-

18. ¿Ha tenido distensión abdominal visible?

1. Sí
2. No
-

19. ¿Ha tenido cambios en la frecuencia defecatoria al menos el 25% de las veces?

1. Sí
2. No
-

20. ¿Ha tenido cambios en la forma de las heces al menos un 25% de las veces?

1. Sí
2. No
-

A Rare Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Caused by Acute Pancreatitis

Emin Gemcioglu,¹ Mehmet Kayaalp,² Merve Caglayan,² Ahmet Ceylan,² Mehmet Sezgin Pepeler³

¹ Specialist Doctor, Department of Internal Medicine, Ankara City Hospital.

² Resident Doctor, Department of Internal Medicine, Yıldırım Beyazıt University School of Medicine, Ankara City Hospital.

³ Specialist Doctor, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Ankara City Hospital. Ankara, Turkey.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):203-206

Received: 09/12/2020 / Accepted: 26/02/2021 / Published online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/ubkq1369>

Summary

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura is a syndrome of microangiopathic hemolytic anemia accompanied by thrombocytopenia, neurological disorders, renal failure and fever. Acute pancreatitis is a rare cause of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and this manifestation, at the same time, is a rare complication of acute pancreatitis. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura is induced in acute pancreatitis by poorly understood mechanism, which involves multiple pathways apart from only ADAMTS-13 deficiency. Here, we analyze the case of a 47-year-old female who presented with an acute pancreatitis. She was diagnosed with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

and an acute pancreatitis at the same time, with thrombocytopenia and peripheral smear findings at presentation. Therefore, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura secondary to the pancreatitis was considered in this case. In this work, we have discussed details of our case and the different mechanisms involved in pathogenesis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in acute pancreatitis and their outcome with prompt management.

Keywords. *Acute Pancreatitis, thrombotic thrombocytopenic purpura, clopidogrel.*

Un caso raro de púrpura trombocitopénica trombótica causada por pancreatitis aguda

Resumen

La púrpura trombocitopénica trombótica es un síndrome de anemia hemolítica microangiopática acompañada de trombocitopenia, trastornos neurológicos, insuficiencia renal y fiebre. La pancreatitis aguda es una causa rara de la púrpura trombocitopénica trombótica. Esta manifestación, al mismo tiempo, es también una complicación rara de la pancreatitis aguda. La púrpura trombocitopénica trombótica se induce en la pancreatitis aguda por un mecanismo poco conocido que involucra múltiples vías además de la

Correspondence: Gemcioglu Emin
Email: egemcioglu@gmail.com

deficiencia de ADAMTS-13. En el presente trabajo, analizamos el caso de una mujer de 47 años que se presentó con una pancreatitis aguda. Se le diagnosticó una púrpura trombocitopénica trombótica y una pancreatitis aguda al mismo tiempo, con trombocitopenia y hallazgos de frotis periféricos. Por lo tanto, en este caso, se consideró a la púrpura secundaria a la pancreatitis en este caso. Asimismo, desarrollamos en detalle nuestro caso y los diferentes mecanismos involucrados en la patogénesis de la púrpura trombocitopénica trombótica en la pancreatitis aguda y su resultado con un manejo rápido.

Palabras claves. Pancreatitis aguda, púrpura trombocitopénica trombótica, clopidogrel.

Abbreviations

TTP: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.

ADAMTS-13: A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13.

VWF: Von Willebrand factor-cleaving protease.

MRI: Magnetic resonance imaging.

CT: Computed tomography.

iv: intravenous.

HIV: Human immunodeficiency virus.

vWF: Von Willebrand factor.

NO: Nitric oxide.

Introduction

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) is a syndrome of microangiopathic hemolytic anemia accompanied by thrombocytopenia, neurological disorders, renal failure and fever.¹ TTP is a disease diagnosed with clinical and laboratory values. Although ADAMTS-13 activity is an important marker, it is not an absolute diagnostic criterion. TTP may be due to congenital ADAMTS-13 total or partial deficiency as well as acquired causes. This case report is about acute pancreatitis, one of the uncommon causes of TTP.

Case report

A 47-year-old female patient was admitted to the emergency service of our hospital with the complaints of abdominal distension, dyspepsia, and bilious vomiting. The patient had a history of coronary artery disease, hypertension and coronary angiography 15 days ago. The patient was receiving metoprolol and clopidogrel regularly. She had abdominal pain in the epigastric region and vomiting. She also complained of dark urine color. On physical examination, her general condition

was moderate; she was conscious, oriented-cooperative, and there was tenderness in the abdomen. There was no defense, no rebound. Petechiae, purpura and ecchymosis were not observed in the inspection performed to detect bleeding disorder. Laboratory analyses were as follows: white blood cell count = 9.200/ μ L; absolute neutrophil count = 5830/ μ L; hemoglobin = 8.4 g/dL; platelets = 6000 / μ L; urea = 96 mg/dL; creatinine = 1.35 mg/dL; lactate dehydrogenase > 750 U/L; Amylase = 262 U/L; Lipase = 427 U/L; T. Bilirubin = 1.9 mg/dL; D. Bilirubin = 0.6 mg/dL; I. Bilirubin = 1.3 mg/dL; procalcitonin = 0.1 μ g/L; C-reactive protein = 62.5 mg/L; ferritin = 857 μ g/L; folate = 22 ng/mL; vitamin B12 = 225 ng/L; reticulocyte = 4.31%; corrected reticulocyte count = 2.4. ADAMTS-13 activity was found to be low. It was considered that this patient with high lactate dehydrogenase, indirect hyperbilirubinemia, anemia, and thrombocytopenia may have hemolytic anemia and microangiopathic hemolytic anemia. Therefore, a peripheral smear was performed in which, schistocytes were seen in all areas (Figure 1). The platelet count was found to be ten thousand accordingly. No atypical cells were detected. Abdominal CT was performed to the patient with the prediagnosis of acute pancreatitis. In the abdominal CT of the patient, an increase in pancreatic dimensions in all axes and contamination of the mesenteric fatty tissue in the peripancreatic area were detected (Figure 2). This patient, who met all three of the acute pancreatitis diagnostic criteria (abdominal pain, amylase or lipase elevation and characteristic findings in the taken images) was diagnosed with acute pancreatitis and TTP (secondary to acute pancreatitis). Plasmapheresis treat-

Figure 1. Peripheral Smear Sign Fragmented Erythrocytes

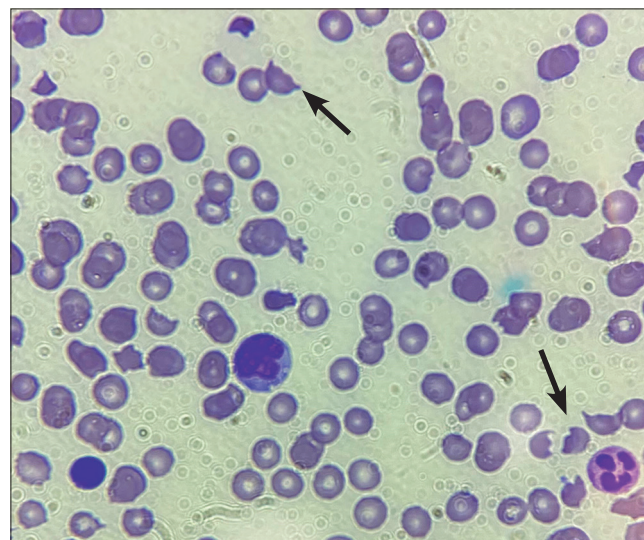
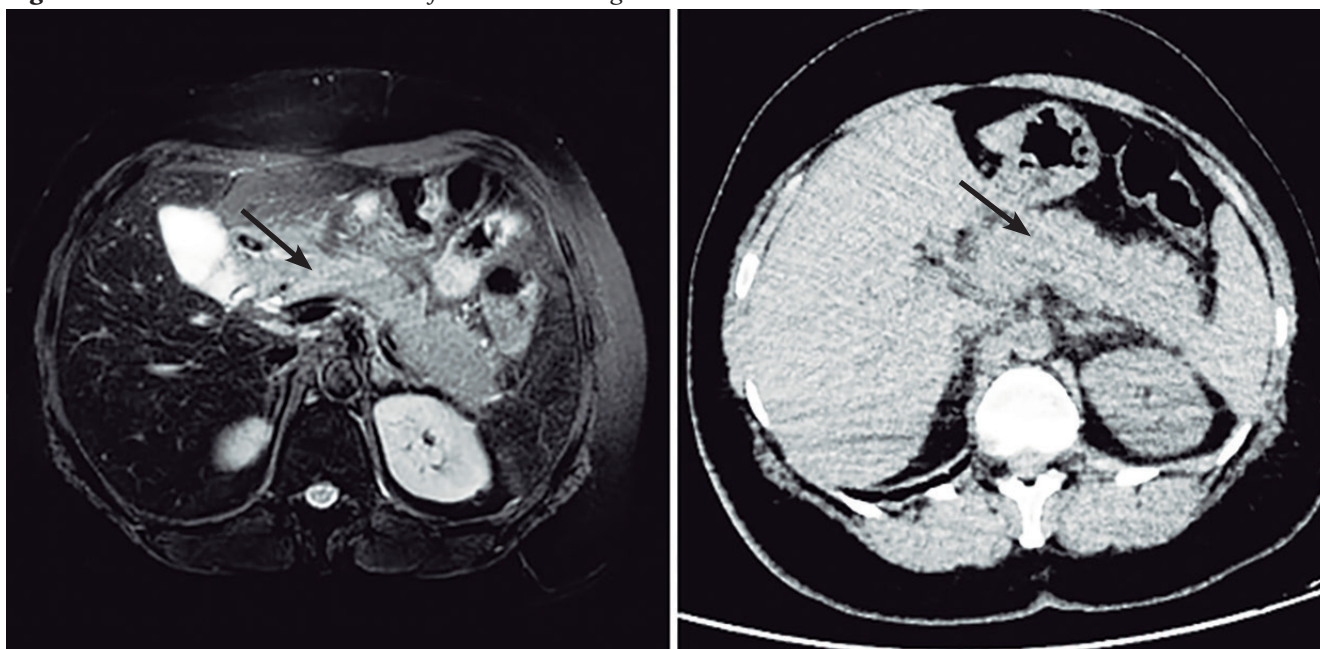


Figure 2. MRI and CECT Abdomen of Patient Showing Interstitial Pancreatitis

ment with fresh frozen plasma, pain control, and IV fluid treatment was initiated for the patient. She received 5 sessions of plasmapheresis treatment. Hemodialysis was not required in the follow-up of this patient who had high urea and creatinine on admission. The patient's kidney function tests returned to their baseline level. During her follow-up, the platelet value increased to 140,000 / μ L. Abdominal pain recovered, amylase and lipase levels decreased to normal levels.

Discussion

TTP is a microangiopathic hemolytic anemia syndrome accompanied by thrombocytopenia, neurological disorders, renal failure, and fever. There is a congenital or acquired ADAMTS-13 protease enzyme deficiency in TTP. Acquired TTP is mostly idiopathic and may be due to infections (e.g. hepatitis C, pneumonia, HIV, and sepsis), medications (e.g. mitomycin C), medical procedures (e.g. hematopoietic stem cell transplant) and chronic diseases (e.g. malignancies, cirrhosis, connective tissue disorders, ulcerative colitis, diabetes mellitus, and hyperthyroidism).²

Acute pancreatitis is one of the rare causes of TTP. Systemic inflammatory response due to inflammatory cytokines (secondary to acute pancreatitis), microvascular damage caused by the complement system activated by pancreatic enzymes, and ADAMTS-13 deficiency are held responsible in the pathophysiology of this disease.³

Inflammatory cytokines caused by acute pancreatitis increase the release of ultra-large vWF multimers, and the decrease in ADAMTS-13 levels prevents these multimers from being cleared by ADAMTS-13.^{4, 5} The reduction of pancreatic endothelial NO synthase enzyme in acute pancreatitis may play a role in the formation of microangiopathies such as TTP.^{3, 6}

Pancreatitis has been reported as a rare complication (2%) in TTP cases in the literature.⁷ Pancreatic involvement was also reported in TTP cases. In a study conducted by Hosler *et al.*, 51 patients diagnosed with TTP were reported to have pancreatic damage on postmortem examination, and the reason for this was impaired pancreatic circulation due to thrombotic occlusions in small vessels.^{4, 8} The mean time between the diagnosis of TTP and the diagnosis of acute pancreatitis was reported to be 2-3 days.^{2, 3} Our patient was presented with an acute pancreatitis clinic. She was diagnosed with TTP and an acute pancreatitis at the same time, with thrombocytopenia and peripheral smear findings at presentation. Therefore, in this case, TTP secondary to pancreatitis was considered in this case.

Medications are one of the causes of acquired TTP. Drug-related TTP cases have been reported as less than 15% of all TTP cases. TTP development, due to the use of clopidogrel, begins within 2 weeks and its mortality is around 10-20%.² Antiplatelet therapy change is required in the treatment and, although, it is a rare condition, it

should be kept in mind by clinicians that clopidogrel-associated TTP may occur after the coronary intervention.

Conclusion

In conclusion, repeated plasmapheresis and steroid treatments are used in the treatment of TTP cases due to acute pancreatitis. In the treatment of drug-related TTP, the responsible drug should be changed. The change in antiplatelet therapy, in the treatment of clopidogrel-associated TTP, is vital to avoid life-threatening consequences. Our case is remarkable for clinicians in terms of emphasizing the importance of early diagnosis and treatment of acute pancreatitis and drug-related TTP.

Conflicts of interest. *The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.*

Source of funding. *The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.*

Copyright



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

Cite this article as: Gemcioglu E, Kayaalp M, Caglayan M, *et al.* A Rare Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Caused by Acute Pancreatitis. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(2):203-6. <https://doi.org/10.52787/uhkq1369>

References

1. TTP Diagnosis and Treatment Guide. Available at: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/130/bolum-i-trombotik-trombositopenik-purpura-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>
2. Rawala MS, Naqvi STS, Khan MY, El Toukhy A. A rare Case of thrombotic thrombocytopenic purpura caused by pancreatitis and clopidogrel. *Am J Case Rep*. 2018;19:1288-91.
3. Gurjar M, Saigal S, Azim A, Mohindra S, Prasad N, Srivastava G. Acute pancreatitis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *JOP*. 2012;13(1):80-2.
4. Ali MA, Shaheen JS, Khan MA. Acute pancreatitis induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(2):107-9.
5. Bergmann IP, Kremer Hovinga JA, Lammler B, Peter HJ, Schiemann U. Acute pancreatitis and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Med Res*. 2008;13:481-2.
6. Thachil J. Lessons from acute pancreatitis-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Int Med*. 2009;20:739-43.
7. Talwalkar JA, Ruymann FW, Marcoux P, Farraye FA. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) as a complication of acute relapsing pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(5):1096-9.
8. Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:834-9.

Adenocarcinoma duodenal en un paciente con dermatitis herpetiforme. Reporte de un caso

Martín Oricchio, Yéssica Pontet, Andrés Taullard, Carolina Olano

Clinica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):207-212

Recibido: 05/02/2020 / Aceptado: 17/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/njhb2553>

Resumen

La dermatitis herpetiforme forma parte de un espectro de trastornos desencadenados por la ingesta de gluten. Para su correcto diagnóstico, es fundamental tener en consideración la presentación clínica y serológica, así como los hallazgos de la biopsia de piel perilesional con inmunofluorescencia directa. La mayoría de los pacientes no presentan síntomas gastrointestinales, y la enteropatía sería más leve que en los casos de enfermedad celíaca. Se ha reportado que estos pacientes no tendrían un riesgo incrementado de mortalidad, linfoma no Hodgkin o neoplasias gastrointestinales, en comparación con la población general. Se presenta y discute el caso de un paciente asintomático desde el punto de vista digestivo, al que, luego del debut de una dermatitis herpetiforme, se le solicita una videogastroscoopia para búsqueda de atrofia vellositaria,

en la que se detecta un adenocarcinoma en duodeno con células en anillo de sello.

Palabras claves. Dermatitis herpetiforme, enfermedad celíaca, adenocarcinoma duodenal.

Duodenal Adenocarcinoma in a Patient with Dermatitis Herpetiformis. A Case Report

Summary

Dermatitis herpetiformis is part of a spectrum of disorders triggered by gluten intake. For its correct diagnosis, it is essential to take into account the clinical and serological presentation, as well as the findings of perilesional skin biopsy with direct immunofluorescence. Most patients have no gastrointestinal symptoms, and enteropathy would be milder than in celiac disease cases. It has been reported that these patients would not have an increased risk of mortality, non-Hodgkin's lymphoma or gastrointestinal malignancies compared to the general population. We present the case of an asymptomatic patient who, after the debut of a dermatitis herpetiformis, was requested a gastroscopy to search for villous atrophy, in which is detected an adenocarcinoma in the duodenum with signet ring cells.

Keywords. Dermatitis herpetiformis, celiac disease, duodenal adenocarcinoma.

Abreviaturas

DH: Dermatitis herpetiforme.

EC: Enfermedad celíaca.

Correspondencia: Martín Oricchio

Avenida Italia S/N, Hospital de Clínicas (piso 4). Montevideo, Uruguay

Correo electrónico: martinoricchio@hotmail.com

Introducción

La dermatitis herpetiforme (DH) tiene un curso crónico con recaídas y su diagnóstico es clínico, serológico, histológico e inmunopatológico.^{1,2} Forma parte de un grupo de patologías desencadenadas por la ingesta de gluten, entre las que se encuentran la enfermedad celíaca (EC) y la ataxia por gluten.³

La dermatitis herpetiforme es considerada la manifestación cutánea específica de la enfermedad celíaca. Ambas enfermedades comparten los mismos haplotipos HLA y mejoran con dieta libre de gluten.

Sin embargo, no todos los pacientes a los que se les diagnostica DH tienen atrofia vellositaria al momento del diagnóstico. Se detecta atrofia vellositaria, en dos tercios de los pacientes, el resto presenta cambios mínimos (linfocitosis intraepitelial).

La asociación con HLA es la misma que la de la EC: la mayoría de los pacientes son positivos para HLA DQ2, y casi todos los restantes para DQ8.^{4,5}

A diferencia de la EC, no se ha encontrado un incremento de mortalidad ni de riesgo de neoplasia en los pacientes con DH. No está claro si las diferencias en el grado de inflamación intestinal podrían explicar estos hallazgos.⁶

Se presenta el caso de un paciente que debuta con DH, asintomático desde el punto de vista digestivo, y que, en la endoscopia diagnóstica, se evidencia como hallazgo una lesión compatible con un carcinoma indiferenciado de duodeno con células en anillo de sello.

Caso clínico

Hombre de 49 años, tabaquista de larga data, hermano con diagnóstico de EC, sin otros antecedentes médicos a destacar. Se realizó el diagnóstico de DH cuatro meses antes de la consulta gastroenterológica, por la presencia de máculas hiperpigmentadas, erosiones con costra hemática, microvesículas y pápulas eritematosas, pruriginosas, a nivel de codos, región sacra y pliegues interglúteos (Figura 1). El diagnóstico fue confirmado por biopsia lesional y perilesional con inmunofluorescencia directa (Figura 2) y se inició DLG desde esa fecha. Se encontraba asintomático en lo digestivo, sin repercusión general ni otras manifestaciones extraintestinales evidentes. El examen físico fue normal. No presentaba lesiones en la piel, al momento de la evaluación.

Presentaba anticuerpos anti transglutaminasa (Anti-Ttg IgA) de 116 UI (VN hasta 20 UI/ml), anticuerpos anti péptidos deaminados de gliadina de 50 UI (VN hasta 20 UI/ml) y anticuerpos anti endomisio (Anti-EMA IgA) positivos. De los exámenes complementarios se destacaba:

Hb: 14,8 g/dl; VCM: 91,2 fL; leucocitos: 8470 y plaquetas: 338.000. La función renal, ionograma con calcemia, hepatograma, glicemia, TSH, dosificación de ácido fólico, vitamina B12 y metabolismo del hierro se encontraban dentro de la normalidad.

Figura 1. Máculas hiperpigmentadas, erosiones con costra hemática y microvesículas en codo, sacro y pliegues interglúteos. Imágenes cedidas por la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas.

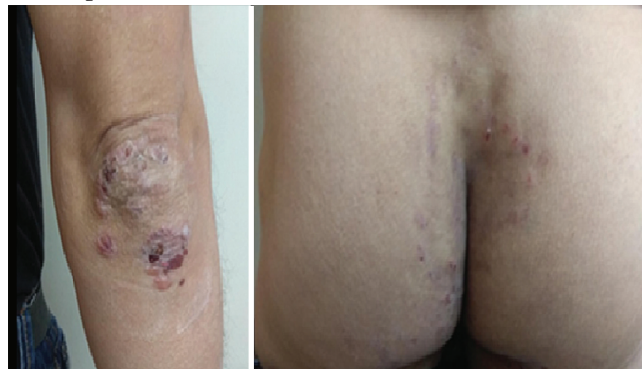
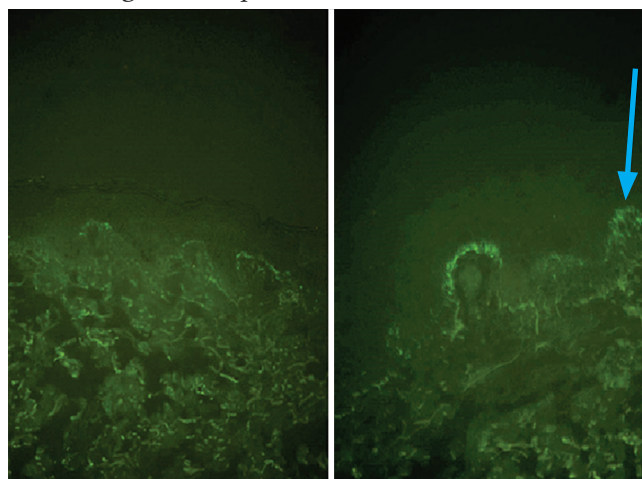
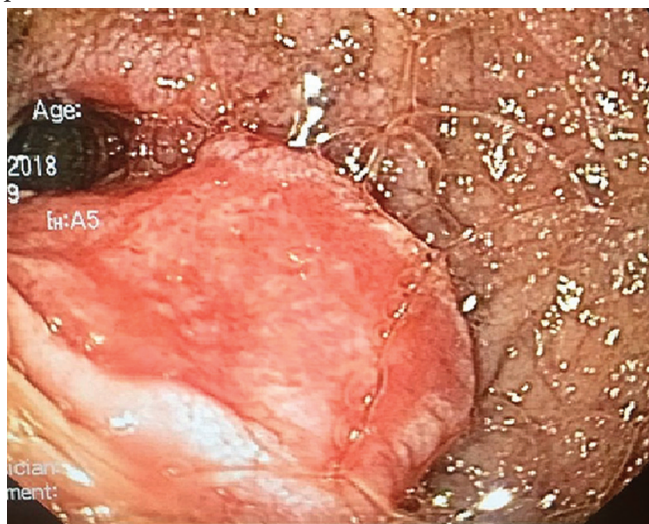


Figura 2. Depósito de IgA granular en la unión dermoepidérmica detectada por IFD. Imagen cedida por Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas.



Se realizó videogastroscofia con el objetivo de tomar biopsias duodenales para el análisis histopatológico, pero evidenció a nivel de la segunda porción duodenal una lesión ulcerada de 40 mm que ocupaba media circunferencia, permitiendo el paso del endoscopio. Dicha lesión asentaba sobre mucosa de aspecto atrófico (Figura 3). Se tomaron múltiples biopsias de la lesión y de segunda

Figura 3. Lesión ulcerada de 40 mm a nivel de la segunda porción duodenal.



porción duodenal. La histología reveló mucosa duodenal ulcerada, en la que se destacó infiltración difusa de la lámina propia por proliferación celular atípica, que se dispone en napa de células poco cohesivas, con núcleos hiper cromáticos irregulares, vesiculosos y moderada cantidad de citoplasma anfófilo. Algunas células presentaron vacuolización citoplasmática (anillo de sello). No se detectó atrofia vellositaria ni aumento de LIEs en DII.

Se realizó estudio inmunohistoquímico que evidenció el siguiente perfil: CK 7 positiva heterogénea, CK 20 positiva heterogénea, CDX2 positiva intensa difusa, CEA positiva intensa difusa, CA 19-9 positiva heterogénea, cromogranina A y sinaptofisina negativas. Con este resultado, se concluyó que la mucosa duodenal se encontraba infiltrada por un carcinoma pobremente diferenciado, con células en anillo de sello con perfil inmunohistoquímico sugestivo de origen gastrointestinal alto

gástrico, duodenal, ampular y más alejado biliopancreático (Figuras 4 A y B).

La TC de tórax, abdomen y pelvis evidenció un engrosamiento parietal circunferencial a nivel de duodeno II-III, sin otras lesiones. Se realizó duodenopancreatectomía cefálica. La anatomía patológica de la pieza informó un adenocarcinoma pobremente diferenciado de 50 mm de eje mayor. Predominantemente sólido, poco cohesivo, con presencia de células en anillo de sello y escasa formación de túbulos. Infiltraba todo el espesor parietal, sin infiltración de la serosa en las secciones examinadas. Los márgenes de resección duodenal proximal, distal y margen pancreático se encontraban libres de lesión. Se estudiaron diez ganglios linfáticos peripancreáticos, cuatro de ellos metastásicos. Por tanto, se completó la estadificación con el análisis anatomopatológico de la pieza de resección quirúrgica: T3N2MO.

Recibió tratamiento adyuvante con capecitabina y oxaliplatino, con un total de nueve ciclos, y fue necesario suspender el oxaliplatino por neuropatía.

Un año después de la cirugía, presentó ascenso gradual de marcadores tumorales CEA y CA 19-9. En este contexto, se le solicitó videocolonoscopía, la que evidenció, en colon ascendente, un sector de mucosa inflamada que se extendía por 10 cm, comprometiendo toda la hemicircunferencia colónica, con edema, eritema y friabilidad. Se tomaron múltiples biopsias y la anatomía patológica informó muestras de mucosa colónica con mucosa conservada y en un fragmento focalmente a nivel de la muscular de la mucosa y submucosa reguero de células en anillo de sello. Se realizó inmunohistoquímica a dichas células, con positividad para CKAE1/AE3 y CK20, CK7 no concluyente. La morfología es compatible con su antecedente, evidenciando compromiso colónico secundario por la neoplasia de células en anillo de sello, previamente diagnosticada en duodeno (Figura 5).

Figura 4. A) Biopsia de lesión en DII. HE. Células en anillo de sello. B) Inmunohistoquímica de biopsia de DII. Neoplasia + CK7, CK20 y CDX2.

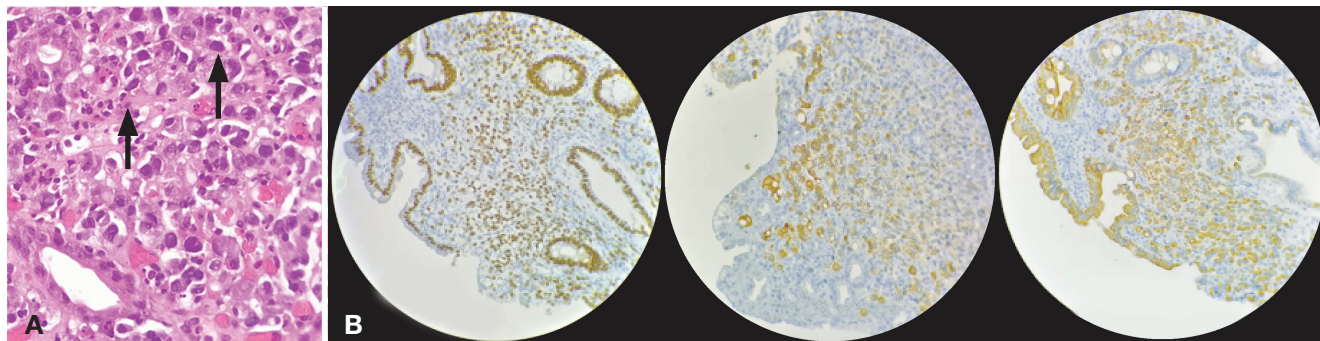
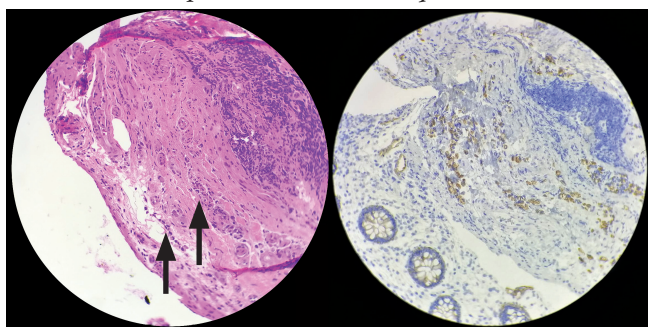


Figura 5. Biopsias de colon. HE: reguero de células neoplásicas infiltrando la submucosa. Inmunohistoquímica: células atípicas + con Pan citoqueratina AE1/AE3.



Discusión

La DH es considerada la manifestación cutánea de una enteropatía sensible al gluten, precipitada por la exposición a este.⁷ Para su diagnóstico, es importante tener en cuenta la presentación clínica, así como los hallazgos serológicos e histológicos de la biopsia de piel perilesional. Se caracteriza clínicamente por la presencia de pápulas y vesículas pruriginosas, como las que exhibió el caso presentado, que se distribuyen principalmente en las superficies extensoras y en glúteos. A diferencia de la EC, es ligeramente más común en hombres, como en este caso.⁸ Además, el paciente tenía al momento 49 años, lo que concuerda con series clínicas en adultos con DH en Europa y América del Norte, que han demostrado una edad promedio al diagnóstico de entre 40 y 50 años.^{9, 10} En contraste a lo que sucede con la EC, esta afección es rara en la infancia.⁸ Estudios en Finlandia y el Reino Unido han evidenciado que, si bien en los últimos treinta años la incidencia de EC se ha incrementado, la de DH ha disminuido.¹¹

Si bien todos los pacientes con DH son sensibles al gluten, la gran mayoría no desarrolla síntomas digestivos, como en este caso. Sin embargo, en un 65-75% de los casos se evidencia atrofia vellositaria. Incluso en casos con biopsias aparentemente normales, podrían encontrarse cambios sutiles en la mucosa, tales como el aumento de los LIES.³

Se ha estimado que aproximadamente el 5% de los pacientes con EC desarrollarán DH a lo largo de su vida. En un estudio de Finlandia, se concluyó que, si bien la mayoría de los casos de DH se detectan sin un diagnóstico previo de EC, en algunos casos podría evidenciarse un cambio de fenotipo hacia la manifestación cutánea de DH. Este cambio se detectó varios años luego del diagnóstico de EC, y particularmente en pacientes que continuaron consumiendo gluten.¹²

En lo que respecta a los tests serológicos en la DH, algunos autores han demostrado una especificidad mayor a 90% y una sensibilidad del 47-95% de los anticuerpos Anti-Ttg IgA. Por su parte, los anticuerpos Anti-EMA IgA han mostrado una especificidad cercana al 100% y una sensibilidad de entre 52-100% para su diagnóstico.²

En el caso expuesto, las biopsias cutáneas perilesionales fueron fundamentales para confirmar el diagnóstico. En general, evidencian microabscesos neutrofilicos en las papilas dérmicas y grados variables de infiltrado inflamatorio en la dermis superficial. Esto no es específico y puede encontrarse en otras enfermedades cutáneas autoinmunes. El método ideal para el diagnóstico de esta entidad es el hallazgo de depósitos de IgA granular en la unión dermoepidérmica, en biopsias de la piel perilesional, el cual es considerado un hallazgo patognomónico.⁸

El tratamiento consiste en el cumplimiento de una dieta libre de gluten a largo plazo, incluso luego de la desaparición de las lesiones cutáneas. Dado que el control de la DH puede tardar varios meses, podría emplearse como terapia adyuvante agentes farmacológicos como Dapsona, aunque su uso se analiza para cada caso en particular.¹³

En los pacientes con EC, se ha demostrado un incremento en el riesgo de neoplasias, como linfoma no Hodgkin, adenocarcinoma de intestino delgado, carcinoma escamoso de esófago y de la mortalidad global, pero es controversial el riesgo incrementado de desarrollar linfomas en pacientes con DH.⁸ Si bien ha sido observado un incremento en el riesgo de mortalidad y de neoplasias en algunos estudios pequeños,^{14, 15} en un estudio epidemiológico de 846 pacientes con DH no se reveló una mayor mortalidad o riesgo incrementado de linfomas o neoplasias gastrointestinales en estos pacientes, en comparación con la población general.⁶ Por su parte, en un estudio poblacional sueco, se identificaron 135 neoplasias en 1354 pacientes con DH. En este estudio, tampoco se encontró un incremento estadísticamente significativo del riesgo de malignidad.¹⁶ Una de las hipótesis para rechazar la relación, aunque aún no se ha confirmado, consiste en que la enteropatía de la DH sería más leve en comparación con la de la EC.^{6, 8} Estas diferencias en el riesgo de neoplasias y mortalidad entre pacientes con DH y EC podría deberse, en parte, a las diferencias en la expresión y la actividad del fenotipo transglutaminasa tisular involucrado.⁶

En este caso, el diagnóstico de carcinoma fue un hallazgo en la endoscopia digestiva. El diagnóstico anatomopatológico fue de un carcinoma duodenal pobremente diferenciado. Dado el perfil inmunohistoquímico de expresión de citoqueratina 7, 20, CDX2, y CEA, orienta, en primer lugar, a un carcinoma de origen en el tubo digestivo alto (estómago, duodenal o biliopancreático). El

origen gástrico quedó descartado, a pesar de la presencia de células en anillo de sello, por la ausencia de lesión gástrica en la videogastroscofia. El origen biliopancreático también se descartó por la ausencia de compromiso de páncreas y de la vía biliar en la pieza de duodenopancreatectomía. Por lo tanto, se trata de un carcinoma extrampular, ya que la papila de Vater se encontraba libre de lesión. La expresión de citoqueratina 20 y CDX2 marca diferenciación intestinal, y la expresión de citoqueratina 7 se observa más a nivel de intestino delgado.

Al año del diagnóstico, se detectó, en la videocolonoscofia, un sector en colon derecho de mucosa de aspecto inflamatorio con edema, eritema y friabilidad, que no presentaba el aspecto de lesión vegetante y voluminosa, como en los casos de un neoplasma primario de colon derecho. En la histología, se evidenció, en un fragmento focalmente a nivel muscular de la mucosa y submucosa, regueros de células en anillo de sello, con un perfil de inmunohistoquímica positivo para CKAE1/AE3 y CK20, con CK7 no concluyente.

Por tanto, dado las características de la presentación de la lesión duodenal, junto con la ausencia de adenomegalias pélvicas en la TC abdominal, así como la no detección de lesión colónica en el intraoperatorio, nos orientamos a un tumor primario duodenal con secundarismo colónico.

La literatura indica que entre el 3-6% de los tumores gastrointestinales provienen del intestino delgado, de los cuales un 30-45% corresponden a adenocarcinomas.¹⁷

Se observa una supervivencia a los treinta meses del 58% para el adenocarcinoma de intestino delgado. Esta es inversamente proporcional a la estadificación en el momento del diagnóstico, pero presenta mejor pronóstico que los casos de linfoma.¹⁸ Según varias series retrospectivas, la mayoría de los adenocarcinomas se encuentran en un estadio avanzado, al momento del diagnóstico, en relación con la clasificación TNM (6,9% en estadio I; 26,2% en estadio II, 31,8% en estadio III; 35,1% en estadio IV).¹⁹

El tratamiento del adenocarcinoma de intestino delgado es difícil y se basa en la resección quirúrgica, con una supervivencia a los cinco años, en caso de resección del 32,5%.¹⁹ Los factores de riesgo que se identificaron con un peor pronóstico son: sexo masculino, edad superior a 55 años, raza negra, localización (duodenal o ileal), tumores difusos, estadio (T4, afectación linfática), grado de diferenciación, afectación de los bordes y número de ganglios afectados.¹⁹ Este paciente presentaba las siguientes características asociadas a un peor pronóstico: sexo masculino, tumor localizado en duodeno, pobremente diferenciado con células en anillo de sello y compromiso linfático en 4/10 ganglios resecaados.

Si bien algunos estudios retrospectivos sugieren un be-

neficio en la supervivencia luego de quimioterapia en pacientes con adenocarcinoma avanzado, el beneficio del tratamiento adyuvante, tras una resección completa, no está definido, debido a la falta de ensayos clínicos randomizados.²⁰ En este caso, el equipo de oncología decidió realizar tratamiento adyuvante con capecitabina y oxaliplatino.

Conclusión

La dermatitis herpetiforme es la manifestación cutánea de una enteropatía mediada por el sistema inmunitario y desencadenada por la ingesta de gluten. Su diagnóstico se basa en las lesiones de piel características, anticuerpos específicos y el estudio con IFD de la biopsia de piel perilesional.

No se ha reportado riesgo incrementado de neoplasias en estos pacientes, por lo que resulta interesante el caso clínico que se discute, en el cual, luego del debut de una dermatitis herpetiforme, se detectó como hallazgo un adenocarcinoma de duodeno con células en anillo de sello.

Aviso de derechos de autor



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

Cite este artículo como: Oricchio M, Pontet Y, Taullard A y col. Adenocarcinoma duodenal en un paciente con dermatitis herpetiforme. Reporte de un caso. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(2):207-12. <https://doi.org/10.52787/nyjh2553>

Referencias

- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard NJ, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62:43-5.
- Caproni M, Antiga E, Fabbri P. Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:633-8.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostrami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13.

4. Zone JJ. Skin Manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:S87-91.
5. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:13-20.
6. Lewis NR, Logan RFA, Hubbard RB, West J. No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1140-7.
7. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdoway A, Van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210-28.
8. Herrero-González JE. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:820-6.
9. Mansikka E, Salmi T, Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Reunala T, Hervonen K. Diagnostic delay in dermatitis herpetiformis in a high-prevalence area. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:195-9.
10. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS 3rd. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol*. 2007;46:910-9.
11. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*. 2018;10.
12. Salmi TT, Hervonen K, Kurppa K, Kaukinen K, Reunala T. Celiac disease evolving into dermatitis herpetiformis in patients adhering to normal or gluten-free diet. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:387-92.
13. Pinto-Sánchez MI, Bercik P, Verdu EF, Bai JC. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Dig Dis*. 2015;33:147-54.
14. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, Hervonen K, Reunala T, Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2006;38:374-80.
15. Hervonen K, Vornanen M, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol*. 2005;152:82-6.
16. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekbohm A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002;123:1428-35.
17. Rondonotti E, Koulaouzidis A, Yung DE, Reddy SN, Georgiou J, Pennazio M. Neoplastic Diseases of the Small Bowel. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017;27:93-112.
18. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *QJM*. 2003;96:345-53.
19. Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2010;199:797-803.
20. Derikx MH, Bisseling TM. Untreated celiac disease in a patient with dermatitis herpetiformis leading to a small bowel carcinoma. *Case Rep Gastroenterol*. 2012;6:20-5.

Resección endoscópica bajo visión coledocoscópica de pólipo biliar. Reporte de un caso

Aníbal Soler, Gonzalo Palmili, Eduardo Cassone, Aníbal Silva

Servicio de Cirugía General, Hospital de Alta Complejidad, Mendoza.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):213-216

Recibido: 05/05/2020 / Aceptado: 10/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/cfbn9238>

Resumen

Los pseudotumores inflamatorios de la vía biliar constituyen una entidad poco frecuente dentro de la patología biliar, con muy pocos casos recogidos en la literatura. Estos constituyen un hallazgo en las exploraciones radiológicas o quirúrgicas, y su diagnóstico difícilmente se realiza preoperatoriamente, ya que no todos los hospitales pueden tener a disposición tecnología como coledoscopios debido a los costos y a la necesidad de contar con personal capacitado para su correcto uso. Esto lleva a que la mayoría de los pacientes no se beneficien con probables resecciones endoscópicas, y sean sometidos a cirugías con diagnósticos preoperatorios de colangiocarcinomas, lo que agrega morbimortalidad innecesaria en una patología benigna. Presentamos un caso en el cual se realizó resección

endoscópica por CPRE bajo visión directa coledocoscópica por fistula biliar de Kehr, en el Servicio de Cirugía General de un hospital central.

Palabras claves. Pseudotumores inflamatorios, coledoscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, cesiones obstructivas biliares benignas.

Endoscopic Resection under Choledochoscopic View of a Biliary Polyp. A Case Report

Summary

Inflammatory pseudotumors of the biliary tract represent an infrequent biliary pathology, with few cases reported in literature. In radiological or surgical explorations, these tumors are usually diagnosed as unsuspected findings. They represent a challenge in preoperative diagnosis, due to the cost of specific technology such as Spyglass DS (Boston Scientific) and the need of trained personnel for its correct use. This means that most patients are usually treated with major resections with wrong preoperative diagnosis of cholangiocarcinoma, missing a chance of an endoscopic solution while adding unnecessary morbidity and mortality in benign pathology. We present a case that underwent endoscopic resection by ERCP under direct choledochoscopic view for Kehr's biliary fistula in the General Surgery Department of a central hospital.

Keywords. Inflammatory pseudo tumors, choledochoscopy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, benign biliary obstructive lesions.

Correspondencia: Anibal Silva
Correo electrónico: anibaloc@icloud.com

Abreviaturas

CPRE: *Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.*

STI: *Pseudotumores inflamatorios.*

CRMN: *Colangiopancreatografía por resonancia magnética.*

Introducción

Los pseudotumores inflamatorios (STI) de los conductos biliares representan una causa benigna excepcional de ictericia obstructiva indolora. A menudo, se confunden con colangiocarcinomas y son tratados con resecciones mayores.^{1,2}

La etiología de los STI sigue sin resolverse. Entre las diversas hipótesis fisiopatológicas propuestas, la más probable es el antecedente de infecciones bacterianas, parasitarias o virales, principalmente el virus de Epstein-Barr.^{3,4} Además, se desarrollan como resultado de recurrentes episodios de colangitis aguda, secundaria a infección venosa portal y flebitis obliterante.⁵

La ictericia obstructiva indolora, el dolor abdominal y la fiebre son los hallazgos clínicos más comunes en pacientes con STI biliar.

Su presentación clínica y las características de imagen son inespecíficas, y además son indistinguibles de las del colangiocarcinoma, lo que hace que su diagnóstico preoperatorio sea extremadamente difícil.⁶

Por lo tanto, no sorprende que, en la mayoría de los casos publicados de STI biliares, la lesión haya sido inicialmente considerada un colangiocarcinoma y tratada con resección quirúrgica.

Los signos radiológicos de la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CRMN) y de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) más sugestivos para el diagnóstico de un pólipo biliar serían la presencia de defectos de repleción, fijos unilateralmente a la pared del árbol biliar, sin menisco y sin estenosis circunferencial del conducto afectado.¹

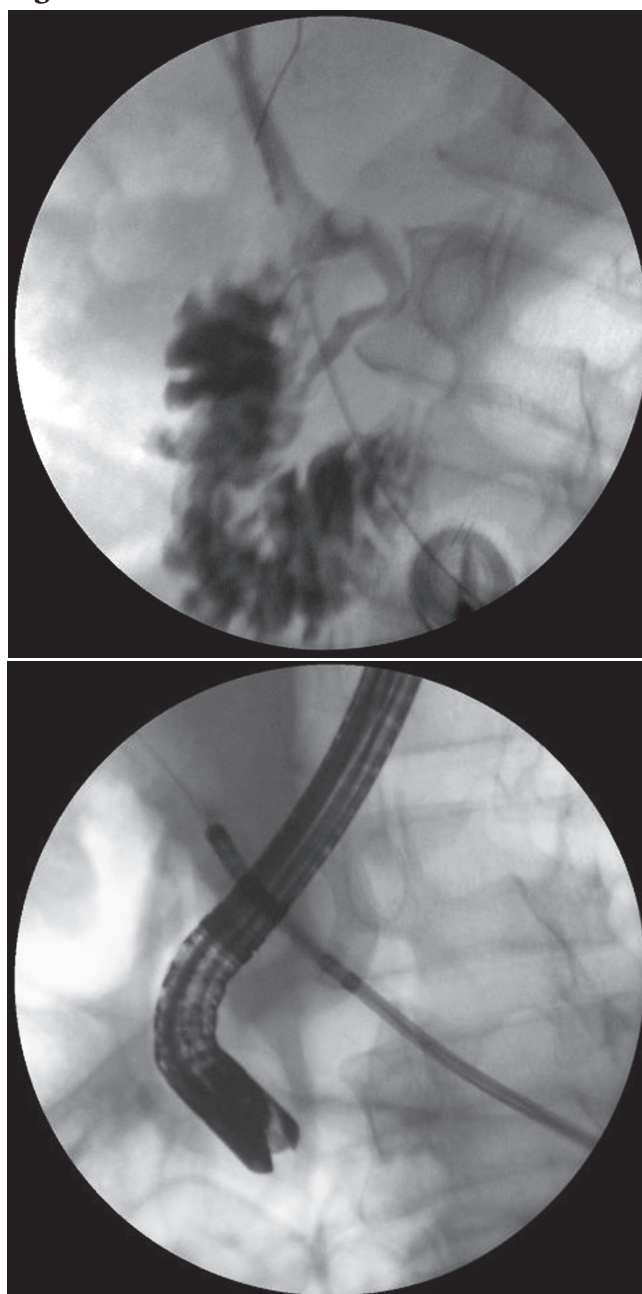
Caso clínico

Hombre de 60 años que cursa el segundo mes de postoperatorio de una colecistectomía convencional con coledocotomía e instrumentación biliar con colocación de tubo de Kehr. En el intraoperatorio, la colangiografía mostró una imagen de falta de relleno, que fue interpretada como litiasis coledociana, por lo que se procedió a realizar coledocotomía e instrumentación biliar, sin éxito, por lo que se decidió dejar drenada la vía biliar con tubo de Kehr. El paciente evolucionó favorablemente con débito de 500 ml/día a través del Kehr. Debido a la persistencia de la imagen de falta de relleno en colangiografías de control y en colangiorresonancia, fue derivado al servicio de cirugía

general de nuestro hospital para la resolución del cuadro.

Una vez en nuestro hospital, se decidió como primera medida realizar instrumentación biliar transfistular, a partir de la cual, por las imágenes obtenidas, se presenta la duda diagnóstica acerca de la etiología (Figura 1). Como no contamos con tecnología ideal para este caso, como es el Spyglass™ DS, debido al elevado costo que representa, utilizamos la fistula del Kehr como vía de acceso percutánea al colédoco. Su calibre nos permitió ingresar con un broncoscopio flexible. Se progresó un alambre guía a través del Kehr, se retiró el drenaje y se progresó el broncoscopio sobre

Figura 1



el alambre guía, logrando ingresar al colédoco y realizar el diagnóstico de pseudotumor inflamatorio (Figura 2).

Una vez diagnosticado el pseudotumor inflamatorio, se realiza, en una segunda instancia, el ingreso combinado de broncoscopio por fístula biliar y acceso endoscópico a través de papila de Vater, lo que permite lograr la resección completa con ansa de polipectomía bajo visión

directa. Se rescata la pieza con canastilla de Dormia para estudio histopatológico, cuyo resultado arrojó un proceso inflamatorio crónico con fibrosis (Figura 3). El paciente evoluciona favorablemente, dado de alta al tercer día del procedimiento, con seguimiento clínico ambulatorio y con controles de hepatograma sin colestasis a los seis meses de seguimiento.

Figura 2

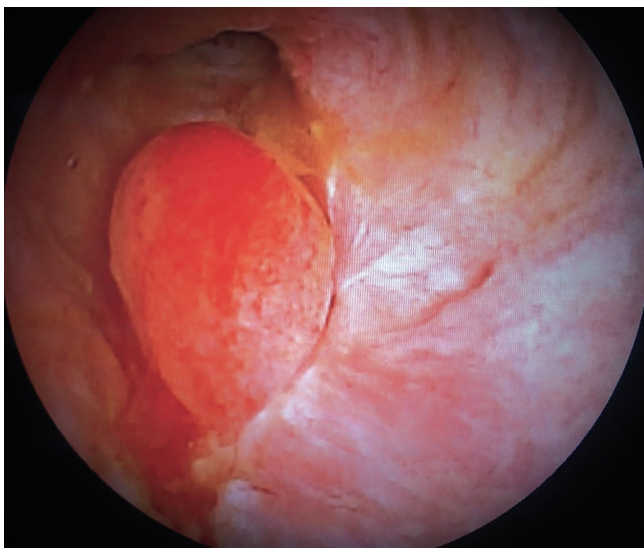


Figura 3



Discusión

Aunque los STI biliares son extremadamente raros, esta entidad benigna debe sospecharse en todo paciente con clínica atípica e imagen de obstrucción biliar sospechosa, ya que pueden interpretarse erróneamente como un colangiocarcinoma. La fístula biliar del tubo de Kehr puede ser útil para realizar diagnóstico y tratamiento, mediante una coledoscopia con broncoscopios flexibles, en aquellas situaciones donde no se posee la tecnología ideal como es el Spyglass™ DS que se encuentra disponible para practicar colangioscopia, permitiendo así posicionar a la colangioscopia peroral como una técnica real y útil, complementaria a la CPRE, y que permite el acceso, la visualización directa, la biopsia e instrumentación de las vías biliares y pancreáticas para el diagnóstico y tratamiento de patologías.⁶

En un estudio prospectivo y multicéntrico realizado en Japón por Toshio Kurihara y col., en el que se incluyeron 148 pacientes, se demostró un éxito del 91,2%. La identificación de lesiones biliares y pancreáticas fue de

95,5% y 88,2% respectivamente, con un éxito para obtener resultados de biopsias del 81,4% y con una incidencia de efectos adversos del 5,4%, lo que demuestra los beneficios y la seguridad del procedimiento.⁷

Conclusión

La colangioscopia representa la mejor herramienta para el diagnóstico etiológico de las lesiones de ductos biliares o pancreáticos, ya que ofrece la posibilidad de tomas de biopsias con altas tasas de éxito, que ha sido demostrado por distintos estudios. Además, ofrece la posibilidad de realizar la terapéutica adecuada para cada caso particular, con una alta eficacia y con un bajo índice de complicaciones. Sus principales desventajas son el costo y la necesidad de endoscopistas entrenados para su realización. La presencia de una fístula por tubo de Kehr puede ser útil para realizar coledoscopia con broncoscopios flexibles, en aquellos casos de litiasis complejas o ante la sospecha de otra etiología donde la CPRE no es concluyente.

Aviso de derechos de autor

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

Cite este artículo como: Soler A, Palmili G, Cassone E y col. Resección endoscópica bajo visión coledoscópica de pólipo biliar. Reporte de un caso. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(2):213-6. <https://doi.org/10.52787/cfm9238>

Referencias

1. Vasiliadis K, Fortounis K, Papavasiliou C, Kokarhidas A, Al Nimer A, Fachiridis D, Pervana S, Makridis C. Mid common bile duct inflammatory pseudotumor mimicking cholangiocarcinoma. *International Journal of Surgery Case Reports* [Internet]. 2014;5:12-5.
2. Uribazoa JM, Antóna M, Martín J, Escuderoa J, Ventosa N, Rábagoa L, Herrera N, Povesb E, Vázquezay J, Martínez Veiga JL. Pólipos de la vía biliar: ¿es posible su diagnóstico preoperatorio? *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2001;24:66-9.
3. Oz Puyan F, Bilgi S, Unlu E, Yalcin O, Altaner S, Demir M, *et al*. Inflammatory pseudotumor of the spleen with EBV positivity. *Eur J Haematol* [Internet]. 2004;72:285-91.
4. Lewis JT, Gaffney RL, Casey MB, Farrell MA, Morice WG, Macion WR. Inflammatory pseudotumor of the spleen associated with a clonal Epstein-Barr virus genome. Case report and review of the literature. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2003;120:56-61.
5. Nonaka D, Birbe R, Rosai J. So-called inflammatory myofibroblastic tumour: a proliferative lesion of fibroblastic reticulum cells? *Histopathology* [Internet]. 2005;46:604-13.
6. Tublin ME, Moser AJ, Marsh JW, Gamblin TC. Biliary inflammatory pseudotumor: imaging features in seven patients. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2007;188:44-8.
7. Kurihara T, Yasuda I, Isayama H, *et al*. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography in biliopancreatic diseases: Prospective multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016;22:1891-901.

Hepatitis aguda por virus E con características de autoinmunidad. Reporte de un caso

María Laura Garrido,¹ María Laura Reyes Toso,² Sebastián Raffa,³ Valeria Inés Descalzi²

¹ Hospital San Luis. Provincia de San Luis, Argentina.

² Hospital Universitario Fundación Favaloro. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):217-222

Recibido: 05/06/2020 / Aceptado: 10/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/dtzy3014>

Resumen

Analizamos el caso de un paciente masculino de 49 años que presentó signos clínicos de hepatitis aguda con una sospecha inicial de etiología autoinmune. Los hallazgos del laboratorio demostraron un anticuerpo antinuclear positivo, un anticuerpo antimúsculo liso y una gammaglobulina sérica alta. La histología de la biopsia hepática reveló cambios compatibles con una hepatitis autoinmune que, asociada con un puntaje del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune de 7, determinó el inicio del tratamiento con Meprednisona y Azatioprina. Durante el seguimiento, recibimos resultados serológicos positivos de inmunoglobulina M contra el virus de la hepatitis E con viremia detectable, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción in-

versa, cambiando el diagnóstico a hepatitis aguda secundaria al virus E. Se suspendió la inmunosupresión y el paciente continuó con mejoría clínica y bioquímica. En Argentina, las pruebas para la detección de virus de la hepatitis E no se realizan de forma rutinaria. Sin embargo, para evitar un diagnóstico erróneo, esta etiología debe descartarse en pacientes con hepatitis aguda antes de etiquetarla como autoinmune. Esto reduciría un tratamiento innecesario que podría poner en peligro a los pacientes.

Palabras claves. Hepatitis autoinmune, virus de la hepatitis E, hepatitis aguda.

Acute Hepatitis “E” Virus with Features of Autoimmunity. A Case Report

Summary

We analyze the case of a 49-year-old male patient who presented with clinical signs of acute hepatitis with an initial suspicion of autoimmune etiology. Laboratory findings demonstrated positive antinuclear antibody, anti-smooth muscle antibody and high serum gamma globulin. Histology of the liver biopsy revealed changes compatible with autoimmune hepatitis, which associated with an International Autoimmune Hepatitis Group score of 7, determined the initiation of treatment with Meprednisolone and Azathioprine. During the follow-up, we received positive serological

Correspondencia: María Laura Garrido
Héroes de Malvinas N° 225. San Luis, Argentina
Tel.: 0341152011049
Correo electrónico: mlgarrido1984@gmail.com

results of immunoglobulin M against hepatitis E virus with detectable viremia by reverse transcription polymerase chain reaction technique, changing the diagnosis to acute hepatitis secondary to hepatitis E virus. Immunosuppression was suspended and the patient continued with clinical and biochemical improvement. In Argentina, hepatitis E virus testing is not routinely performed, however, to avoid misdiagnosis, this etiology should be ruled out in patients with acute hepatitis before labeling it as autoimmune hepatitis. This could reduce unnecessary treatment that could endanger our patients.

Keywords. Autoimmune hepatitis, Hepatitis E Virus, Acute hepatitis.

Abreviaturas

ANA: Anticuerpo antinuclear.

ASMA: Anticuerpo antimúsculo liso.

ANTI-LKM: Anticuerpos microsomales de hígado y riñón.

ARN: Acido Ribonucleico

HAI: Hepatitis autoinmune.

IAHG: Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.

IgG: Inmunoglobulina G.

VHE: Virus de la hepatitis E.

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

ALT: Alanina aminotransferasa.

U/l: Unidades por litro.

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

FAL: Fosfatasa alcalina.

RIN: Razón internacional normatizada.

VHB: Virus de la Hepatitis B.

VHA: Virus de la Hepatitis A.

VHC: Virus de la Hepatitis C.

VEB: Virus Epstein-Barr.

CMV: Citomegalovirus.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

TSH: Tirotrófina.

Introducción

El cuadro de hepatitis aguda puede ser secundario a múltiples causas, dentro de las cuales las infecciones virales, las hepatitis autoinmunes y enfermedades tóxicas o metabólicas son las más frecuentes. Una anamnesis exhaustiva en cada caso, incluido el aspecto epidemiológico, es una herramienta fundamental para la adecuada orientación etiológica.

En Argentina, el diagnóstico de hepatitis secundaria al virus E (VHE) era históricamente infrecuente. Sin em-

bargo, desde hace unos años, el número de casos diagnosticados por esta entidad se encuentra en aumento.

El VHE es un virus ARN de la familia *Hepeviridae* que posee 4 genotipos con reconocidas diferencias en sus características clínicas y epidemiológicas.¹ La presentación clínica de la infección por este virus es variable, y puede presentar desde cuadros subclínicos hasta una falla hepática fulminante.

Aún hoy, el estudio serológico y virológico para el VHE no se realiza de forma rutinaria en nuestro medio, aunque es necesario descartar esta infección sobre todo en casos de hepatitis aguda de origen incierto.

Se presenta el caso de un paciente con hepatitis aguda secundaria al VHE con un diagnóstico inicial autoinmune (HAI).

Caso clínico

Un paciente masculino de 49 años ingresó, en nuestro hospital, con una astenia progresiva y anorexia, asociadas a una alteración del hepatograma, de 3 semanas de evolución. El cuadro comenzó con dos episodios de fiebre que no se repitieron. Tenía antecedentes médicos de esclerosis múltiple, hipertensión arterial e infecciones repetidas del tracto urinario. No tenía antecedentes de ingesta etílica y su medicación crónica estaba compuesta por: nitrofurantoina 100 mg/día, baclofeno 25 mg/día, aminopiridina 10 mg/día, citalopram 20 mg/día, levetiracetam 1000 mg/día, quetiapina 25 mg/día, interferón beta-1b y ranitidina 150 mg/día. Todos los medicamentos se suspendieron 21 días antes del ingreso, debido a anomalías en el laboratorio. En el examen físico, no se encontraron signos clínicos de encefalopatía ni de una enfermedad hepática crónica. Las pruebas de laboratorio mostraron: aspartato aminotransferasa (AST) 1935 U/l (10-50), alanina aminotransferasa (ALT) 1265 U/l (5-40), bilirrubina total 1,6 mg/dL (0,2-1); bilirrubina directa 1 (0,1-0,5), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 708 U/l (7-51), fosfatasa alcalina (FAL) 174 U/l (40-150), tiempo de protrombina (*quick*) 74% (70-120%), RIN 1,3; factor V: 125% (70-120), factor VII: 70% (70-120), inmunoglobulina G (IgG) 2200 mg/dl (549-1584), proteinograma por electroforesis con hipergammaglobulinemia policlonal (gammaglobulinas 2,3 g/dL); ANA positivo 1/320 (patrón nuclear homogéneo); ASMA positivo 1/80; AMA y anticuerpo anti-LKM negativo. La serología viral fue negativa para: Hepatitis B (VHB) (HBsAg, HBeAg, anti-HBc, anti-HBs), Hepatitis A (VHA) (IgM e IgG), Hepatitis C (VHC) (Anti VHC y ARN por PCR-RT), virus Epstein-Barr (VEB) (IgM e IgG) y citomegalovirus (CMV) (IgM e IgG) (Tabla 1). También, se solicitaron

otras determinaciones: niveles de hierro, ceruloplasmina, alfa-1 antitripsina, TSH, T3 y T4, que mostraron resultados normales; los anticuerpos antiperoxidasa, la antitiroglobulina y los anticuerpos contra la enfermedad celíaca fueron negativos. La serología para VHE (IgM, IgG) fue diferida y no estaba disponible al momento de la admisión.

La ecografía doppler abdominal fue normal. Se le realizó una biopsia hepática percutánea, que mostró un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con un compromiso periportal extenso. En el lobulillo, se observaron varios focos de balonización y un infiltrado moderado inflamatorio plasmocitario y linfocitario, con cuerpos de Councilman y formación de pseudorosetas. Con tricrómico, se identificó una fibrosis sinusoidal y periportal leve. La puntuación METAVIR fue A2-F1 (Figuras 1 y 2). Estos hallazgos fueron compatibles con una HAI. El puntaje simplificado del IAHG fue de 7 puntos: ANA y ASMA, ambos positivos > 1/80 (+2), IgG > límite superior normal (+1), biopsia hepática típica (+2) y ausencia de hepatitis viral (+2). Debido a que el paciente cumplía con los criterios histológicos y el IAHG de 7, se decidió comenzar un tratamiento con meprednisona de 60 mg/día. El paciente evolucionó con el descenso progresivo de transaminasas y niveles de IgG. Se inició la reducción gradual de la dosis esteroidea y, a los 15, días se agregó azatioprina 50 mg/día, con la normalización de los parámetros del laboratorio (Tabla 1). Los resultados de las pruebas serológicas para el VHE se obtuvieron después de que el paciente fuera dado de alta, mostrando una serología de IgM posi-

Figura 1. Biopsia hepática. Coloración: Hematoxilina-eosina. En el lobulillo se observan varios focos de balonización (flecha azul) y moderado infiltrado inflamatorio plasmocitario y linfocitario (flecha negra).

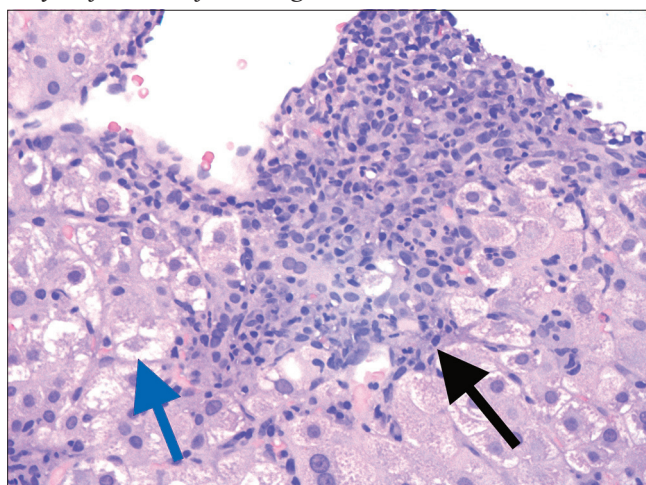


Figura 2. Biopsia hepática. Coloración: Hematoxilina-eosina. Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario lobulillar (flecha negra). Formación de pseudorosetas (flecha azul).

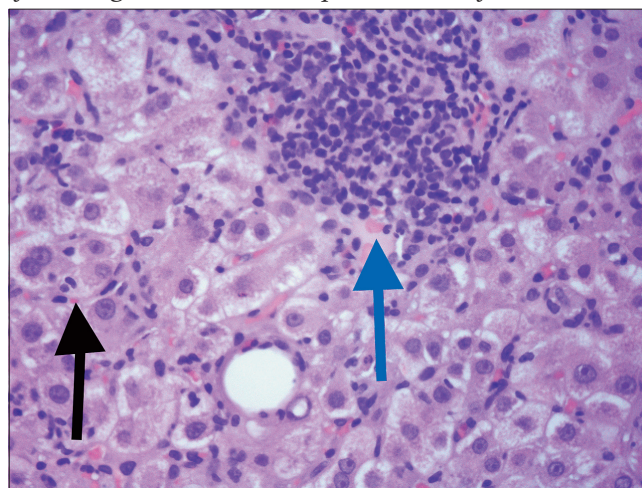


Tabla 1.

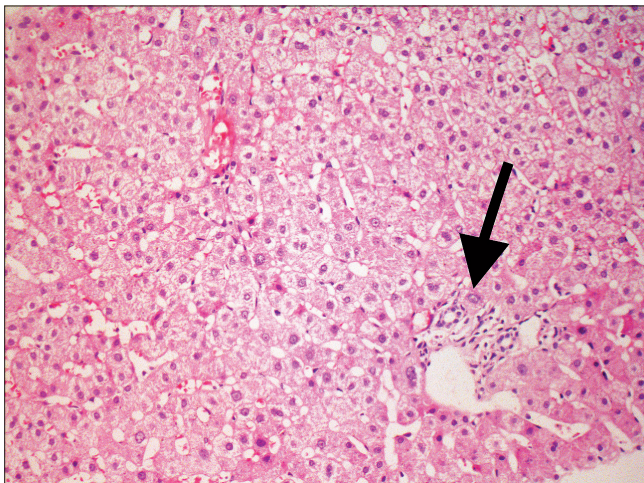
Admisión	3 semanas	12 semanas	6 meses
ALT 1935 U/I	ALT 47 U/I	ALT 40 U/I	ALT 42 U/I
AST 1265 U/I	AST 25 U/I	AST 34 U/I	AST 30 U/I
Bil T: 1,6 mg/dl (directa: 1 mg/dl)	Bil T: 1 mg/dl	Bil T: 1 mg/dl	Bil T: 0,8 mg/dl
GGT: 708 U/I	GGT: 60 U/I		GGT: 39 U/I
FAL 174 U/I	FAL 120 U/I	FAL 100 U/I	FAL 120 U/I
TP 74%	TP 84%		TP 80%
IgG 2200 mg/dl	IgG 1200 mg/dl		IgG 780 mg/dl
Gamaglobulinas 2,3 g/dl	Gamaglobulinas 1,3 g/dl		
ANA (+) 1/320		ANA (+) 1/160	ANA (-)
ASMA 1/80		ASMA (-)	ASMA (-)
VHB, VHA, VHC (-)			
VHE: pendiente	IgG VHE (-), IgM VHE (+)	IgG VHE (+), IgM VHE (-)	
	PCR VHE sangre/materia fecal (+)	PCR VHE sangre (-)	PCR VHE sangre (-)

tiva para el VHE y la IgG negativa. Sobre la base de estos resultados, se le solicitó la RT-PCR en sangre y heces, siendo el VHE positivo en ambas. En este contexto, el caso se reinterpretó como una hepatitis aguda secundaria al VHE, por lo que se decidió suspender de forma

progresiva la terapia inmunosupresora hasta su retirada completa y continuar con controles del hepatograma, la RT-PCR y la serología viral para el VHE.

Doce semanas después del inicio del cuadro, se repitió la serología viral del VHE: IgG VHE positiva, IgM VHE negativa, VHE en la RT-PCR negativo en sangre y heces, el ANA permaneció positivo con el mismo título y el ASMA negativo e IgG dentro de los límites normales. El paciente continuó con hepatograma normal durante la monitorización y 6 meses después de suspender la medicación, presentó enzimas hepáticas normales, IgG normal y los dos autoanticuerpos negativos. Luego de un año de seguimiento, se le realizó una nueva biopsia para descartar un diagnóstico incierto de hepatitis autoinmune. La histología del hígado fue normal y no se encontraron características patológicas (Figura 3).

Figura 3. Biopsia hepática. Coloración: Hematoxilina-eosina. Espacio porta sin hallazgos patológicos (flecha negra).



Discusión

La presentación clínica de la infección por el VHE es variable, abarca desde una forma subclínica hasta una hepatitis fulminante.¹⁻⁶ En los pacientes inmunocomprometidos, puede evolucionar a cronicidad y en las mujeres embarazadas, existe un mayor riesgo de insuficiencia hepática cuando la infección es causada por el genotipo 1.^{3,7-13} Clásicamente, se lo asoció a pacientes que viajaron a áreas endémicas como Asia o México, pero, actualmente, se sabe que el VHE genotipo 3 se encuentra en Argentina.¹⁴ Aunque nuestro país se considera un área de baja endemicidad, es posible que el VHE esté subdiagnosticado, por lo que debe descartarse en todos los pacientes que presenten una causa desconocida de he-

patitis aguda.^{15,17} En los últimos años, en nuestro país, se ha detectado un aumento en la seroprevalencia de los autoanticuerpos IgG contra el VHE, siendo de un 16,7% en los donantes de sangre y un 35% en los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), según el último informe de Munné *et al.* en 2014.¹⁸ En esta publicación, también se informa sobre casos agudos de hepatitis secundaria al VHE asociados con el consumo de productos porcinos.^{18,19} El aumento en la prevalencia del VHE en Argentina probablemente se asocie a la mejora en la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico, así como a una mayor información disponible sobre esta etiología que hace que el diagnóstico sea más probable y favorezca la realización de las pruebas estandarizadas para el VHE en los pacientes con una hepatitis aguda.^{20,22}

En publicaciones anteriores, se informó que los pacientes con hepatitis autoinmune tienen una mayor prevalencia del VHE.^{9,11,23} Esto ha llevado a la hipótesis de que la infección viral podría haber desencadenado y desarrollado una hepatitis autoinmune o que haya reacciones cruzadas en los pacientes con hepatitis autoinmune que causen una falsa reacción positiva de la serología del VHE. Por otro lado, también hay informes de casos de hepatitis aguda por el VHE que imitan la autoinmune.^{24,30} El reporte mencionado previamente consta de dos casos, en los cuales el diagnóstico de hepatitis autoinmune se realizó mediante un puntaje positivo del IA-HIG y en uno de estos pacientes, se inició un tratamiento inmunosupresor hasta que la serología del VHE fue positiva. Con este resultado, se detuvo el tratamiento con esteroides.^{24,25}

En el caso que describimos, el diagnóstico inicial de hepatitis autoinmune fue respaldado por una puntuación del IA-HIG simplificada de 7 puntos, basada en la presencia de autoanticuerpos séricos positivos, por niveles de IgG elevados y por hallazgos típicos en la biopsia hepática en ausencia de una infección por el virus de las hepatitis A, B o C.³¹ Se inició el tratamiento con esteroides y azatioprina. Unas semanas después, recibimos el resultado positivo del VHE IgM, seguido de la detección de ARN del VHE positivo por la RT-PCR en muestras de sangre y heces, reduciendo así la puntuación simplificada del IA-HIG a 5 puntos. Esto implicaba un diagnóstico menos probable de hepatitis autoinmune y favorecía el diagnóstico de hepatitis aguda por el VHE. Se decidió interrumpir el tratamiento inmunosupresor y se siguió al paciente con pruebas de laboratorio: enzimas hepáticas, anticuerpos autoinmunes contra la hepatitis, serología IgG e IgM VHE y ARN VHE por RT-PCR. En el seguimiento, las pruebas hepáticas se mantuvieron dentro del rango normal, los anticuerpos autoinmunes se volvieron negativos, hubo evidencia de seroconversión del VHE IgM a IgG

y la carga viral del VHE se negativizó. También realizamos una biopsia hepática, un año después de suspender el tratamiento inmunosupresor, que no informó signos de hepatitis autoinmune ni de fibrosis (METAVIR F0). La diferencia entre la fibrosis de las biopsias podría deberse a que, en la hepatitis aguda, se observaba un edema colágeno, por lo que en ese momento se interpretó como F1, o bien deberse a un error de muestreo. Después de analizar todos estos datos y de acuerdo con los hallazgos clínicos, serológicos e histológicos, se estableció que nuestro paciente era un caso de hepatitis aguda por el virus E que imitaba una autoinmune.

Conclusiones

La hepatitis por el virus E está subdiagnosticada, en parte debido a la falta de sospecha en los pacientes con casos agudos. La hepatitis aguda por el virus E puede presentarse con síntomas clínicos, hallazgos de laboratorio e histológicos que se asemejan a una HAI, lo que conduce a un error de diagnóstico si no hay una búsqueda rutinaria de la serología VHE o RT-PCR. El diagnóstico de HAI comprende un tratamiento crónico con medicamentos que pueden tener reacciones adversas o efectos secundarios en el paciente, por lo que debe iniciarse solo si es realmente necesario. En general, en los pacientes con hepatitis aguda, el VHE debe descartarse antes de afirmar la HAI. Esto permitirá establecer un diagnóstico adecuado y evitará un tratamiento erróneo e innecesario con medicación inmunosupresora.

Agradecimientos. Dr. Fernando Gruz, médico hepatólogo.
Dra. Gabriela Perli, médica anatomopatóloga.
Dr. Carlos Vigliano, médico anatomopatólogo.

Conflictos de intereses. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Soporte financiero. Los autores no recibieron soporte financiero alguno para la realización de este manuscrito.

Aviso de derechos de autor



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

Cite este artículo como: Garrido ML, Reyes Toso ML, Raffa S y col. Hepatitis aguda por virus E con características de autoinmunidad. Reporte de un caso. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021;51(2):217-22. <https://doi.org/10.52787/dtzy3014>

Referencias

- Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepat Med.* 2014;6:45-59.
- Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R, Zumla A, Ippolito G. Viral Hepatitis: Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):1045-62.
- Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, Dalton HR. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17086.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68(6):1256-71.
- Haffar S, Shalimar, Kaur RJ, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Bazerbachi F. Acute liver failure caused by hepatitis E virus genotype 3 and 4: A systematic review and pooled analysis. *Liver Int.* 2018;38(11):1965-73.
- Ramachandran J, Ramakrishna B, Eapen Eapen C, Abraham P, Zachariah UG, Jayram A, et al. Subacute hepatic failure due to hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(6):879-82.
- Fainboim H, González J, Fassio E, Martínez A, Otegui L, Eposito M, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepat.* 1999;6(1):53-7.
- Fantilli AC, Trinks J, Marciano S, Zárate F, Balderramo DC, Martínez Wassaf MG, et al. Unexpected high seroprevalence of hepatitis E virus in patients with alcohol-related cirrhosis. *PLoS One.* 2019;14(10):e0224404.
- Eder M, Strassl R, Beinhardt S, Stättermayer AF, Kozbial K, Lagler H, et al. High seroprevalence of anti-Hepatitis E antibodies in Austrian patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2019;39(4):640-5.
- Van Gerven NMF, Van Der Eijk AA, Pas SD, Zaaijer HL, De Boer YS, Witte BI, et al. Seroprevalence of Hepatitis E Virus in Autoimmune Hepatitis Patients in the Netherlands. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016;25(1):9-13.
- Le Cann P, Tong MJ, Werneke J, Coursaget P. Detection of antibodies to hepatitis E virus in patients with autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(4):387-9.
- Wedemeyer H, Rybczynska J, Pischke S, Krawczynski K. Immunopathogenesis of hepatitis E virus infection. *Semin Liver Dis.* 2013;33(1):71-8.
- Mateos-Lindemann ML, Diez-Aguilar M, Gonzalez Galdamez AL, Galán JC, Moreno A, Pérez-Gracia MT. Patients infected with HIV are at high-risk for Hepatitis E virus infection in Spain. *J Med Virol.* 2014;86(1):71-4.
- Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol.* 2016;22(31):7030-45.

15. Munné MS, Vladimírsky S, Otegui L, Brajterman L, Castro R, Soto S, *et al.* Caracterización molecular del virus de hepatitis E en tres casos de falla hepática fulminante en niños de Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2006;36(3):125-30.
16. Echevarría JM, González JE, Lewis-Ximenez LL, Lopes Dos Santos DR, Munné MS, Pinto MA, Pujol FH, Rodríguez-Lay LA. Hepatitis E Virus Infection in Latin America: A Review. *J Med Virol.* 2013;85(6):1037-45.
17. Gruz F, Cleres M, Loredó D, Fernández MG, Raffa S, Yantorno S, *et al.* Hepatitis E: ¿Un virus infrecuente o un agente infrecuentemente pensado? *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2013;43(2):143-5.
18. Munné MS, Altabert NR, Otegui MLO, Vladimírsky SN, Moreira R, Espul MP, *et al.* Updating the knowledge of hepatitis E: New variants and higher prevalence of anti-HEV in Argentina. *Ann Hepatol.* 2014;13(5):496-502.
19. Munné MS, Vladimírsky S, Otegui L, Castro R, Brajterman L, Soto S, *et al.* Identification of the first strain of swine Hepatitis E virus in South America and prevalence of anti-HEV antibodies in swine in Argentina. *J Med Virol.* 2006;78(12):1579-83.
20. Arce LP, Müller MF, Martínez A, Baiker A, Marranzino G, Agote F, Vizoso-Pinto MG. A Novel In-House Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Genotype 3 Hepatitis E Virus Reveals High Seroprevalence in Blood Donors in Northern Argentina. *Front Microbiol.* 2019;10:2481.
21. Al-Absi ES, Al-Sadeq DW, Younis MH, Yassine HM, Abdalla OM, Mesleh AG, *et al.* Performance evaluation of five commercial assays in assessing seroprevalence of HEV antibodies among blood donors. *J Med Microbiol.* 2018;67(9):1302-9.
22. Avellon A, Morago L, García-Galera MC, Munoz M, Echevarría JM. Comparative sensitivity of commercial tests for Hepatitis E genotype 3 virus antibody detection. *J Med Virol.* 2015;87(11):1934-9.
23. Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, Wiegand SB, Taubert R, Schlue J, *et al.* Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One.* 2014;9(1):e85330.
24. Nagasaki F, Ueno Y, Kanno N, Okamoto H, Shimosegawa T. A case of acute hepatitis with positive autoantibodies who actually had hepatitis E virus infection. *Hepatol Res.* 2005;32(2):134-7.
25. Nagasaki F, Ueno Y, Mano Y, Igarashi T, Yahagi K, Niitsuma H, *et al.* A patient with clinical features of acute hepatitis E viral infection and autoimmune hepatitis. *Tohoku J Exp Med.* 2005;206(2):173-9.
26. Calisti G, Irish DN, Ijaz S, Tedder RS, Moore K. Acute hepatitis E mimicking a flare of disease in a patient with chronic autoimmune hepatitis. *Annals of Hepatology.* 2017;16:160-3.
27. Patel I, Companioni RC, Bansal R, Vyas N, Catalano C, Aron J, Walfish A. Acute hepatitis E presenting with clinical feature of autoimmune hepatitis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016;6(6):33342.
28. Terziroli Beretta-Piccoli B, Ripellino P, Gobbi C, Cerny A, Baserga A, Di Bartolomeo C, *et al.* Autoimmune liver disease serology in acute hepatitis E virus infection. *J Autoimmun.* 2018;94:1-6.
29. Vieira CL, Baldaia C, Fatela N, Ramalho F, Cardoso C. Case of acute hepatitis E with concomitant signs of autoimmunity. *World J Hepatol.* 2013;5(3):152-5.
30. Minkoff NZ, Buzzi K, Williamson AK, Hagmann SHF. Case report: Acute hepatitis E in a pediatric traveler presenting with features of autoimmune hepatitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(1):155-8.
31. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004.

Paniculitis en pancreatitis aguda. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Rómulo Vargas,¹ Alan Ovalle Hernández,² Daniela Cáceres Escobar,³ Oscar Lucero Pantoja³

¹ Profesor de Medicina interna. Jefe de la unidad de Gastroenterología.

² Médico internista y gastroenterólogo. Profesor de la unidad de Gastroenterología.

³ Médica internista. Fellow de Gastroenterología.

⁴ Residente de Medicina interna.

Unidad de Gastroenterología. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):223-227

Recibido: 23/06/2020 / Aceptado: 10/05/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/ibbj3544>

Resumen

La paniculitis pancreática es una manifestación cutánea que se puede presentar como una complicación de la pancreatitis aguda. Se presenta el caso de un paciente que cursó una pancreatitis aguda inicialmente clasificada como leve, pero que, en el transcurso de la enfermedad, se asoció a la presencia de una exacerbación de dolor junto con lesiones en el dorso eritematosas, dolorosas y bien definidas. En el control tomográfico, se corroboró la presencia de la paniculitis y necrosis peripancreática, con gas periportal. El paciente cursó una descompensación clínica asociada a la sospecha del síndrome compartimental, por lo que se decidió realizar una laparotomía exploratoria. La presentación de paniculitis pancreática es una manifestación poco frecuente, por este motivo consideramos pertinente la descripción de este caso y su revisión en la literatura.

Palabras claves. Paniculitis pancreática, pancreatitis aguda, reporte de caso.

Panniculitis in Acute Pancreatitis. A Case Report and Literature Review

Summary

Pancreatic panniculitis is a cutaneous manifestation that can occur as a complication of acute pancreatitis. We present the case of a patient who had an acute pancreatitis initially classified as mild, but, during the course of the disease, was associated with the presence of an exacerbation of pain together with erythematous, painful and well-defined dorsal lesions. In the tomographic control, the presence of the panniculitis and peri-pancreatic necrosis with periportal gas was confirmed. The patient had a clinical decompensation associated with the suspicion of compartment syndrome. For this reason, it was decided to perform an exploratory laparotomy. The presentation of pancreatic panniculitis is an infrequent manifestation, thus we consider pertinent the description of this case and its review in the literature.

Keywords. Pancreatic panniculitis, acute pancreatitis, case report.

Introducción

La paniculitis pancreática es una forma poco frecuente de necrosis grasa subcutánea asociada con el proceso inflamatorio del parénquima pancreático. Se manifiesta hasta en el 2% de los casos de pancreatitis, especialmente en la pancreatitis severa.¹ Usualmente, se describe en asociación a enfermedades pancreáticas benignas, como la pancreatitis aguda o la crónica y, de forma menos común, con un carcinoma.² Hasta la fecha, hay un número

Correspondencia: Rómulo Vargas
Cra 7 No 40-62. Bogotá, Colombia
Correo electrónico: rdvargas@busi.org.co

limitado de publicaciones asociadas a esta manifestación, la mayoría de España, con series de no más de 7 casos.¹⁻³ En Colombia, no se ha reportado esta patología.

Aunque el mecanismo no está claro, se cree que está asociada a la necrosis tisular generada por los altos niveles en suero de enzimas pancreáticas como la lipasa, la amilasa y la tripsina.⁴

El tratamiento se basa en el control del proceso inflamatorio pancreático, por lo que el inicio de la antibióticoterapia no ha demostrado beneficio.⁵ En la mayoría de los casos, el pronóstico es benigno, aunque en pocas ocasiones se puede asociar a una patología neoplásica pancreática.⁶

Caso clínico

El paciente de 84 años, hipertenso en tratamiento con losartán y con dislipidemia mixta (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) sin manejo farmacológico, acudió al servicio de urgencias por un dolor de tres días en el epigastrio y en el hipocondrio derecho, irradiado a la región dorsal, asociado a náuseas y episodios eméticos. En el momento del ingreso, está álgico, taquicárdico, afebril, sin desaturación ni taquipnea. En el examen físico, está con ictericia en las escleras, dolor en la palpación en el hipocondrio derecho y sin signos de irritación peritoneal. Los paraclínicos del ingreso se presentan sin leucocitosis ni neutrofilia, el perfil hepático está alterado con un patrón colestásico y hay una elevación de la amilasa e hiperlactatemia (Tabla 1).

Se realizó un estudio ecográfico. Se observó evidencia de barro biliar en el cuello vesicular, la dilatación de la vía biliar intra y extrahepática, con un diámetro de colédoco de 12 mm y barro biliar en su interior. Adicionalmente, el páncreas estaba aumentado de tamaño con líquido peripancreático.

Se la consideró como una pancreatitis aguda de origen biliar por los criterios clínicos, serológicos e imagenológicos, moderadamente severa por la clasificación de Atlanta. Se descartó la causa farmacológica, asociada a una hipertrigliceridemia, una hipercalcemia o por el consumo crónico de alcohol. Se inició el tratamiento con líquidos endovenosos isotónicos a 5 ml/kg/h, durante las primeras 24 horas, junto con el manejo analgésico. Los paraclínicos de control mostraron un descenso de las bilirrubinas y adecuada depuración del lactato, por lo que se planteó la posibilidad de un cálculo biliar transitado. Presentó glucometrías fuera de rango, con HbA1c de 12%, por lo cual se inició el manejo con insulinas en el contexto de diabetes *mellitus* de *novo*. Se reinició el tratamiento vía oral dentro de las primeras 24 horas sin complicaciones.

Tabla 1. Paraclínicos del ingreso

Paraclínico	Resultado	Valor de referencia
Leucocitos	8,1 x 10 ³ cel/uL	4,5-10 x 10 ³ cel/uL
Hemoglobina	13,3 g/dL	13,5-18 g/dL
Hematocrito	39,8%	42-52%
Plaquetas	319,1 x 10 ³ cel/uL	150-450 cel/uL
Neutrófilos	7,6 x 10 ³ cel/uL	2,1-6,1 x 10 ³ cel/uL
Creatinina	0,9 mg/dL	0,72-1,18 mg/dL
Nitrógeno ureico	22,3 mg/dL	7-25 m/dL
Sodio	131 mmol/L	136-146 mmol/L
Potasio	4 mmol/L	3,5-5,1 mmol/L
Calcio sérico (corregido)	9,1 mg/dL	8,5 a 10,2 mg/dL
Proteína C reactiva	6,19 mg/dL	0-0,5 mg/dL
Amilasa	1215 u/L	22-80 u/L
Bilirrubina total	4 mg/dL	0,3-1 mg/dL
Bilirrubina directa	2,63 mg/dL	0-0,2 mg/dL
Bilirrubina indirecta	1,37 mg/dL	0-1,1 mg/dL
Fosfatasa alcalina	198 u/L	30-120 u/L
Aspartato aminotransferasa	657 u/L	0-50 u/L
Alanino aminotransferasa	458 u/L	0-50 u/L
Triglicéridos	160 mg/dL	10-150 mg/dL
Colesterol total	216 mg/dL	Menor a 200 mg/dL
Lactato sérico	3,01 mmol/L	0-1,3 mmol/L
pH arterial	7,446	7,35-7,45
PCO ₂ arterial	26,2 mmHg	35-45 mmHg
PO ₂ arterial	68,3 mmHg	80-100 mmHg
HCO ₃ arterial	17,6 mmol/L	22-26 mmol/L
Base exceso arterial	-4,3 mmol/L	-2 a 2 mmol/L

En el cuarto día de hospitalización, el paciente presentó la reaparición del dolor abdominal asociado a signos inflamatorios locales dados por un eritema bien delimitado a nivel de los flancos (Figura 1).

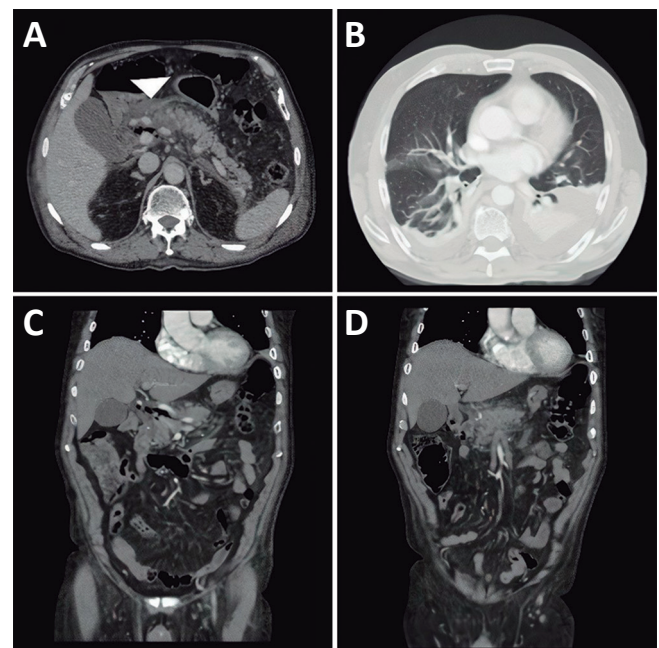
Figura 1. Paniculitis. Hay lesiones maculares eritematosas de bordes irregulares bien delimitadas, asociadas a un edema, con un diámetro aproximado de 35 cm en los flancos.



Se le solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) del abdomen contrastado, con el fin de descartar complicaciones asociadas a la pancreatitis, y se reportó un aumento en el tamaño de la cabeza y el cuello del páncreas, con hiperdensidad y estriación de la grasa mesentérica peripancreática, asociado a líquido y gas peripancreático y periportal. Las vías biliares intra y extrahepática tenían calibre y curso normales para su edad. Adicionalmente, presentaba un edema de los tejidos blandos de la región lumbar izquierda (Figura 2). Los hallazgos fueron compatibles con una pancreatitis aguda necrosante peripancreática con una colección necrótica aguda y una paniculitis.

El paciente presentó un deterioro clínico asociado a un dolor abdominal no modulado, oliguria y la elevación de los azoados que obligó a hacer el diagnóstico diferencial de hipoperfusión, en el escenario de una hipertensión intraabdominal. Se le solicitó la toma de presión intraabdominal, a través de una sonda vesical con un valor de 22 mmHg, por lo que se consideró posible una disfunción renal asociada al síndrome compartimental. Se le indicó el paso de la sonda nasogástrica y el inicio del tratamiento proquinético con metoclopramida sin mejoría, por lo que se decidió llevarlo a una laparotomía exploratoria que evidenció el engrosamiento del epiplón mayor en relación con unos focos de esteatonecrosis, presencia de focos de necrosis grasa en el retroperitoneo y páncreas con una colección de 30 cc que fue drenada. Se exploró la vesícula biliar y se encontraron paredes engrosadas, con barro bi-

Figura 2. Se observa, en la TAC de abdomen contrastado, el aumento del tamaño de la cabeza y el cuello del páncreas (punta de flecha), con el incremento en la densidad y estriación de la grasa mesentérica peripancreática (A y C). Hay líquido y escaso gas peripancreático adyacente a la cabeza y extendiéndose al hilio hepático (C). El proceso inflamatorio descrito rodea la vena porta y la arteria hepática propia que se encuentran permeables y sin pseudoaneurismas. Se reconoce un edema de los tejidos blandos de la región lumbar izquierda (flechas). Se observa un derrame pleural bilateral (B).

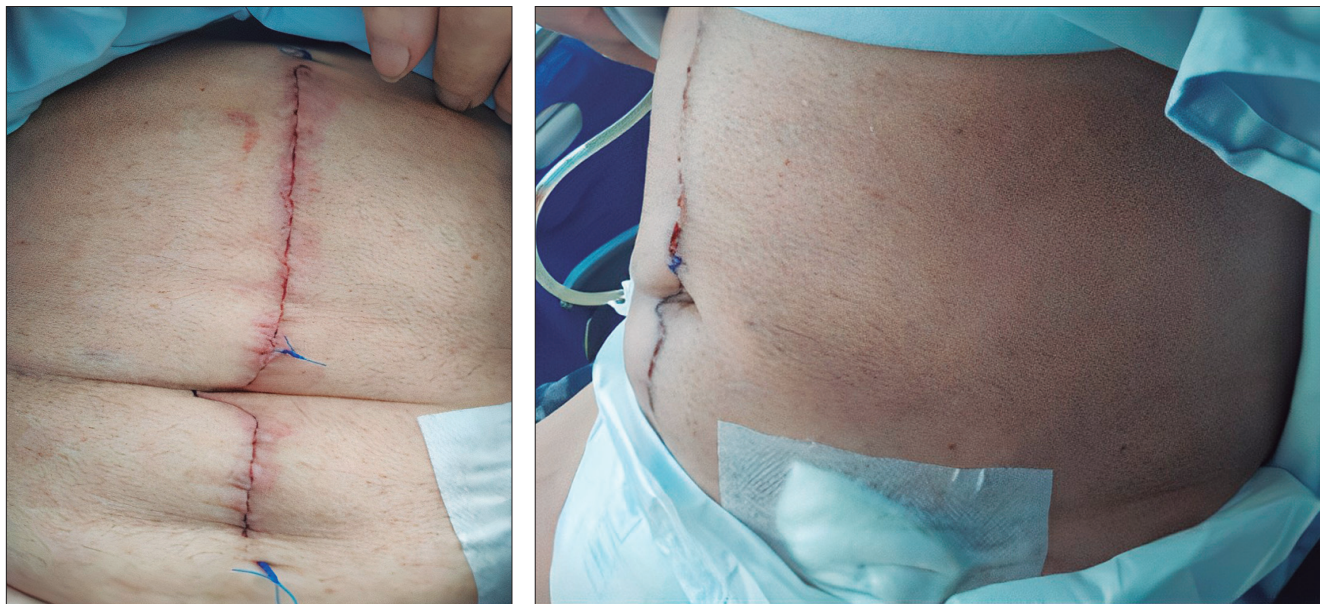


liar y cálculos, por lo que se le realizó una colecistectomía. No se evidenció una isquemia de las asas.

En los días siguientes al desbridamiento y lavado retroperitoneal bilateral, el paciente evolucionó de manera

satisfactoria con mejoría de los parámetros hemodinámicos, la resolución de la lesión renal y de los cambios inflamatorios locales. Se le dio egreso al décimo día posoperatorio (Figura 3).

Figura 3. Evolución de las lesiones en la piel al cuarto día posoperatorio.



Discusión

La paniculitis pancreática es una manifestación infrecuente de la pancreatitis. Se presenta en menos del 2% de los casos.¹ Constituye una forma de necrosis grasa subcutánea asociada a la enfermedad pancreática.³ Es más frecuente en los hombres, con una edad entre 40 y 60 años, y se ha observado una relación con el alcoholismo crónico. La primera descripción de esta entidad data de 1947, cuando el médico inglés Auger describió un paciente con lesiones típicas de paniculitis, a quien posteriormente se le diagnosticó un carcinoma de células acinares.⁴ No es una entidad exclusiva de la pancreatitis aguda, porque puede ocurrir durante la evolución de otras enfermedades pancreáticas primarias,⁵ y está, en la mayoría de las ocasiones, asociada con patologías pancreáticas benignas. En una menor proporción, se correlaciona con un carcinoma pancreático,⁶ un carcinoma neuroendocrino y un insulinooma. En una serie española de casos, la paniculitis pancreática fue la primera manifestación del adenocarcinoma de ampolla.⁷ Las lesiones vasculares peripancreáticas también deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial de la paniculitis pancreática.⁸ De manera esporádica, se la ha vinculado como una manifestación de rechazo postrasplante, principalmente en el trasplante simultáneo de páncreas y riñón.⁹

La patogénesis no se conoce con claridad, aunque se cree que está asociada a la necrosis tisular generada por los altos niveles en suero de las enzimas pancreáticas como la lipasa, la amilasa y la tripsina.

Se presenta clínicamente como lesiones eritematosas, dolorosas y bien delimitadas; en ocasiones, compromete la región abdominal, aunque también se puede manifestar como nódulos subcutáneos eritematosos en los miembros inferiores, predominantemente sobre las rodillas y los tobillos, que se pueden semejar a un eritema nudoso. Puede presentarse conjuntamente con las artralgias secundarias a la necrosis grasa intraósea,⁹ configurando el síndrome de PPP (pancreatitis, paniculitis y poliartritis), que es una complicación extremadamente rara y está asociada con un pobre pronóstico.¹⁰ La combinación de la necrosis grasa subcutánea, la poliartritis y la eosinofilia, en los pacientes con cáncer pancreático, es conocida como la triada de Schid e implica un mal pronóstico de sobrevivencia.¹¹

En ocasiones, la paniculitis progresa y puede llegar a ulcerarse, drenando contenido graso, con altos niveles de amilasa, lipasa y ácidos grasos. A nivel histológico, se puede observar la paniculitis lobular, sin vasculitis, con necrosis grasa y la presencia de adipocitos que pierden su núcleo y contienen depósitos granulares de calcio como resultado de la saponificación, llamados “adipocitos fantasmas”.¹²

Estos hallazgos son muy específicos, pero no son patognómicos, dado que otras patologías pueden generarlos, principalmente las infecciones por hongos que producen una alta carga de lipasa extracelular, como la aspergilosis subcutánea y la mucormicosis.¹² Los paraclínicos, en la paniculitis pancreática, pueden mostrar leucocitosis y el aumento de los reactantes de fase aguda. También, se ha descrito la eosinofilia y la reacción leucemoide.¹³

El tratamiento de la paniculitis se ocupa del control de la enfermedad de base.⁷ A medida que las lesiones mejoran, disminuye la inflamación pancreática. No se ha descrito el beneficio de iniciar la antibióticoterapia en esta patología.⁸ En el caso de la neoplasia, es probable la recurrencia del cuadro, la progresión y ulceración de las lesiones en la piel.⁸

Finalmente, el manejo quirúrgico no está recomendado dentro del tratamiento de la pancreatitis aguda salvo en algunas excepciones,¹⁴ dado a que está asociado a una mayor morbilidad y mortalidad. En nuestro caso, la presencia de la hipertensión intraabdominal (presión mayor a 12 mmHg), junto con los signos sugestivos del síndrome compartimental abdominal, que no mejoraron a pesar de las medidas de descompresión con sonda nasogástrica y los agentes proquinéticos, llevaron a considerar la realización de la laparotomía. No obstante, para la mayoría de las complicaciones asociadas a la pancreatitis aguda, se busca un manejo no invasivo y, en caso de requerirse, se prefiere un tratamiento escalonado (también llamado *step-up approach*), donde se consideran inicialmente medidas endoscópicas o percutáneas seguidas por un desbridamiento mediante métodos mínimamente invasivos.¹⁴

Conclusión

La paniculitis pancreática es una manifestación poco frecuente de la enfermedad pancreática y, en la mayoría de las ocasiones, se asocia a patologías benignas. En los casos de pancreatitis aguda, su hallazgo debe hacer sospechar sobre la presencia de complicaciones locales: colecciones agudas (peri) pancreáticas o colección necrótica aguda. Su manejo consiste en el abordaje de la enfermedad pancreática de base y estará reflejado en la resolución de los síntomas inflamatorios. Este hallazgo le permite al médico clínico sospechar las complicaciones asociadas a una pancreatitis severa que posibiliten realizar conductas tempranas y mejorar el desenlace.

Agradecimientos. Al servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario San Ignacio por su colaboración en la realización del artículo.

Sostén financiero. No se recibió el apoyo de becas u otros aportes económicos recibidos para la realización del estudio.

Aviso de derechos de autor



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

Cite este artículo como: Vargas R, Ovalle Hernández A, Cáceres Escobar D y col. Paniculitis en pancreatitis aguda. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(2):223-7. <https://doi.org/10.52787/ibbj3544>

Referencias

- Ballester Sánchez R, Bustos BU, Hernández Bel P, Torrijos Aguilar A, Miquel VA De. Paniculitis pancreática. Revisión de 7 casos. *Piel: formación continua e dermatología*. 2012;27(7):367-71.
- Segurado Rodríguez A, Guerra Tapia A, Jaén Olasolo P, Cueva Santos J. Paniculitis pancreática: estudio de 12 casos y valoración comparativa de sus caracteres epidemiológicos, clínicos, histopatológicos y terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr*. 1999;90:227-34.
- Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):325-61.
- Torres-Navarro I, Rojas-Ferrer N, Botella-Estrada R. Pancreatic panniculitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(10):812-3.
- Graham PM, Altman DA, Gildenberg SR. Panniculitis, pancreatitis, and polyarthritis: a rare clinical syndrome. *Cutis*. 2018;101(1):E34-7.
- Blauvelt H. A case of acute pancreatitis with subcutaneous fat necrosis. *Br J Surg*. 1946;34(134):207-8.
- Jo S, Song S. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis syndrome caused by pancreatic pseudocyst: A case report. *World J Clin Cases*. 2019;7(18):2808-14.
- Miulescu R, Vasile Balaban D, Sandru F, Jinga M. Cutaneous Manifestations in Pancreatic Diseases - A Review. *J Clin Med*. 2020;9(8):2611.
- Moro M, Moletta L, Blandamura S, Sperti C. Acinar cell carcinoma of the pancreas associated with subcutaneous panniculitis. *JOP*. 2011;12(3):292-6.
- Beveridge M, Pei S, Tsoukas MM. Pancreatic panniculitis in a pancreas-kidney transplant patient resolved after immunosuppression increase: Case report and review of literature. *JAAD Case Reports*. 2015;1(2):101-5.
- Requena L, Sitthinamsuwan P, Santonja C, Fernández-Figueras MT, Rodríguez-Peralto JL, Argenyi Z, et al. Cutaneous and mucosal mucormycosis mimicking pancreatic panniculitis and gouty panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):975-84.
- Evans AC, Singhi AD, Zeh HJ, Bahary N, Brand RE. An Unexpected Etiology of Pancreatic Panniculitis: A Case Report. *J Pancreat Cancer*. 2017;3(1):1-4.
- Fernández-Sartorio C, Combalia A, Ferrando J, Alsina M, Iranzo P, Estrach T, et al. Pancreatic panniculitis: A case series from a tertiary university hospital in Spain. *Australas J Dermatol*. 2018;59(4):e269-72.
- Navadgi S, Pandanaboyana S, Windsor JA. Surgery for Acute Pancreatitis. *Indian J Surg*. 2015;77(5):446-52.

Síndrome de Plummer-Vinson en un paciente con enfermedad celíaca. Reporte de un caso

Oscar Bedini,¹ Ariel Naves,² Patricia San Miguel,¹ José Brunetti¹

¹ Centro de Endoscopia Digestiva de Rosario (CEDIR). Rosario, Argentina.

² Instituto de Histopatología. Rosario, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(2):228-232

Recibido: 27/09/2020 / Aceptado: 27/04/2021 / Publicado online: 21/06/2021 / <https://doi.org/10.52787/tffk1053>

Resumen

El síndrome de Plummer-Vinson es una entidad poco frecuente, más común en mujeres de mediana edad. Existen escasos reportes de su asociación con la enfermedad celíaca. Ambas entidades pueden relacionarse con la anemia hipocrómica y el carcinoma esofágico. Se comunica el caso de una paciente femenina de 47 años, que desde los 6 años presentó cuadros frecuentes de anemia ferropénica, habiendo requerido transfusiones de sangre. Ocho meses antes de la consulta actual, al ingerir un comprimido, presentó un cuadro de ahogo por obstrucción. Desde entonces, ingirió solo alimentos blandos. Presentaba anemia ferropénica, con bajos niveles de ferritina. Una videodeglución, realizada tres meses antes, mostraba falta de relleno de 2 mm por 7 mm, que oblitera-

ba el 75% de la luz esofágica, y otra imagen similar, 2 cm por debajo de la primera, dispuesta en sentido contrario, que obliteraba la luz en un 50%. Se realizó una videoendoscopia alta, que mostró dos membranas que provocaban estenosis de la luz en la región cricofaríngea; estas fueron removidas. En el bulbo duodenal y segunda porción, se observó mucosa aplanada, compatible con enfermedad celíaca. Se realizaron biopsias y el diagnóstico anatomopatológico fue de alta compatibilidad con enfermedad celíaca, Marsh Oberhuber 3B. **Conclusión.** Esta observación demuestra que la enfermedad celíaca puede coexistir con el síndrome de Plummer-Vinson. Por lo tanto, debería ser investigada en el contexto de dicho síndrome, con el que comparte la relación con la anemia ferropénica y, teniendo en cuenta, además, la posibilidad de desarrollo de carcinoma esofágico en ambas entidades.

Palabras claves. Disfagia, Plummer-Vinson, enfermedad celíaca, carcinoma esofágico.

Plummer-Vinson Syndrome in Patients with Celiac Disease. A Case Report

Summary

Plummer-Vinson syndrome is infrequent and is more common in middle-aged women. There are few reports of its association with celiac disease. Both entities can be linked to

Correspondencia: Oscar Bedini
Bv. Oroño 1564. CEDIR. Rosario, Argentina
Correo electrónico: bedinioa@gmail.com

*hypochromic anemia and esophageal carcinoma. We report the case of a 47-year-old female patient who, since the age of six, presented frequent episodes of iron deficiency anaemia, having required blood transfusions Eight months before the doctor's appointment, when she swallowed a tablet, she presented a choking episode due to obstruction. Since then, she has been eating only soft foods. She had iron deficiency anemia, with low ferritin levels. A video swallow performed three months earlier showed a lack of fillong of 2 mm by 7 mm, which obliterated 75% of the esophageal lumen, and another similar image, 2 cm below the first one, arranged in the opposite direction, which obliterated the lumen by 50%. A video endoscopy was performed, which showed two membranes causing stenosis of the lumen in the cricopharyngeal region; they were removed. In the duodenal bulb and second portion, a flattened mucosa was observed, compatible with celiac disease. Biopsies were performed and the anatomopathological diagnosis was highly compatible with celiac disease, Marsh Oberhuber 3B. **Conclusion.** This observation demonstrates that celiac disease can coexist with Plummer Vinson syndrome. Therefore, it should be investigated in the context of this syndrome, with which it shares the relationship with iron deficiency anemia, and also taking into account the possibility of development of esophageal carcinoma in both entities.*

Keywords. *Dysphagia, Plummer Vinson, celiac disease, esophageal carcinoma.*

Abreviaturas

SPV: Síndrome de Plummer-Vinson.

EC: Enfermedad celíaca.

VCM: Volumen corpuscular medio.

Introducción

El síndrome de Plummer-Vinson (SPV) está integrado por una triada que consiste en: anemia microcítica hipocrómica, presencia de estructuras membranosas esofágicas en la región cricofaríngea y disfagia alta. Es más común en mujeres de mediana edad (40-65 años). Los datos epidemiológicos sobre la incidencia y prevalencia del síndrome de Plummer-Vinson no están claramente definidos, debido a su rareza. La literatura, en su mayor parte, se centra en los informes de casos aislados.^{1,2}

Se ha descrito, desde hace tiempo, que el SPV puede estar asociado con la enfermedad celíaca (EC).^{3,4} En esta presentación, se comunica un caso de esta asociación.

Caso clínico

Paciente femenina de 47 años que, desde los 6 años,

presentó cuadros frecuentes de anemia ferropénica, decaimiento general y astenia, habiendo requerido transfusiones de sangre. En cuatro oportunidades (12, 10, 9 y 8 años antes de la consulta actual), fue sometida a estudios endoscópicos digestivos altos, los que fueron informados a nivel duodenal como normales, sin realización de biopsias de la mucosa del duodeno. Ocho meses antes de la consulta, al ingerir un comprimido medicamentoso, presentó un cuadro de ahogo por obstrucción, con sensación de pánico, que motivó que su alimentación, desde ese momento, fuese solo a base de papillas y alimentos blandos. Concurrió a la consulta, adjuntando analíticas que indicaron la existencia de una anemia ferropénica, con bajos niveles de ferritina. También adjuntó imágenes de una videodeglución, realizada tres meses antes de la consulta actual, que evidenció una falta de relleno de 2 x 7 mm, con obliteración del 75% de la luz esofágica, y otra imagen similar, 2 cm por debajo de la primera, dispuesta en sentido contrario, que obliteraba la luz en un 50% (Figuras 1 y 2). Los exámenes de laboratorio mostraron: Hb: 7,0 g/dL, VCM 57.42fL, HCM 15.82pg, hierro sérico 21 ug/dl, transferrina (TIBC) 286, saturación de transferrina 7%, ferritina sérica 12 ng/ml, anisocitosis, hipocromía y microcitosis.

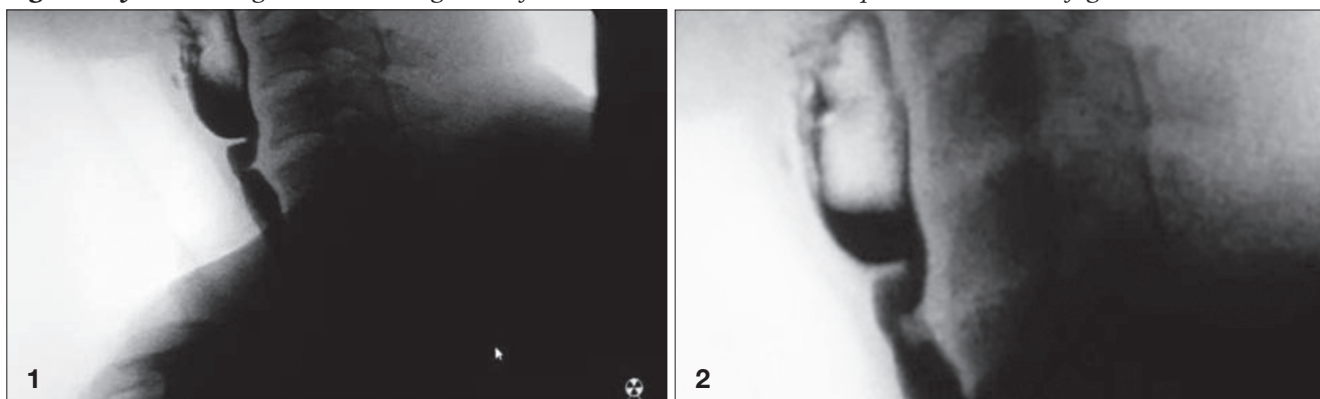
Ante este cuadro, se realizó una videoendoscopia digestiva alta. Al introducir el endoscopio bajo visión directa, se evidenciaron dos membranas que asentaban sobre la mucosa y provocaban estenosis de la luz en la región cricofaríngea (Figuras 3 y 4). Se produjo una disrupción de dichas membranas con el paso del endoscopio y se tomaron biopsias (Figuras 5 y 6). En el estudio histológico de estos fragmentos, se observó epitelio escamoso esofágico engrosado, sin atipias (Figura 7). El resto del esófago mostró mucosa de aspecto normal y en el estómago, no se identificaron lesiones mucosas.

En bulbo duodenal y segunda porción del duodeno, se observó mucosa aplanada, compatible con EC, y se tomaron biopsias. En el estudio histológico, se observó una alteración moderada a severa de las vellosidades y linfocitosis intraepitelial (Figura 8), que se interpretaron como cambios vinculables a EC de grado 3B en la clasificación de Marsh Oberhuber. Se investigó la presencia de anticuerpos anti-transglutaminasa IGA, anticuerpos antigliadina IGA, IGG; todos con resultado positivo.

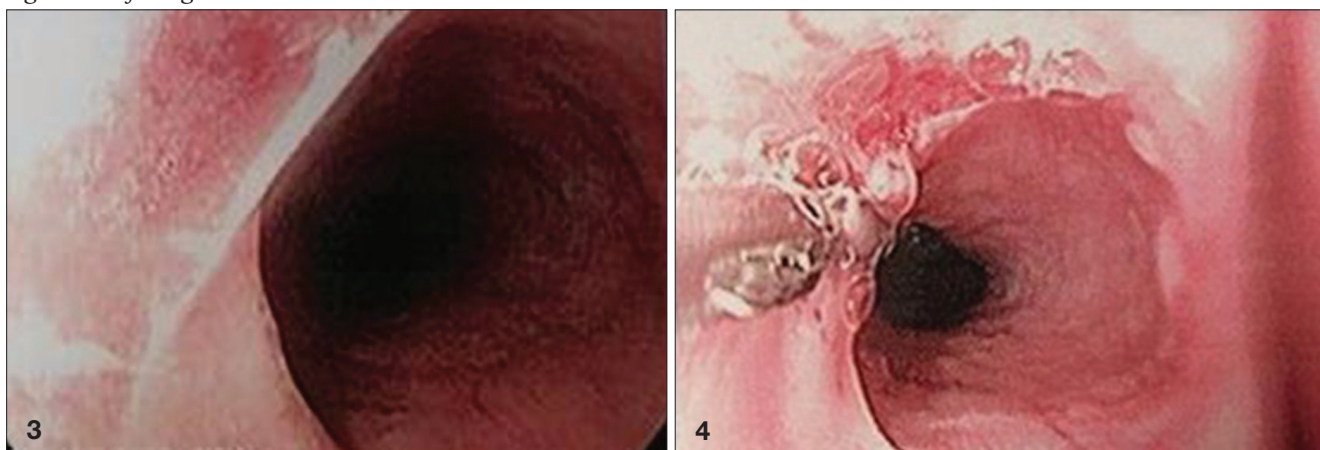
La disfagia mejoró luego de la videoendoscopia, con una deglución que la paciente evaluó como normal, tolerando alimentos sólidos.

La paciente inició dieta libre de gluten y no presentó complicaciones generales ni en la funcionalidad esofágica en un seguimiento de 22 meses, hasta la fecha.

Figuras 1 y 2. Videodeglución. Dos imágenes de falta de relleno, con obliteración parcial de la luz esofágica.



Figuras 3 y 4. Videoendoscopia alta. Se visualizan las membranas que provocan estenosis de la luz a nivel de la región cricofaríngea.



Figuras 5 y 6. Disrupción de membranas con el paso del endoscopio y toma de biopsias.

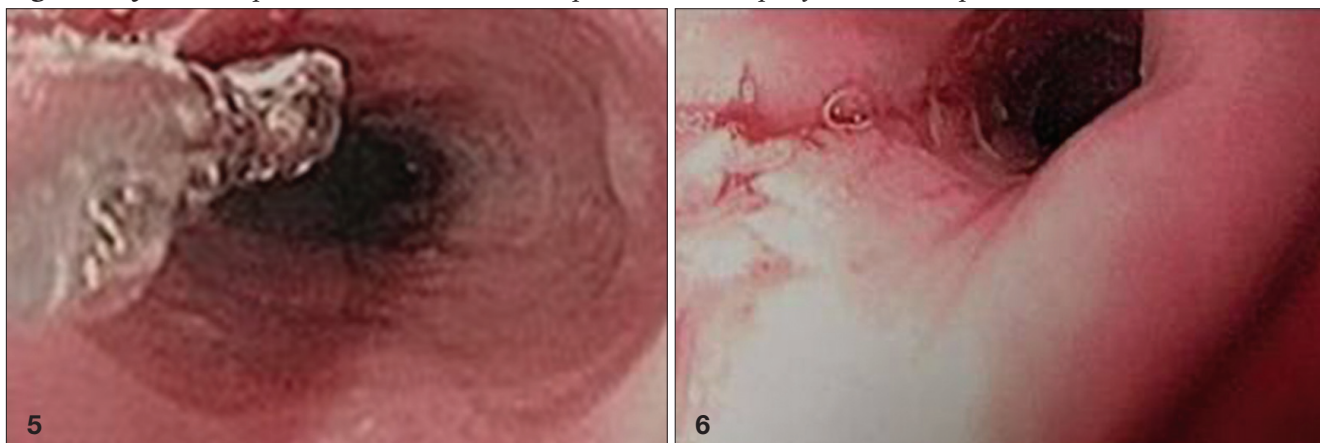


Figura 7. Biopsia de membrana de mucosa esofágica. Coloración H&E - 100x. Se observa epitelio escamoso esofágico engrosado, sin atipias.

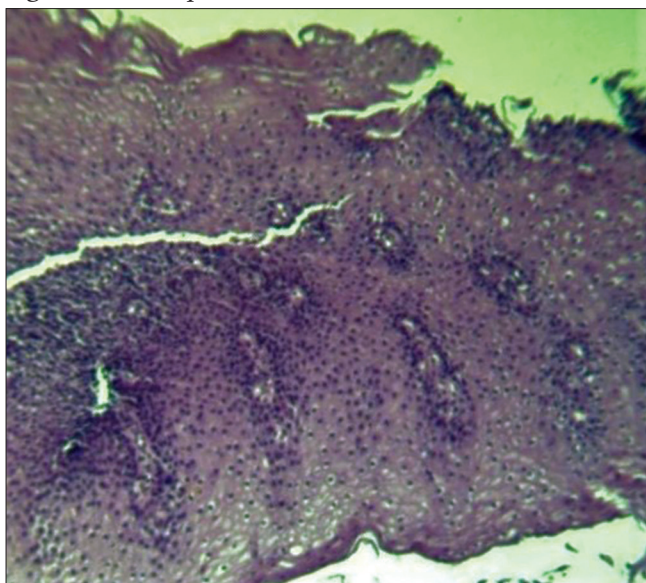
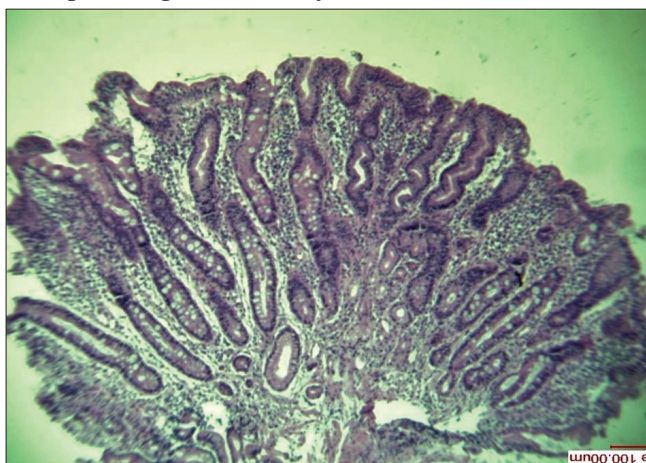


Figura 8. Biopsia de mucosa duodenal. Coloración H&E - 40x. Alteración moderada vellositaria y linfocitosis intraepitelial, grado 3B, clasificación de Marsh-Oberhuber.



Discusión

El SPV es una entidad infrecuente. Es importante reconocerlo, porque su presencia implica mayor riesgo de carcinoma escamoso de esófago.⁵ Su morbilidad está relacionada con la anemia ferropénica y con frecuencia es necesario realizar a los pacientes dilataciones esofágicas repetidas. La etiopatogenia del SPV es desconocida. Se ha postulado que estaría asociado a deficiencia nutricional de hierro crónica,⁶ y la mejora nutricional de la población, en los últimos decenios, explicaría la disminución en la incidencia de esta afección.⁷ Otros posibles factores

son la malnutrición, la predisposición genética y los procesos autoinmunes.⁶

La relación de la disfagia con la deficiencia de hierro está ampliamente documentada y, en ese sentido, se postula que la ferropenia produciría cambios miasténicos de las fibras musculares que llevarían a alteraciones de la deglución y motilidad esofágica disminuida, probablemente debido a la baja actividad del óxido nítrico sintetasa neuronal o a alteraciones de la función mitocondrial y daño del DNA.⁷ La deficiencia de hierro también generaría cambios en la regeneración celular, con adelgazamiento de la mucosa. El peristaltismo esofágico alterado llevaría a la formación de pliegues y membranas, ubicados predominantemente en la pared anterior del tercio superior del esófago.⁸ En la manometría esofágica, se ha demostrado que la zona de máxima presión está disminuida a nivel cricofaríngeo y, además, ha revelado la existencia de ondas de contracción de baja amplitud y presión durante deglución alta a nivel del cuerpo esofágico. En pacientes con anemia ferropénica, se ha documentado una alteración del tránsito faríngeo y esofágico, con contracciones esofágicas disminuidas que producirían disfagia, la que mejora al reponer el hierro.⁹ En África, continente con áreas endémicas de deficiencia en el aporte de hierro, el SPV casi no se ha presentado, por lo que puede haber otros micronutrientes y/o factores ambientales en juego,¹⁰ o causas relacionadas con alteraciones genéticas y/o inmunológicas.

En nuestra paciente, probablemente en el contexto de un cuadro de EC no diagnosticado desde la infancia, consideramos que la existencia de anemia ferropénica crónica puede haber originado la formación de las membranas esofágicas, que determinaron, en los últimos años, la aparición de disfagia para sólidos.

Hay pocos casos reportados en la literatura de pacientes con coexistencia de SPV y EC, si bien ambas entidades se encuentran asociadas con la deficiencia de hierro y la anemia.^{3,11} Cabe entonces plantear que, frente a pacientes con SPV, debería investigarse la posibilidad de EC como causa de la anemia ferropénica.¹²

Se halla ampliamente reconocido en la literatura que en la EC existe una mayor incidencia de lesiones malignas, las que se presentan sobre todo en el tracto gastrointestinal. Entre estas lesiones, se incluye un aumento en el riesgo de carcinoma de esófago; se ha reportado en la literatura que existe un riesgo relativo de 3,5 (95% CI 2,1-5,8) para carcinoma de esófago en celíacos.¹³ El carcinoma esofágico se asocia asimismo al SPV. Por consiguiente, entre las lesiones malignas que pueden desarrollarse en el contexto de la SPV y EC, debe incluirse la posibilidad de carcinoma escamoso de esófago poscricicoideo.¹⁴

Conclusión

La asociación de EC con SPV debería ser considerada cuando se evalúa a un paciente que presenta el SPV, tanto como posible causa subyacente de anemia, como ante la posibilidad de desarrollo de lesión maligna esofágica.

Propiedad Intelectual. Los Dres. Bedini, San Miguel y Brunetti han participado en el estudio clínico, de imágenes y videoendoscópico y en la elaboración del manuscrito. El Dr. Naves ha participado en el estudio anatomopatológico y también en la elaboración del manuscrito.

Conflictos de interés. No hay conflictos de interés personal ni profesional a declarar.

Aviso de derechos de autor



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

Cite este artículo como: Bedini O, Naves A, San Miguel P y col. Síndrome de Plummer-Vinson en un paciente con enfermedad celíaca. Reporte de un caso. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(2):228-32. <https://doi.org/10.52787/tffk1053>

Referencias

1. Bedini MP, Butti AL, Cuoto JH, Gorordo IR, Martínez ME, Pérez AS, Trakál E, Zárate FE, Trakál JJ. Síndrome de Plummer-Vinson. Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018;48(2):73-8.
2. Satvinder SB, Thilagaraj LK. Plummer Vinson Syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2018;69(2):122-3.
3. Dickey W, McConnell B. Celiac disease presenting as the Pater-son-Brown Kelly (Plummer-Vinson) syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):527-9.
4. Chaudhary N, Levey, J. A Case of Plummer-Vinson Syndrome and Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(Suppl 1):S999-S1000.
5. Hoffmann RM, Jaffe PE: Plummer-Vinson syndrome. A case report and literature review. *Arch Intern Med*. 1995;155:2008-11.
6. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:36.
7. Chen TS, Chen PS. Rise and fall of the Plummer-Vinson syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 1994;9:654-8.
8. Prá D, Rech Franke SI, Pegas Henriques JA, Fenech M. A possible link between iron deficiency and gastrointestinal carcinogenesis. *Nutr Cancer*. 2009;61(4):415-26.
9. Miranda AL, Dantas RO. Esophageal contractions and oropharyngeal and esophageal transits in patients with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1000-4.
10. Rincón RA, Hani A, Alvarado J. Síndrome de Plummer-Vinson. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2004;19:288-90.
11. Mnif L, Amouri A, Tahri N. Celiac disease presenting as Plummer-Vinson syndrome. *Tunis Med*. 2010;88(11):858.
12. Hefaiiedh R, Boutreaa Y, Ouakaa-Kchaou A, Kochlef A, Elloumi H, Gargouri D, Kharrat J, Ghorbel A. Plummer Vinson syndrome association with coeliac disease. *Arab J Gastroenterol*. 2013;14(4):183-5.
13. Van Gils T, Nijeboer P, Overbeek LI, Hauptmann M, Castelijns DA, Bouma G, Mulder CJ, Van Leeuwen FE, De Jong D. Risks for lymphoma and gastrointestinal carcinoma in patients with newly diagnosed adult-onset celiac disease: Consequences for follow-up: Celiac disease, lymphoma and GI carcinoma. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(10):1485-95.
14. Jessner W, Vogelsang H, Püspök A, Ferenci P, Gangl A, Novacek G, Bodisch A, Wenzl E. Plummer-Vinson syndrome associated with celiac disease and complicated by postcricoid carcinoma and carcinoma of the tongue. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1208-9.

Solución del caso. Complicación posretrasplante hepático

Viene de la página 163

El trasplante hepático se ha convertido en la mejor opción de tratamiento para la cirrosis, la falla hepática aguda y algunos tumores. Las principales complicaciones que se presentan son las alteraciones vasculares y de la vía biliar en el injerto hepático, la recaída de la enfermedad de base, la insuficiencia renal y las infecciones oportunistas.^{1,2} La principal herramienta diagnóstica es la ecografía doppler. En caso de dudas, estas manifestaciones se pueden confirmar con la TCMD, la RM o los estudios de radiología intervencionista.^{1,2}

Las complicaciones de las estructuras venosas son poco frecuentes, pero de gran importancia ya que pueden llevar a la pérdida del injerto, retrasplante y muerte. La trombosis y la estenosis de la porta se dan en menos del 2% de los pacientes. Se manifiestan por dolor abdominal, congestión intestinal venosa, ascitis, hemorragia variceal y alteraciones bioquímicas hepáticas.

La estenosis de la vena porta es una complicación infrecuente que ocurre en la anastomosis. Sus factores de riesgo son la disparidad del tamaño de los vasos, la excesiva longitud del vaso y una deficiente técnica quirúrgica. Si no se trata puede desarrollarse una trombosis.^{2,4}

Los criterios doppler deben incluir *aliasing* anastomótico y posanastomótico en doppler color con relación de velocidades anastomótica/preanastomótica > 3:133 en el doppler espectral, y velocidad máxima portal (V_p) muy alta (> 125) sin reducción a lo largo del estudio. El valor de V_p > 125 cm/s está descrito como muy sensible y específico para diagnosticar estenosis portal; sin embargo, en la primera ecografía doppler tiene que ser interpretado con precaución, ya que no es excepcional encontrar velocidades más altas que luego se normalizan.^{2,5}

En la ecografía doppler del presente caso, se visualiza la vena porta permeable asociada a una disminución abrupta del calibre de su luz a nivel del hilio hepático, con el aumento de la velocidad de 200 cm/s (Figuras 1 y 2). En las imágenes de la TCMD del abdomen y pelvis, se observa un estrechamiento de la luz de la vena porta al nivel del hilio hepático, presentando un diámetro de 6 mm, previo a esta de 20 mm y posterior (nivel hepático antes de su bifurcación) de 15 mm (Figura 3), asociado a un

defecto de relleno y aumento del calibre de la vena mesentérica superior (Figura 4). Por sospecha de peritonitis secundaria a la perforación duodenal, se realiza una laparotomía exploradora. Se toma una biopsia hepática que evidencia una necrosis isquémica. En el posoperatorio, el paciente evoluciona con un deterioro del sensorio. Se realiza una punción lumbar que evidencia hiperproteinoorraquia y tomografía de cerebro con lesiones hipodensas y edema, lo cual se interpreta como una hipoxia cerebral. Evoluciona con un paro cardiorrespiratorio y óbito.

Aviso de derechos de autor



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

Cite este artículo como: Bello M, Larrañaga N, Espil G y col. Complicación posretrasplante hepático. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021;51(2):163, 233. <https://doi.org/10.52787/frcx4140>

Referencias

1. Santos Ó, Marín J, Muñoz O, Mena Á, Guzmán C, Hoyos S, et al. Trasplante hepático en adultos: Estado del arte. *Rev Col Gastroenterol.* 2012;27(1):21-31.
2. Fontanilla Echeveste T, Villacastín Ruiz E, Álvarez Guisasaola V, Duca AM, Actualización de trasplante hepático. Complicaciones vasculares y biliares. *Radiología.* 2018;60(6):521-33.
3. Arruda Pécora RA, Fernandes Canedo B, Andraus W, Bronze de Martino R, Rocha Santos V, Macedo Arantes R, Pugliese V, Carneiro D'Albuquerque LA. Portal vein thrombosis in liver transplantation. *ABCD, arq bras cir dig.* 2012;25(4):273-78.
4. Settmacher U, Nüssler NC, Glanemann M, Haase R, Heise M, Bechstein WO, Neuhaus P. Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 2000;14:235-41.
5. Schneider N, Scanga A, Stokes L, Perri R. Portal vein stenosis: a rare yet clinically important cause of delayed-onset ascites after adult deceased donor liver transplantation: two case reports. *Transplant Proc.* 2011;43(10):3829-34.

Solución del caso. Hallazgo incidental postrauma abdominal

Viene de la página 164

Se consideró como un diagnóstico diferencial el carcinoma hepatocelular, teniendo en cuenta los niveles elevados de la AFP. En cuanto al grupo etario de este tumor, se presenta principalmente en los niños entre los 12 y 14 años de edad y, de forma menos frecuente, en los menores de 5 años. Se lo descartó en nuestro caso porque, adicionalmente, se tuvo en cuenta que no existía una condición hepática preexistente para sospechar este diagnóstico.

Desde el punto de vista imagenológico, se sospechó también un sarcoma embrionario indiferenciado, ya que este tumor se observa en la TCMD como una gran masa hipodensa con respecto al resto del parénquima hepático, que puede o no presentar calcificaciones y tabiques en su interior y ávido realce tras la administración de contraste debido al estroma mixoide que presenta. Para este caso, se descartó ya que en estos tumores típicamente la AFP y las pruebas de función hepática permanecen normales, de forma contraria a nuestro caso.

Epidemiológicamente, se consideró como diagnóstico el hamartoma mesenquimal, dado que es más común en la población pediátrica menor a los 3 años como en nuestro caso y de forma imagenológica se presenta como una gran masa abdominal, predominantemente quística con algunos tabiques internos, asociada de forma clásica a niveles normales de AFP. Sin embargo, estos hallazgos van en contra a la presentación del caso descrito.

El diagnóstico radiológico fue de hepatoblastoma (HBP) *pretext* II, con metástasis pulmonares. La conducta elegida fue tratamiento con quimioterapia (doxorrubicina/cisplatino), según el protocolo SIOPEL 4. Actualmente, se encuentra en seguimiento clínico e imagenológico, con una marcada reducción del tamaño de la lesión.

El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno más frecuente en la edad pediátrica. Afecta sobre todo a los niños menores de 3 años, de forma predominante en el sexo masculino.

Hepatoblastoma en edad pediátrica

En Argentina, hasta el año 2016, el HBP representó el 1,4% del total de los cánceres pediátricos, con una supervivencia a 5 años de un 57%.¹

En cuanto a la etiología, es aún desconocida. La edad de aparición sugiere la presencia de un componente genético. Se han descrito factores de riesgo y condiciones asociadas tales como: la prematuridad, el bajo peso al nacer, el síndrome de Aicardi, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, la poliposis adenomatosa familiar, entre otros.²

Se presenta como una masa sólida que compromete algunos de los dos lóbulos hepáticos. Puede ser asintomática o manifestarse como un dolor abdominal inespecífico y, con menor frecuencia, pérdida de peso, hiporexia e ictericia. La enfermedad metastásica con mayor frecuencia afecta los pulmones, los huesos, el cerebro, los ganglios linfáticos y los ovarios.³

La AFP es el marcador de laboratorio más útil para el HPB. En el 90% de los casos, se la detecta en altos niveles, los cuales a su vez sirven como marcador para monitorizar la respuesta al tratamiento y detectar su recurrencia. En otras ocasiones, se aumenta la secreción de gonadotropina coriónica humana β .³

En el diagnóstico por imagen, el HPB aparece como un tumor bien circunscripto, puede ser lobulado y con tabiques en su interior.

La TCMD es el *gold standard* diagnóstico, donde se evidencia una masa circunscrita hipodensa en relación con el parénquima hepático, con la presencia de calcio en más del 50% de los casos, que muestra una captación lenta del contraste endovenoso en la fase temprana y homogeniza en tiempos tardíos.³⁻⁵

En cuanto al tratamiento, la resección quirúrgica constituye un factor fundamental, ya que a su vez determina el pronóstico de la enfermedad. Hasta un 60% de los HPB es irreseccable en el momento del diagnóstico. No obstante, con el uso de la quimioterapia neoadyuvante, hasta el 85% se vuelve reseccable. Para los casos que se consideran irreseccables, existe la opción del trasplante hepático. Las lesiones metastásicas al pulmón no representan una contraindicación absoluta para el trasplante hepático, ya que son sensibles al tratamiento con quimioterapia.³

Sostén financiero. No posee.

Aviso de derechos de autor

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

Cite este artículo como: Rodríguez De La Hoz DM, Mendoza Álvarez M, Orozco ME y col. Hallazgo incidental postrauma abdominal. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(2):164, 234-5. <https://doi.org/10.52787/xoro6319>

Referencias

1. Moreno F, Chaplin MA. Registro oncopediátrico hospitalario argentino. 6ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2018.
2. DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four year of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *The Journal of Pediatrics*. 1998;132:398-400.
3. Chung EM, Lattin GE Jr, Cube R, Lewis RB, Marichal-Hernández C, Shawhan R, Conran RM. From the Archives of the AFIP: Pediatric Liver Masses: Radiologic-Pathologic Correlation Part 2. Malignant Tumors. *RadioGraphics*. 2011;31(2):483-507.
4. Shamir SB, Kurian J, Kogan-Liberman D, Taragin BH. Hepatic imaging in neonates and young infants: State of the Art. *Radiology*. 2017;285(3):763-77.
5. García Ortega AA, Paredes Martínez ML, Fernández Hernández C, Serrano García C, Doménech Abellán E, Gilabert Úbeda A. Masas hepáticas sólidas en la infancia. *Seram*. 2014;S-0485:1-40.