

# AOTTA

## GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 51 N°3 año 2021  
ISSN: 2469-1119

### SECCIÓN EVIDENCIAS

**242** ¿Cómo utilizamos los puntajes de riesgo?  
*Luciano Oscar Lucas*

### EDITORIALES

**248** El consenso latinoamericano de los trastornos de motilidad esofágica y la nueva clasificación de Chicago 4.00  
*Marcelo F Vela*

**252** Buenas prácticas endoscópicas surgidas de la actividad conjunta SAGE-ENDIBA 2019 y los indicadores de calidad en endoscopia de ASGE  
*Oscar Miguel Oreste Laudanno*

### MICROBIOMA INTESTINAL EN GASTROENTEROLOGÍA

#### EDITORIAL

**255** Avances, descubrimientos y potencial del microbioma intestinal en gastroenterología  
*Elena F Verdú*

#### REVISIONES

**259** Reacciones adversas a los alimentos: ¿Cuál es el papel de los microorganismos?  
*Alberto Caminero*

**271** Probióticos en Síndrome de Intestino Irritable: ¿Están listos para la práctica clínica?  
*Miguel Ángel Valdovinos-Díaz*

### IMAGEN DEL NÚMERO

**279** Masa epigástrica como causa de dolor abdominal crónico en pediatría  
*Paula Andrea Romero Muñoz, Mónica Paola Gutiérrez Gaitán, Brianna Lorena Aguirre Borrero, Javier Yesid Pinzón-Salamanca, José Miguel Suescun Vargas, Juan Carlos Morales*

### MANUSCRITOS ORIGINALES

**280** Tratamiento del síndrome de intestino irritable por gastroenterólogos: resultados de un estudio de corte transversal a partir de una encuesta elaborada por expertos  
*Luis Soifer, José Tawil, Alejandro Rey, Laura Solé, Silvia Bernstein*

**292** Factores asociados al hígado graso en una población pediátrica  
*María Cristina Arregui, Andrea Besga, Teresita González, Cecilia Zubiri, Verónica Garrido, Julieta Hernández, María Victoria Fasano*

**300** Pancreatitis autoinmune. Serie de casos y actualización bibliográfica  
*Analia Verónica Pasqua, Juan Carlos Spina, Eduardo Mullen*

**314** Elastografía hepática transitoria en la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes después de un trasplante de hígado  
*Larisse Longo, Henrique Mariano Pereira Matheus, Deivid Cruz dos Santos, Matheus Trucollo Michalczuk, Carlos Thadeu Schmidt Cerski, Mário Reis Álvares-da-Silva*

**321** Secreción de quimiocina CCL16 en plasma y expresión en el tejido hepático en pacientes con hepatitis autoinmune: un estudio piloto  
*Adriana Fabiola Romano-Munive, Carlos Moctezuma-Velázquez, Daniel Keil-Ríos, Sara Sixtos-Alonso, Rodolfo Isidro Que-Rodríguez, David Kershenobich-Stalnikowitz*

### CASOS CLÍNICOS

**327** Disección endoscópica con técnica de bolsillo submucoso. ¿Puede reemplazar a la disección convencional?  
*Martín Yantorno, Gustavo Javier Correa, Sebastián Esteves, Florencia Giraud, Agustina Redondo, Emiliana Rocío Martínez, Pablo Cura, Augusto Villaverde, Fernando Baldoni, Francisco Tufare*

**333** Hepaticogastrotomía guiada por ecoendoscopia en pacientes con estenosis biliares malignas proximales. Serie de casos  
*Diego Miconi, Leandro N Manzotti, Rafael López Fagalde, Gonzalo Ramacciotti, Leandro Amieva, Arturo Barbero, Martín Dolan, Nicolás Ruiz, Victoria Sayanes, Diego Naiderman, Gastón Jury*

**341** Resección endoscópica de hamartoma gigante de glándulas de Brunner. Reporte de un caso  
*Karina Yonamine, Cecilia Curvale, Raul Matanó, Alejandro Hensel, María Fernanda Yankowycz*

**347** Fascioliasis: una causa infrecuente de obstrucción de vía biliar. Reporte de un caso  
*Amada Belén Geldres Molina, Juan Luis Romero García, Laura Isabel García Honores, Christian Eduardo Alcántara Figueroa*

**353** Vólculo de ciego con lesión de colon ascendente: reporte de un caso y alternativas de tratamiento  
*Germán Brito Sosa, Ana María Iraizoz Barrios*

**358** Úlcera gigante gástrica como forma de presentación del linfoma gástrico primario. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía  
*Guillermo Rubén Fernández, Matías Zanetti, Mariano Rubén Argüello, Liria Salomé Martínez Rejtman, Marisa Francisco, Jorge Gomila, Paula Valdemoros*



**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



**Rodolfo Pizarro**

Hospital Italiano de Buenos Aires. Master en Efectividad Clínica, 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>.



**COORDINADOR**

**REVISOR IMÁGENES DEL NÚMERO**

**Manuel Alejandro Mahler**

Servicio de Gastroenterología Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

**SECRETARIA**

Tamara Alvarez Worobey

**PRODUCCIÓN Y EDICIÓN**

Raúl Groizard

**DISEÑO Y ARMADO DIGITAL**

Alejandro Javier Sfich

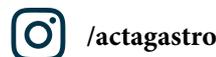
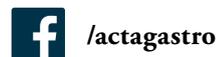
**CORRECTORES**

María Nochteff Avendaño / Esperanza Janeiro

**PUBLICIDAD**

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

**SEGUINOS EN NUESTRAS REDES SOCIALES**





**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 2019-2021**

**PRESIDENTE**  
Susana Kohen

**1º VICEPRESIDENTE**  
Adriana Raggio

**2º VICEPRESIDENTE**  
Andrés Taullard

**SECRETARIA**  
Viviana Nachmann

**TESORERO**  
Inés María Trucco

**SECRETARIA DE ACTAS**  
Yéssica Pontet

**ENCARGADO DE ASUNTOS  
INTERNACIONALES**  
Carolina Olano

**ENCARGADO DE  
PROGRAMACIÓN NACIONAL**  
Virginia López

**VOCALES**  
Claudia Méndez  
Ximena Rodríguez

**Suplentes preferenciales**  
María Di Pace  
Juan José Arnejo  
Pabla Ortega

**COMISIÓN FISCAL**  
Miembros titulares  
Cristina Dacoll  
Beatriz Iade  
Elena Trucco  
Suplentes  
Andrea Maucione  
Patricia Gaggero  
Ana Pose

**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 Milioto	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.



<b>SECCIÓN EVIDENCIAS</b>	<b>¿Cómo utilizamos los puntajes de riesgo?</b> <i>Luciano Oscar Lucas</i>	<b>242</b>
<hr/>		
<b>EDITORIALES</b>	<b>El consenso latinoamericano de los trastornos de motilidad esofágica y la nueva clasificación de Chicago 4.00</b> <i>Marcelo F Vela</i>	<b>248</b>
<hr/>		
	<b>Buenas prácticas endoscópicas surgidas de la actividad conjunta SAGE-ENDIBA 2019 y los indicadores de calidad en endoscopia de ASGE</b> <i>Oscar Miguel Oreste Laudanno</i>	<b>252</b>
<hr/>		
<b>MICROBIOMA INTESTINAL EN GASTROENTEROLOGÍA</b>		
<b>EDITORIAL</b>	<b>Avances, descubrimientos y potencial del microbioma intestinal en gastroenterología</b> <i>Elena F Verdu</i>	<b>255</b>
<hr/>		
<b>REVISIONES</b>	<b>Reacciones adversas a los alimentos: ¿Cuál es el papel de los microorganismos?</b> <i>Alberto Caminero</i>	<b>259</b>
<hr/>		
	<b>Probióticos en Síndrome de Intestino Irritable: ¿Están listos para la práctica clínica?</b> <i>Miguel Ángel Valdovinos-Díaz</i>	<b>271</b>
<hr/>		
<b>IMÁGEN DEL NÚMERO</b>	<b>Masa epigástrica como causa de dolor abdominal crónico en pediatría</b> <i>Paula Andrea Romero Muñoz, Mónica Paola Gutiérrez Gaitán, Brianna Lorena Aguirre Borrero, Javier Yesid Pinzón-Salamanca, José Miguel Suescun Vargas, Juan Carlos Morales</i>	<b>279</b>
<hr/>		
<b>MANUSCRITOS ORIGINALES</b>	<b>Tratamiento del síndrome de intestino irritable por gastroenterólogos: resultados de un estudio de corte transversal a partir de una encuesta elaborada por expertos</b> <i>Luis Soifer, José Tawil, Alejandro Rey, Laura Solé, Silvia Bernstein</i>	<b>280</b>
<hr/>		
	<b>Factores asociados al hígado graso en una población pediátrica</b> <i>María Cristina Arregui, Andrea Besga, Teresita González, Cecilia Zubiri, Verónica Garrido, Julieta Hernández, María Victoria Fasano</i>	<b>292</b>
<hr/>		
	<b>Pancreatitis autoinmune. Serie de casos y actualización bibliográfica</b> <i>Analia Verónica Pasqua, Juan Carlos Spina, Eduardo Mullen</i>	<b>300</b>



MANUSCRITOS  
ORIGINALES

**Elastografía hepática transitoria en la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes después de un trasplante de hígado** 314

*Larisse Longo, Henrique Mariano Pereira Matheus, Deivid Cruz dos Santos, Matheus Trucollo Michalczuk, Carlos Thadeu Schmidt Cerski, Mário Reis Álvares-da-Silva*

**Secreción de quimioquina CCL16 en plasma y expresión en el tejido hepático en pacientes con hepatitis autoinmune: un estudio piloto** 321

*Adriana Fabiola Romano-Munive, Carlos Moctezuma-Velázquez, Daniel Keil-Ríos, Sara Sixtos-Alonso, Rodolfo Isidro Que-Rodríguez, David Kershenobich-Stalnikowitz*

CASOS CLÍNICOS

**Disección endoscópica con técnica de bolsillo submucoso. ¿Puede reemplazar a la disección convencional?** 327

*Martín Yantorno, Gustavo Javier Correa, Sebastián Esteves, Florencia Giraudo, Agustina Redondo, Emiliana Rocío Martínez, Pablo Cura, Augusto Villaverde, Fernando Baldoni, Francisco Tufare*

**Hepaticogastrostomía guiada por ecoendoscopia en pacientes con estenosis biliares malignas proximales. Serie de casos** 333

*Diego Miconi, Leandro N Manzotti, Rafael López Fagalde, Gonzalo Ramacciotti, Leandro Amieva, Arturo Barbero, Martín Dolan, Nicolás Ruiz, Victoria Sayanes, Diego Naiderman, Gastón Jury*

**Resección endoscópica de hamartoma gigante de glándulas de Brunner. Reporte de un caso** 341

*Karina Yonamine, Cecilia Curvale, Raul Matanó, Alejandro Hensel, María Fernanda Yankowycz*

**Fascioliasis: una causa infrecuente de obstrucción de vía biliar. Reporte de un caso** 347

*Amada Belén Geldres Molina, Juan Luis Romero García, Laura Isabel García Honores, Christian Eduardo Alcántara Figueroa*

**Vólvulo de ciego con lesión de colon ascendente: reporte de un caso y alternativas de tratamiento** 353

*Germán Brito Sosa, Ana María Iraizoz Barrios*

**Úlcera gigante gástrica como forma de presentación del linfoma gástrico primario. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía** 358

*Guillermo Rubén Fernández, Matías Zanetti, Mariano Rubén Argüello, Liria Salomé Martínez Rejtman, Marisa Francisco, Jorge Gomila, Paula Valdemoros*

SOLUCIÓN  
DEL CASO

**Masa epigástrica como causa de dolor abdominal crónico en pediatría** 363

*Paula Andrea Romero Muñoz, Mónica Paola Gutiérrez Gaitán, Brianna Lorena Aguirre Borrero, Javier Yesid Pinzón-Salamanca, José Miguel Suescun Vargas, Juan Carlos Morales*

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



<b>EVIDENCE SECTION</b>	<b>How Do We Use Risk Scores?</b> <i>Luciano Oscar Lucas</i>	<b>245</b>
<hr/>		
<b>EDITORIALS</b>	<b>The Latin American Consensus on Disorders of Esophageal Motility and the New Classification Chicago 4.0</b> <i>Marcelo F Vela</i>	<b>248</b>
<hr/>		
	<b>Best Endoscopic Practices of SAGE-ENDIBA 2019 Joint Activity and ASGE Quality Indicators in Endoscopy</b> <i>Oscar Miguel Oreste Laudanno</i>	<b>252</b>
<hr/>		
<b>GUT MICROBIOME IN GASTROENTEROLOGY</b>		
<b>EDITORIAL</b>	<b>Updates on Mechanisms and Future Potential of the Intestinal Microbiome in Gastroenterology</b> <i>Elena F Verdu</i>	<b>257</b>
<hr/>		
<b>REVISIONS</b>	<b>Adverse Reactions to Food. What is the Role of Microorganisms?</b> <i>Alberto Caminero</i>	<b>259</b>
<hr/>		
	<b>Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: Are They Ready for Clinical Practice?</b> <i>Miguel Ángel Valdovinos-Díaz</i>	<b>271</b>
<hr/>		
<b>IMAGE OF THE NUMBER</b>	<b>Epigastric Mass as a Cause of Chronic Abdominal Pain in Pediatrics</b> <i>Paula Andrea Romero Muñoz, Mónica Paola Gutiérrez Gaitán, Brianna Lorena Aguirre Borrero, Javier Yesid Pinzón-Salamanca, José Miguel Suescun Vargas, Juan Carlos Morales</i>	<b>279</b>
<hr/>		
<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	<b>Irritable Bowel Syndrome Treatment by Gastroenterologists: Results of a Cross-Sectional Study from an Expert Designed Survey</b> <i>Luis Soifer, José Tawil, Alejandro Rey, Laura Solé, Silvia Bernstein</i>	<b>280</b>
<hr/>		
	<b>Fatty Liver in Paediatrics: Associated Factors</b> <i>María Cristina Arregui, Andrea Besga, Teresita González, Cecilia Zubiri, Verónica Garrido, Julieta Hernández, María Victoria Fasano</i>	<b>292</b>
<hr/>		
	<b>Autoimmune Pancreatitis. A Case Series and Literature Review</b> <i>Analia Verónica Pasqua, Juan Carlos Spina, Eduardo Mullen</i>	<b>300</b>



<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	<p><b>Transient Hepatic Elastography in the Assessment of Liver Fibrosis in Patients After Liver Transplantation</b> <span style="float: right;"><b>314</b></span>  <i>Larisse Longo, Henrique Mariano Pereira Matheus, Deivid Cruz dos Santos, Matheus Trucollo Michalczuk, Carlos Thadeu Schmidt Cerski, Mário Reis Álvares-da-Silva</i></p> <hr/> <p><b>Plasma CCL16 Chemokine Secretion and Expression in Liver Tissue of Patients with Autoimmune Hepatitis: A Pilot Study</b> <span style="float: right;"><b>321</b></span>  <i>Adriana Fabiola Romano-Munive, Carlos Moctezuma-Velázquez, Daniel Keil-Ríos, Sara Sixtos-Alonso, Rodolfo Isidro Que-Rodríguez, David Kershenobich-Stalnikowitz</i></p>
<b>CASE REPORTS</b>	<p><b>Endoscopic Dissection with Submucosal Pocket Technique. May it place Conventional Dissection?</b> <span style="float: right;"><b>327</b></span>  <i>Martín Yantorno, Gustavo Javier Correa, Sebastián Esteves, Florencia Giraudo, Agustina Redondo, Emiliana Rocío Martínez, Pablo Cura, Augusto Villaverde, Fernando Baldoni, Francisco Tufare</i></p> <hr/> <p><b>Endoscopic Ultrasound-Guided Hepaticogastrostomy in Patients with Proximal Malignant Biliary Stenosis. A Case Series</b> <span style="float: right;"><b>333</b></span>  <i>Diego Miconi, Leandro N Manzotti, Rafael López Fagalde, Gonzalo Ramacciotti, Leandro Amieva, Arturo Barbero, Martín Dolan, Nicolás Ruiz, Victoria Sayanes, Diego Naiderman, Gastón Jury</i></p> <hr/> <p><b>Endoscopic Resection of Gant Hamartoma of Brunner's Glands. A Case Report</b> <span style="float: right;"><b>341</b></span>  <i>Karina Yonamine, Cecilia Curvale, Raul Matanó, Alejandro Hensel, María Fernanda Yankowycz</i></p> <hr/> <p><b>Fascioliasis: an Uncommon Cause of Bile Duct Obstruction. A Case Report</b> <span style="float: right;"><b>347</b></span>  <i>Amada Belén Geldres Molina, Juan Luis Romero García, Laura Isabel García Honores, Christian Eduardo Alcántara Figueroa</i></p> <hr/> <p><b>Cecal Volvulus with Lesion of the Ascending Colon: A Case Report and Treatment Alternatives</b> <span style="float: right;"><b>353</b></span>  <i>Germán Brito Sosa, Ana María Iraizoz Barrios</i></p> <hr/> <p><b>Gastric Giant Ulcer as a Presentation of Primary Gastric Lymphoma. A Case Report and Literature Review</b> <span style="float: right;"><b>358</b></span>  <i>Guillermo Rubén Fernández, Matías Zanetti, Mariano Rubén Argüello, Liria Salomé Martínez Rejtman, Marisa Francisco, Jorge Gomila, Paula Valdemoros</i></p>
<b>CASE SOLUTION</b>	<p><b>Epigastric Mass as a Cause of Chronic Abdominal Pain in Pediatrics</b> <span style="float: right;"><b>363</b></span>  <i>Paula Andrea Romero Muñoz, Mónica Paola Gutiérrez Gaitán, Brianna Lorena Aguirre Borrero, Javier Yesid Pinzón-Salamanca, José Miguel Suescun Vargas, Juan Carlos Morales</i></p>

# ¿Cómo utilizamos los puntajes de riesgo?

Luciano Oscar Lucas 

Médico de staff del Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



Luciano Oscar Lucas

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):242-244

Recibido: 06/07/2021 / Aceptado: 21/08/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/kidl6065>

Román Conroy comienza el capítulo “From epidemiological risk to clinical practice by way of statistics” del libro *Therapeutic Strategies in Cardiovascular Risk* con una frase de Tavia Gordon: “The power and elegance of the logistic function make it an attractive and elegant statistical instrument, but in the end we cannot push a button and hope that everything will come out all right. Because frequently it will not”.<sup>1</sup>

En la medicina actual los puntajes de riesgo tienen una amplia difusión. Los utilizamos para diagnosticar y estratificar el riesgo en la internación y nos orientan a la hora de tomar conductas y de evaluar el riesgo al alta y en el largo plazo. Dado que su aplicación está muy extendida y que

se usan con mucha frecuencia, es crucial que sean poco complejos, fáciles de usar y que su utilización no demande mucho tiempo. Ahora bien, una vez que encontramos un puntaje de riesgo que cumple con estos atributos fundamentales, surgen otras preguntas: ¿cumple con las leyes a las que están sujetos los puntajes?, ¿funciona?, ¿siempre y en cualquier situación? ¿Por qué este y no otro?

Los puntajes funcionan de igual manera que un método de diagnóstico común (como pueden ser la troponina para el síndrome coronario agudo o el NT proBNP para la insuficiencia cardíaca) y se les aplican las mismas leyes de sensibilidad y especificidad. A su vez, tienen algunas particularidades a la hora de ser generados y de evaluar su funcionamiento.

En forma simplificada, y sin entrar en vericuetos estadísticos complejos, los dos requisitos más relevantes que deben cumplir son: en primer lugar, que el punto final que prediga sea claro, estandarizado y fácilmente replicable. Una cosa es la muerte como punto final, y otra la disnea. Este último no parece ser el mejor punto final a la hora de generar un puntaje de riesgo, puesto que el diagnóstico se presta a subjetividad en muchos casos.

En segundo lugar, debe surgir de una muestra representativa de la población sobre la cual va a aplicarse.<sup>2</sup> A este respecto podemos utilizar dos de ellos a modo de ejemplo. El puntaje de Framingham deriva de una cohorte de 5345 personas oriundas de esa comunidad que fueron seguidas hasta por doce años, y el punto final pautado estaba compuesto de muerte atribuida a enfermedad

---

**Correspondencia:** Luciano Oscar Lucas  
Correo electrónico: [luciano.lucas@hospitalitaliano.org.ar](mailto:luciano.lucas@hospitalitaliano.org.ar)

coronaria, infarto de miocardio, angina o “insuficiencia” coronaria.<sup>3</sup> Mientras tanto, más acá en el tiempo, el grupo del Proyecto SCORE utilizó una cohorte de 200.000 individuos de once países europeos, seguidos hasta por trece años, y el punto final evaluado fue la muerte cardiovascular. En su generación se utilizaron también factores genéticos y medioambientales subrogantes de las diferentes regiones geográficas en la función.<sup>4</sup> A simple vista, parecería que el segundo requisito fue diseñado a partir de una muestra más representativa de la población sobre la cual iba a ser aplicado y que, además, su punto final era bien concreto. Aun considerando estas diferencias trascendentes, en su editorial sobre la publicación del puntaje SCORE, Topol y col. critican el punto final utilizado en ambos puntajes. En el primer caso por ambiguo y sensible a sesgos y en el segundo por insuficiente.<sup>5</sup> Esto demuestra lo difícil que puede ser encontrar los puntos finales adecuados.

Una vez generado, la forma correcta de evaluar el desempeño de los puntajes de riesgo es mediante la medición de tres características: la eficacia de discriminación, la calibración y la capacidad de reclasificación que se da ante el agregado de variables al modelo original.

La primera de las cualidades, la eficacia de discriminación, es la idoneidad de la función para separar a aquellos que poseen una alta probabilidad de presentar el punto final evaluado de aquellos que no la poseen. Esto puede evaluarse dentro de la misma población que utilizamos para generar la función, a partir de una parte de la muestra que se reserva antes de la confección del puntaje a los fines de su validación: a esto llamaremos *validez interna*. También existe una validez externa, que es la más importante y surge de aplicar la función a otras poblaciones y evaluar su capacidad discriminativa.

Para entender cuán tan trascendente es que la población sobre la cual aplicamos el puntaje sea similar a aquella a partir de la cual se generó, podemos usar de ejemplo la edad. A la hora de aplicar los puntajes de riesgo a pacientes en rangos etarios extremos –por ejemplo, mayores de 65 años–, debemos tener cuidado, porque si estas edades no están bien representadas en la muestra a partir de la cual se generó el puntaje, podría suceder que el rendimiento de la función no sea del todo bueno si lo aplicamos a una población que en su mayoría es de edad igual o mayor. A su vez, estos modelos plantean un coeficiente beta idéntico para todos los rangos etarios y puede ser que en la práctica esto no ocurra. Incluso puede suceder que otros factores afecten la función de diferente manera según la edad. Esto podría corregirse, por lo menos parcialmente, generando un factor de interacción entre la edad y los demás factores incluidos en la función.<sup>9</sup>

La calibración, en cambio, es una medida de cuán fidedigna es la predicción. Es decir, ¿cuántos de los que se predijo que iban a presentar el punto final realmente lo presentaron? Tanto el lugar como el momento en los que se aplica la fórmula afectarán la calibración. Por ejemplo, si la aplicamos en un lugar que presenta una mayor prevalencia del evento que el lugar en donde fue generado el puntaje, habrá una tendencia a la infraestimación. Ocurrirá lo contrario si lo aplicamos en un lugar donde la incidencia del punto final es menor: en este caso habrá una tendencia a la sobreestimación. La mejor calibración se obtiene al aplicar la fórmula en una población de características similares a aquella a partir de la cual fue generada.<sup>2, 6</sup> Esto es así porque la probabilidad previa, al aplicar cualquier tipo de test o puntaje, es trascendente en el rendimiento que este tendrá. ¿Será necesario, entonces, hacer algo con la fórmula para que calibre mejor en mi población? La respuesta es que muchas veces sí. En efecto, así lo han hecho con el puntaje de riesgo de Framingham países como China<sup>7</sup> y el Reino Unido.<sup>8</sup>

Por último, está la reclasificación, que es una medida del porcentaje de individuos que presentaron o no presentaron un evento y que fueron correctamente reclasificados a una nueva categoría luego de añadirse alguna variable de riesgo a la fórmula.<sup>2</sup> Es un concepto más nuevo que los anteriores, pero se encuentra muy en boga actualmente.

A modo de ejemplo conceptual, es cuestión de tiempo para que la genética nos muestre sustratos de riesgo para la enfermedad cardiovascular, como lo ha hecho con otras patologías. Hoy en día no encontramos ningún puntaje de riesgo que considere de manera directa variables genéticas en su fórmula. Es posible pensar que en el futuro el genotipo tendrá tanta o más relevancia que el fenotipo, en el cual nos basamos hoy para estratificar el riesgo de nuestros pacientes. Cuando la ciencia halle estas variables y se las incorpore a los modelos existentes, la cuantificación de la capacidad de reclasificación será trascendente para medir el aporte de estas variables a los diversos puntajes.

En conclusión, los puntajes de riesgo, sea cual fuere, están sujetos a las mismas leyes que los demás estudios o métodos diagnósticos. Los debemos utilizar teniendo siempre en cuenta la probabilidad previa de la población sobre la que estamos aplicándolo, puesto que el rédito que le extraeremos a la estimación depende de esa población. Incluso cuando la población posea características similares, la distribución etaria dentro de ella debe ser tenida en cuenta, puesto que, al ser un predictor de los más importantes, si el rango etario está poco representado la función no va a rendir adecuadamente. La capacidad discriminativa, la calibración y el poder de reclasificación

son las tres características que debemos evaluar en un puntaje de riesgo.

Los puntajes, si bien son una herramienta, nunca podrán reemplazar el criterio médico del profesional que lo está aplicando. La frase de Tavia Gordon con la que iniciamos el texto, quizá con algunos matices y complejidades mayores, continúa siendo cierta en nuestros días.

#### 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:** Lucas LO. ¿Cómo utilizamos los puntajes de riesgo? *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(3):242-4. <https://doi.org/10.52787/kidl6065>

#### Referencias

- Gordon T. Editorial: Hazards in the use of the logistic function with special reference to data from prospective cardiovascular studies. *J Chronic Dis*. 1974;27(3):97-102.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1209-27.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, *et al*. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
- Topol EJ, Lauer MS. The rudimentary phase of personalised medicine: coronary risk scores. *Lancet*. 2003;362(9398):1776-7.
- Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2006;92(12):1752-9.
- Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, *et al*. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA*. 2004;291(21):2591-9.
- Brindle P, May M, Gill P, *et al*. Primary prevention of cardiovascular disease: a web-based risk score for seven British black and minority ethnic groups. *Heart*. 2006;92(11):1595-602.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, *et al*. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82.

## How Do We Use Risk Scores?

Luciano Oscar Lucas 

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



Luciano Oscar Lucas

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):245-247

Received: 06/07/2021 / Accepted: 21/08/2021 / Published online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/kidl6065>

Román Conroy, in the book *Therapeutic Strategies in Cardiovascular Risk*, begins his chapter "From epidemiological risk to clinical practice by way of statistics" with a quote from Tavia Gordon: "The power and elegance of the logistic function make it an attractive and elegant statistical instrument, but in the end we cannot push a button and hope that everything will come out all right. Because frequently it will not".<sup>1</sup>

In today's medicine, risk scores are widely spread. We use them for diagnosis and risk stratification in hospitalization. These scores guide us when we decide therapeutic behaviors and assess the risk at discharge and in the long term. Since their application is widespread and they

are frequently used, it is crucial that they must be easy to use, uncomplicated and not too time-consuming. Now, once we find one that owns these fundamental attributes, other questions arise: does it comply with the laws to which the scores are subject? Does it always work in any situation? Why this one and not another?

The scores work in the same way as a common diagnostic method (such as troponin for acute coronary syndrome or NT proBNP for heart failure), and the same laws of sensitivity and specificity apply to them. In turn, they have some peculiarities when they are generated and their performance is evaluated.

In a simplified way, and without going into complex statistical twists and turns, the two most relevant requirements that must be met are, firstly, that the endpoint it predicts be clear, standardized and easily replicable. Death as an endpoint is one thing, dyspnea is another. The latter does not seem to be the best endpoint when generating a risk score, since the diagnosis in many cases is subjective.

The second requirement is that it must arise from a representative sample of the population on which it is to be applied.<sup>2</sup> In this regard, we can use two of them as examples. The Framingham score is derived from a cohort of 5,345 people from that community, followed for up to twelve years, and the scheduled endpoint was composed of death attributed to coronary artery disease, myocardial infarction, angina or coronary "insufficiency".<sup>3</sup> Meanwhile, closer in time, the SCORE Project

---

**Correspondence:** Luciano Oscar Lucas  
Email: [luciano.lucas@hospitalitaliano.org.ar](mailto:luciano.lucas@hospitalitaliano.org.ar)

group used a cohort of 200,000 individuals from eleven European countries, followed for up to thirteen years, and the endpoint evaluated was fatal cardiovascular disease. They also used surrogate genetic and environmental factors from the different geographical regions in its generation<sup>4</sup> At first glance, it would seem that the second requirement was designed from a more representative sample of the population on which it was to be applied and that, moreover, its endpoint was very specific. Even considering these important differences, in their editorial to the publication of the SCORE, Topol *et al.* criticize the endpoint used in both scores. In the first case because it is ambiguous and sensitive to biases and in the second because it is insufficient.<sup>5</sup> This shows how difficult it can be to find the appropriate endpoints.

The correct way to evaluate the performance of the risk scores, once generated, is by measuring three characteristics: discrimination efficiency, calibration and reclassification capacity when variables are added to the original model.

The first of the qualities, discrimination efficiency, is the suitability of the function to separate those who have a high probability of presenting the evaluated endpoint, from those who do not. We can evaluate it within the same population that we use to generate the function, using a part of the sample that is set aside, prior to the scoring, for validation purposes; we will call this internal validity. There is also an external validity, which is the most important and comes from applying the function to other and assessing its discriminatory capacity.

To understand how important it is that the population where we apply the score is similar to the one that generated it, we can use age as an example. When applying risk scores to patients in extreme age ranges, for example over 65 years of age, we must be careful, since these ages are not well represented in the sample from which the score was generated, the performance of the function may not be entirely good if we apply it to a population that is mostly of the same or older age. In turn, these models propose an identical beta coefficient for all age ranges, and this may not be the case in practice. It may happen that other factors affect function differently depending on age. This could be corrected, at least partially, by creating an interaction factor between age and the other factors included in the function.<sup>9</sup>

Calibration, on the other hand, is a measure of how reliable the prediction is. That is, how many of those who were predicted to submit the endpoint actually submitted it? Both where and when the formula is applied will affect the calibration. For example, if we apply it in a

place that has a higher prevalence of the event than the place where it was generated, there will be a tendency to underestimate. The opposite will occur in a place where the incidence of the endpoint is lower. In this case there will be a tendency to overestimate. The best calibration is obtained by applying the formula to a population of similar characteristics to the one from which it was generated.<sup>2,6</sup> This occurs because the prior probability, when applying any type of test or score, is transcendent in the performance that it will have. Will it be necessary to do something with the formula, so that it calibrates better in my population? The answer is often yes. In fact, countries such as China<sup>7</sup> and the United Kingdom<sup>8</sup> have done so with the Framingham risk score.

Finally, the reclassification: it is a measure of the percentage of individuals who did or did not present an event and who were correctly reclassified to a new category after adding some risk variable to the formula.<sup>2</sup> It is a newer concept than the previous ones but is widely used nowadays.

As a conceptual example, it is a matter of time for genetics to show us risk substrates for cardiovascular disease, as it has done with other pathologies. Today, we do not find any risk score that directly considers genetic variables in its formula. It is possible to think that, in the future, the genotype will be as or more relevant than the phenotype, which we use currently to stratify the risk of our patients.

When science finds these variables and incorporates them into existing models, the quantification of the reclassification capacity will be important to measure the contribution of these variables to the various scores.

In conclusion, risk scores, whatever they may be, are subject to the same laws as other studies or diagnostic methods. We must use them always taking into account the prior probability of the population on which we are applying it, since the results that we will extract from the estimate depends on that population. Even though it has similar characteristics, the age distribution within it should be taken into account, because it is one of the most important predictors: if the age range is poorly represented, the function will not perform adequately. Discrimination ability, calibration, and reclassification power are the three characteristics that we must evaluate in a risk score.

Scores, although they are a tool, can never replace the medical criteria of the professional who is applying them. Tavia Gordon's phrase, with which we began the text, perhaps with some nuances and greater complexities, continues to be true today.

**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:** Lucas LO. How Do We Use Risk Scores? *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;51(3):245-7. <https://doi.org/10.52787/kidl6065>

**References**

- Gordon T. Editorial: Hazards in the use of the logistic function with special reference to data from prospective cardiovascular studies. *J Chronic Dis*. 1974;27(3):97-102.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1209-27.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, *et al*. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
- Topol EJ, Lauer MS. The rudimentary phase of personalised medicine: coronary risk scores. *Lancet*. 2003;362(9398):1776-7.
- Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2006;92(12):1752-9.
- Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, *et al*. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA*. 2004;291(21):2591-9.
- Brindle P, May M, Gill P, *et al*. Primary prevention of cardiovascular disease: a web-based risk score for seven British black and minority ethnic groups. *Heart*. 2006;92(11):1595-602.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, *et al*. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82.

# El consenso latinoamericano de los trastornos de motilidad esofágica y la nueva clasificación de Chicago 4.0

Marcelo F Vela 

*Profesor de Medicina y jefe de la unidad de Trastornos del esófago. Director de la residencia avanzada en Enfermedades Esofágicas. División de Gastroenterología y Hepatología, Clínica Mayo. Scottsdale, Arizona, Estados Unidos.*

*Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(3):248-251*

*Recibido: 12/07/2021 / Aceptado: 10/08/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/gukw6642>*

Los años recientes, sobre todo en la última década, se han caracterizado por avances significativos en los conocimientos acerca de la fisiología y los trastornos de la función motora del esófago. Estos avances han sido posibles, en gran parte, gracias al desarrollo de métodos que, actualmente, permiten efectuar estudios refinados y detallados de la motilidad esofágica, incluyendo la manometría de alta resolución (HRM, por su sigla en inglés), la impedancia intraluminal multicanal (MII, por su sigla en inglés) y la sonda de imagen funcional luminal (EndoFLIP, por su sigla en inglés).

La clasificación de Chicago fue desarrollada para permitir un diagnóstico uniforme de los trastornos de la motilidad esofágica basándose en los hallazgos de la HRM y los avances relacionados a su análisis mediante

las topografías de la presión esofágica. Esta clasificación se ha ido actualizando periódicamente para incorporar los nuevos conocimientos adquiridos a través de estudios y publicaciones que fueron surgiendo. Por otra parte, la MII facilita las mediciones del tránsito intraesofágico de bolos con distintas propiedades físicas (líquidos, viscosos, gaseosos o mixtos). El desarrollo de catéteres, que permiten realizar simultáneamente la MII en combinación con la HRM, ha hecho posible evaluar el impacto de la motilidad esofágica normal o anormal sobre el tránsito del bolo. En otras palabras, los estudios de HRM-MII hacen posible determinar si los trastornos motores de la clasificación de Chicago resultan en el tránsito adecuado o incompleto del bolo deglutido. Finalmente, la sonda de imagen funcional luminal es una nueva herramienta diagnóstica para evaluar la motilidad esofágica durante la endoscopia con sedación. Para realizar estudios de la EndoFLIP, se utiliza un balón con un transductor de presión y múltiples electrodos de planimetría de impedancia para detectar cambios en las áreas de sección transversal a lo largo del esófago y la unión esofagogastrica (UEG), lo que permite evaluar las propiedades biomecánicas del esófago incluyendo la distensibilidad de la UEG y la peristalsis secundaria inducida por distensión. Los hallazgos de la EndoFLIP complementan y a veces clarifican la información recabada por la HRM.

En el transcurso del último año, para resumir hallazgos recientes y actualizar recomendaciones acerca del diagnóstico de los trastornos de la motilidad esofágica,

---

**Correspondencia:** Marcelo F Vela  
Correo electrónico: [vela.marcelo@mayo.edu](mailto:vela.marcelo@mayo.edu)

se publicaron dos documentos de suma importancia basados en las mejores evidencias disponibles a la fecha: la nueva clasificación de Chicago de los trastornos motores del esófago (publicada en enero del 2021), y el consenso latinoamericano de motilidad esofágica (publicado en noviembre del 2020). La nueva clasificación de Chicago (versión 4.0)<sup>1</sup> actualiza el abordaje diagnóstico para los trastornos de la motilidad esofágica, por primera vez recomienda un protocolo estandarizado para la HRM que incorpora pruebas complementarias de provocación y propone el uso de la EndoFLIP para clarificar algunos de los trastornos de la motilidad esofágica. El [Consenso Latinoamericano de Motilidad](#)<sup>2</sup> provee recomendaciones acerca de la realización y utilidad de los métodos diagnósticos para la evaluación de la función motora del esófago, incluyendo la manometría convencional y de alta resolución con sus pruebas complementarias, la MII para

la valoración del tránsito esofágico y EndoFLIP para evaluar la distensibilidad de la UEG y la peristalsis secundaria. La clasificación de Chicago 4.0 y el consenso latinoamericano de motilidad esofágica se desarrollaron contemporáneamente y en forma paralela. Como es evidente al revisar las recomendaciones resumidas de los dos documentos (Tablas 1 y 2), el consenso latinoamericano corrobora algunos de los consejos de la clasificación de Chicago 4.0 y, en otras instancias, va más allá al avalar el uso de técnicas de evaluación y parámetros diagnósticos aún no endosados por Chicago 4.0, y que han quedado pendientes para considerarse en versiones futuras. En general y sin entrar en comparaciones detalladas, podemos decir que ambos recomiendan el uso de pruebas complementarias de provocación durante la HRM, reconocen el valor de los subtipos de acalasia para determinar la modalidad terapéutica más adecuada en esta enfermedad,

**Tabla 1.** Trastornos de la motilidad esofágica según la clasificación de Chicago versión 4.0

Clasificación	Trastorno	Definición
Trastornos del tracto de salida de la UEG	Acalasia tipo I	Mediana de IRP elevada y 100% peristalsis fallida
	Acalasia tipo II	Mediana de IRP elevada, 100% peristalsis fallida y $\geq 20\%$ de las degluciones con presurización panesofágica
	Acalasia tipo III <sup>a</sup>	Mediana de IRP elevada, $\geq 20\%$ de las degluciones con contracciones prematuras/espásticas y sin evidencia de peristalsis
	Obstrucción del tracto de salida de la UEG <sup>b, c</sup>	Mediana de IRP elevada (en posición supina y sentado) $\geq 20\%$ de las degluciones con presión intrabolo elevada (en posición supina) y sin cumplir con los criterios de acalasia
Trastornos de la peristalsis	Contractibilidad ausente	Mediana de IRP normal (en posición supina y sentado) y 100% peristalsis fallida
	Espasmo esofágico distal <sup>c</sup>	Mediana de IRP normal y $\geq 20\%$ de las degluciones con contracciones prematuras/espásticas
	Hipercontractilidad esofágica	Mediana de IRP normal y $\geq 20\%$ de las degluciones con hipercontractilidad
	Motilidad esofágica inefectiva	Mediana de IRP normal con $> 70\%$ de las degluciones inefectivas o $\geq 50\%$ peristalsis fallida

Unión esofagogástrica (UEG); presión de relajación integrada (IRP, por su sigla en inglés).

<sup>a</sup> En la CCv4.0, se reconoce que la distinción entre la acalasia tipo III y la EGJOO concluyente puede ser difícil y ambigua en la CCv3.0. La acalasia se define, en la última versión, por la ausencia del 100% de peristalsis que incluye las degluciones fallidas o prematuras; la acalasia tipo III no debe tener evidencia de peristalsis normal (degluciones normales o inefectivas).

<sup>b</sup> Los pacientes con obstrucción de la UEG y con evidencia de peristalsis cumplirían con los criterios estrictos de EGJOO y podrían tener características que sugieren acalasia u otros patrones de peristalsis definidos en los criterios utilizados para estos trastornos: EGJOO con rasgos espásticos (presencia de  $\geq 20\%$  de degluciones prematuras), EGJOO con hipercontractilidad, EGJOO con motilidad inefectiva o EGJOO sin evidencia de anomalía de la peristalsis.

<sup>c</sup> Denotan patrones manométricos de relevancia clínica incierta. Un diagnóstico concluyente médicamente significativo requiere información adicional que puede incluir síntomas clínicamente relevantes o pruebas que apoyen el diagnóstico.

**Tabla 2. Recomendaciones del consenso latinoamericano de motilidad**

Pregunta	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
1. En los pacientes con sospecha de trastornos motores esofágicos, la manometría de alta resolución (HRM) es más eficaz que la manometría convencional (MC) en términos de reproducibilidad, velocidad e interpretación.	Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕	Fuerte a favor
2. En los pacientes con sospecha de trastornos motores esofágicos, la manometría de alta resolución con impedancia (HRIM) aporta más información para la medición del tránsito del bolo y la peristalsis efectiva que la HRM sin impedanciometría.	Baja ⊕⊕○○	Fuerte a favor
3. En los pacientes con disfagia, las pruebas complementarias (tragos viscosos, sólidos o multitrago*), aportan un mayor valor diagnóstico y utilidad en comparación con la HRM sin estas pruebas o entre sí. *Prueba multitrago o prueba de las degluciones rápidas múltiples (MRS).	Moderada ⊕⊕⊕○	Fuerte a favor
4. Existen diferencias en las respuestas a los tratamientos según el subtipo de acalasia diagnosticada por HRM.	Moderada ⊕⊕⊕○	Fuerte a favor
5. En los pacientes con trastornos motores mayores distintos a la acalasia (espasmo esofágico distal, hipercontractilidad o aperistalsis), la HRM provee una mayor información funcional que la manometría convencional.	Moderada ⊕⊕⊕○	Fuerte a favor
6. En los pacientes con disfagia, son similares la manometría de alta resolución con impedancia (HRIM) versus al vaciado radiológico con bario para la detección diagnóstica del vaciamiento esofágico.	Baja ⊕⊕○○	Débil a favor
7. En los pacientes con reflujo gastroesofágico (RGE), la manometría esofágica es el método más eficaz para la localización del esfínter esofágico inferior (EEI) comparado con pH/impedanciometría o el <i>Air-flow sphincter locator</i> (AFSL).	Baja ⊕⊕○○/ Moderada ⊕⊕⊕○	Fuerte a favor
8. En los pacientes que van a ser sometidos a la cirugía antirreflujo, una pobre respuesta a la prueba multitrago (MRS) está asociada a disfagia postquirúrgica.	Baja ⊕⊕○○	Débil a favor
9. En los pacientes con sospecha de rumiación, la manometría de alta resolución con impedancia (HRIM) con protocolo posprandial es más efectiva para el diagnóstico comparada a otras técnicas o sin este protocolo.	Baja ⊕⊕○○	Fuerte a favor
10. En los pacientes con disfagia con manometría de alta resolución (HRM) normal, aplicar la sonda de imagen funcional luminal (FLIP) aporta información diagnóstica.	Moderada ⊕⊕⊕○	Fuerte a favor

**Tabla de referencia para las recomendaciones:**

 Recomendación fuerte a favor

 Recomendación débil a favor

 Recomendación débil en contra

 Recomendación fuerte en contra

avalan el uso de la HRM con protocolo posprandial para diagnosticar rumiación y apoyan el uso de la EndoFLIP como una herramienta de utilidad diagnóstica. Algunas recomendaciones del consenso latinoamericano que van más allá de lo dictado por Chicago 4.0 incluyen: el uso de la MII en combinación con la HRM como un método que provee información útil acerca del tránsito, retención y aclaramiento del bolo deglutido; y la utilidad de la respuesta a la prueba multitrágo para predecir disfagia luego de la cirugía antirreflujo. Actualizar nuestros conocimientos acerca del diagnóstico de los trastornos de la motilidad esofágica mejora nuestra habilidad para evaluar y tratar a los pacientes con síntomas esofágicos que sugieren un trastorno motor del esófago. Los invito a leer cuidadosamente ambos documentos que son sumamente interesantes, informativos y poseen recomendaciones complementarias.

**Propiedad intelectual.** *El autor declara que los datos y las tablas que figuran en el manuscrito son veraces. Asimismo, solicitó autorización y dio reconocimiento al autor original de las Tablas 1 y 2.*

#### **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:** Vela MF. El consenso latinoamericano de motilidad esofágica y la nueva clasificación de Chicago de los trastornos versión 4.0. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(3):248-51. <https://doi.org/10.52787/gukw6642>

#### **Referencias**

1. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, *et al*. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33(1):e14058.
2. Olmos JA, Pandolfino JE, Piskorz MM, Zamora N, *et al*. Consenso Latinoamericano de motilidad esofágica. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(S3):8-87. <https://doi.org/10.52787/chky2615>

# Buenas prácticas endoscópicas surgidas de la actividad conjunta SAGE-ENDIBA 2019 y los indicadores de calidad en endoscopia de ASGE

Oscar Miguel Oreste Laudanno 

Miembro de SAGE-ENDIBA-ASGE. Jefe del departamento de Gastroenterología, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):252-254

Recibido: 08/08/2021 / Aceptado: 23/08/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/qcaj6371>

Es indudable que, en Medicina, el concepto de calidad adquiere cada vez más importancia y la endoscopia digestiva no es una excepción. Conocer la calidad permite brindar una mejor atención al paciente, optimizar los costos y disminuir los riesgos. Un ejemplo de ello es el cáncer colorrectal poscolonoscopia que frecuentemente se asocia a lesiones premalignas no detectadas o polipectomías incompletas.

En endoscopia, un procedimiento endoscópico es de alta calidad cuando está correctamente indicado, sirve para generar un correcto diagnóstico, brinda (si es necesario) el mejor tratamiento y todo acontece con el menor riesgo posible para el paciente. La calidad de todos estos procesos se mide a través de tres indicadores: previos, intra y pos-procedimiento endoscópico.

En endoscopia digestiva, distintas sociedades científicas como la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE), la *American Gastroenterological Association* (AGA), la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE), la Sociedad Española de Endos-

copía Digestiva (SEED) y la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) plantean una serie de indicadores de calidad en la materia.

"Tendiendo puentes 2019" fue una reunión conjunta entre SAGE (Sociedad Argentina de Gastroenterología) ENDIBA (Endoscopistas Digestivos de Buenos Aires) en la cual participaron ambas sociedades y reconocidos profesionales de Argentina y del exterior. El eje de esta reunión fue la revisión de las buenas prácticas clínicas aplicadas a la endoscopia, plasmada en un suplemento de *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* (AGL) en 2020.<sup>1</sup>

El objetivo de este editorial es discutir las principales diferencias con los estándares de calidad de ASGE.

La ASGE / ACG (American College of Gastroenterology) y la *Task Force on Quality in Endoscopy* comenzaron a trabajar en estos tópicos en el 2005 con la perspectiva de que eran los especialistas en el campo de la Gastroenterología y la Endoscopia quienes debían definir la calidad en su materia, y no otras áreas administrativas gubernamentales o ministerios, con poca o ninguna experiencia en el área.

Así fue como el primer documento de indicadores de calidad nació en 2006 y tuvo una actualización en 2015. Estos indicadores y mediciones surgieron del análisis de estudios publicados en Medline, revisiones y consensos de expertos, evaluados mediante el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para clasificar la calidad de la evidencia, graduar las fortalezas de sus recomendaciones, así como los objetivos o metas a alcanzar. Por el contrario, en el documento [Buenas prácticas endoscópicas](#) publicado

**Correspondencia:** Oscar Miguel Oreste Laudanno  
Correo electrónico: [oscarlaudanno@gmail.com](mailto:oscarlaudanno@gmail.com)

en Acta Gastroenterológica, surgido como producto de las exposiciones dadas por especialistas de “Tendiendo puentes 2019”, no se utilizaron las recomendaciones GRADE.

Asimismo, debemos destacar que en la Jornada “Tendiendo puentes” participaron reconocidos profesionales de otras disciplinas como abogados, patólogas, una instrumentadora quirúrgica, que enriquecieron el documento. Además, la **grilla** de Buenas prácticas endoscópicas, al inicio del suplemento, aporta gran claridad al documento y agrega información adicional.

Dado que la videoendoscopia digestiva alta (VEDA) y la videocolonoscopía (VCC), son las prácticas más habituales, haremos algunas consideraciones respecto de las diferencias entre ambos documentos ASGE / ACTA.

### Videoesndoscopia digestiva alta

Indicaciones: aspecto de gran importancia en calidad, las cuales deben ser acordes a las recomendaciones. La guía ASGE las detalla claramente y encomienda documentarlas debidamente. Además, deja planteadas preguntas a indicadores a responder en futuras investigaciones.

Por el contrario, las Buenas prácticas endoscópicas de ACTA profundiza en el consentimiento informado, el rol del ayuno previo al procedimiento, el tiempo mínimo de la VEDA y la fotodocumentación (Tabla 1).

### Videocolonoscopía

Es muy importante seguir trabajando en minimizar las indicaciones inapropiadas. ASGE tiene un listado claro de las indicaciones aceptadas, en caso de dudas recomienda visitar el sitio web de EPAGE II (*European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy II*).

Una mención especial merecen los intervalos de vigilancia pospolipectomía ya que guías recientes, tanto de

ASGE como ESGE, han modificado los intervalos y esto no se encuentra completamente reflejado en el suplemento de ACTA, así como en el de ASGE.

En ASGE es claro que, si la preparación de la colonoscopia no fue adecuada (adecuada es aquella que detecta pólipos > 5mm) y la indicación fue tamizaje, la colonoscopia debe repetirse dentro del año. Esta indicación no debería exceder al 15% de los pacientes ambulatorios. Esto, a su vez, implica que, si la preparación fue adecuada, los intervalos de vigilancia deben respetarse.

En ASGE, se hace una mención especial a que todo pólipo pediculado o sésil < 20 mm debería resolverse por vía endoscópica y si no es factible, dejar documentado el intento antes de derivar a cirugía. La indicación de cirugía sin un intento de resolución endoscópica es inapropiada. Si el endoscopista no se encuentra cómodo con el procedimiento (equipamiento, complejidad o capacidad), debería derivar al paciente para una segunda opinión o su resección endoscópica.

La guía ASGE concluye que en la VCC hay 3 indicadores que son prioritarios: 1) el ADR (tasa de detección de adenomas); 2) seguir las recomendaciones de las guías para vigilancia del cáncer colorrectal (CCR) en la población de riesgo promedio y los intervalos pospolipectomía; y 3) la tasa de intubación cecal con fotodocumentación. Estos indicadores son sencillos de medir y en su uso la educación cumple un rol importante (Tabla 2).

El suplemento de ACTA aborda, además, aspectos particulares como son las buenas prácticas en patología esofágica, gástrica, enfermedades del intestino delgado y colon. Muchos de estos aspectos son abordados también por ASGE, pero en otras guías que fueron desarrolladas específicamente siguiendo con el mismo concepto de las guías de calidad (documentos de posicionamiento de ASGE, revisiones sistemáticas y sistema GRADE).

Invito a nuestros lectores de Acta Gastroenterológica

**Tabla 1.** Diferencias entre Indicadores de calidad ASGE y Buenas prácticas endoscópicas SAGE-ENDIBA: VEDA.

	ASGE	Buenas prácticas endoscópicas
Indicación adecuada	Hay un listado de las indicaciones aceptadas	Recomendaciones generales
Instrucciones adecuadas preprocedimiento	No	Establece el tiempo de ayuno
Consentimiento informado	General	Muy detallado en su redacción, alcances
Mención tiempo dedicado al examen	No	7 minutos
Fotodocumentación	General	10 fotos en endoscopia sin lesiones y 22 en seguimiento lesiones preneoplásicas
Ligadura variceal como primera opción en sangrado por várices	Sí	No comentado
Biopsias para celiaquía	4 (al menos 1 de bulbo)	6 (4 de segunda y 2 de bulbo)

**Tabla 2.** Diferencias entre Indicadores de calidad ASGE y Buenas prácticas endoscópicas SAGE-ENDIBA: VCC.

	ASGE	Buenas prácticas endoscópicas
Indicación	Listado completo	Las habituales
Seguimiento de intervalos acorde a las guías de tamizaje y vigilancia pospolipectomía	Guías nuevas ASGE	Actualizar
Frecuencia con la que se intenta la resección en que lesiones polipoideas o planas < 20 mm antes de derivarlas a cirugía	Clara recomendación para evitar intervenciones quirúrgicas no necesarias	No hay comentarios
Monitoreo de complicaciones	Énfasis en conocer la frecuencia de complicaciones individuales y de la institución. Llevar un registro	
Manejo del sangrado pospolipectomía sin cirugía	Llevar un registro	No recomendación
Instrucciones al alta del paciente	Sin comentario claro	Clara recomendación

Latinoamericana a profundizar en calidad en endoscopia a través de la lectura de estas publicaciones para el beneficio de nuestros pacientes.

**Propiedad intelectual.** El autor declara que los datos y las tablas que figuran en el manuscrito son veraces. Asimismo, solicitó autorización y dio reconocimiento al autor original de las Tablas 1 y 2.

#### 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:** Oreste Laudanno OM. Buenas prácticas endoscópicas surgidas de la actividad conjunta SAGE-ENDIBA 2019 y los indicadores de calidad en endoscopia de ASGE. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021;51(3):252-4. <https://doi.org/10.52787/lqcaj6371>

#### Referencias

1. Buenas prácticas endoscópicas. Actividad de Tendiendo puentes 2019. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50 (Supl 4):1-109. <https://doi.org/10.52787/absu5951>
2. Quality indicators for GI endoscopic procedures-complete set. *Gastrontest Endosc* 2015;81:1-80.
3. Rutter M, Senoro C, Bisschops R, *et al.* The European Society of Gastrointestinal Endoscopy Quality Improvement Initiative: developing performance measures. *Endoscopy* 2016;48:81-9.
4. López-Picazo J, Alberca de las Parras F, Sánchez del Río F, *et al.* Indicadores de calidad en endoscopia digestiva: introducción a los indicadores comunes de estructura, proceso y resultado. Artículo especial. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109(6):435-50.

## Avances, descubrimientos y potencial del microbioma intestinal en gastroenterología

Elena F Verdu 

Profesora, Departamento de Medicina, Universidad de McMaster, Hamilton, Canadá.

Vice directora, Farncombe Family Digestive Health Research Institute, Hamilton, Canadá.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):255-256

Recibido: 02/07/2021 / Aceptado: 26/07/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/oqlg2049>

En las últimas décadas, el microbioma intestinal surgió como un órgano vital adicional, capaz de realizar funciones metabólicas, inmunológicas y neuroendócrinas especializadas y complementarias a las de su huésped, el ser humano. En la mayoría de los casos, el microbioma intestinal, compuesto de billones de microorganismos integrados por bacterias, virus, y *fungi* (hongos), establece una relación de mutualismo con los tejidos y sistemas de su huésped. Este equilibrio puede ser alterado por muchos factores internos y externos, con consecuencias potencialmente graves, en su extremo, la invasión sistémica descontrolada. ¿Por qué, entonces hemos evolucionado para funcionar en un estado de “colonización microbiana”, no sólo en el tubo digestivo sino en la piel? La respuesta lógica es que los beneficios superan los peligros. Un ejemplo clave es la señalización por parte del microbioma al sistema inmune mucoso, lo cual promueve su maduración,<sup>1</sup> permitiendo la discriminación eficiente entre agentes infecciosos o tóxicos, o inocuos y necesarios, como los nutrientes. De esta manera el microbioma

intestinal, es clave en el mantenimiento de la homeostasis del organismo hospedador. Siendo unas de las áreas de evolución más dinámica en el campo biomédico y de investigación, actualmente la tecnología biomolecular y de secuenciación supera nuestra capacidad para interpretar los resultados. Esto provoca en investigadores, médicos y pacientes, más preguntas que respuestas. ¿Qué microbios están más adaptados a la homeostasis? ¿Existen taxones con mayor potencialidad patogénica? Debemos centrarnos en cambios de composición microbiana o funcionalidad? ¿Podemos prevenir o curar enfermedades a través de la modulación terapéutica del microbioma? ¿Qué modular, cuando aún no conseguimos definir aspectos fundamentales cómo lo que constituye un microbioma sano? En relación, a esta pregunta crítica, quizás debamos admitir que un microbioma sano no puede definirse en forma absoluta y universal, sino que es relativo a cada individuo y sus circunstancias.<sup>2</sup>

En ésta, y las siguientes ediciones de la Revista ACTA Gastroenterológica Latinoamericana, le proponemos a nuestros lectores una serie de artículos de revisión con la intención de actualizar de manera didáctica los avances recientes en torno al microbioma intestinal en gastroenterología. Los artículos propuestos se focalizan en mecanismos específicos en situaciones patológicas definidas, con potencialidad de modulación terapéutica, y posiblemente personalizada. En esta edición, Caminero, describe el papel del microbioma intestinal en las reacciones adversas a los alimentos. La prevalencia de estas reacciones adversas está en aumento, lo cual sugiere factores ambientales como los cambios en el microbioma intestinal.<sup>3</sup>

---

**Correspondencia:** Elena F Verdu  
Correo electrónico: [verdue@mcmaster.ca](mailto:verdue@mcmaster.ca)

Estas reacciones adversas incluyen cuadros clínicos con fisiopatología típicamente alérgica y no alérgica donde la inmunidad innata a proteínas inmunogénicas, como las del trigo, serían responsables. Caminero nos explica los mecanismos subyacentes que pueden llevar al desarrollo concreto de nuevos enfoques terapéuticos en intolerancias alimentarias a través de la modulación del microbioma intestinal. En la misma edición, Valdovinos expone un tema controvertido, y de gran importancia clínica, el uso de probióticos en una de las condiciones más frecuentes en gastroenterología, el síndrome de intestino irritable.

En anticipación a las próximas ediciones de la Revista ACTA Gastroenterológica Latinoamericana, De Palma & Bercik, abordarán el tema del microbioma en el síndrome del intestino irritable desde un punto de vista mecanístico, complementando la revisión clínica de Valdovinos, y ayudando a comprender la compleja base fisiopatológica en la generación de síntomas. Rueda & Pinto-Sanchez, centrarán su discusión en la evidencia del uso de probióticos en la enfermedad celíaca, analizando la información de estudios básicos y clínicos, incluyendo meta-análisis recientes. Finalmente, Santiago-Badenas & Verdu planterán la hipótesis y debatirán la evidencia sobre el uso de biomarcadores microbianos pre-clínicos en colitis ulcerosa.

No hay duda que el microbioma intestinal es un capítulo reciente en medicina. Sin embargo las técnicas moleculares de secuenciación y multi“omics”, los modelos animales libres de gérmenes (“germ-free”), el cultivo y aislamiento de organismos anaeróbicos, y las técnicas de detección del viroma, fagoma y fungoma han avanzado en forma acelerada. Esto ha permitido la acumulación de un gran volumen de información que ha enriquecido el

entendimiento de la patología digestiva de manera inesperada. El desafío reside ahora en la traslación a la esfera clínica, y el desarrollo de protocolos para la el diagnóstico precoz a través de biomarcadores asociados al microbioma, y la intervención preventiva y terapéutica utilizando bioterapias que optimicen las interacciones entre el microbioma intestinal y su huésped.

#### **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:** Verdu EF. Avances, descubrimientos y potencial del microbioma intestinal en gastroenterología. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(3):255-6. <https://doi.org/10.52787/oqlg2049>

#### **Referencias**

1. Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. Immunology. 2018;154(1):28-37.
2. Shanahan F, Ghosh TS, O'Toole PW. The healthy microbiome-what is the definition of a healthy microbiome? Gastroenterology. 2021;160:483-94.
3. Caminero A, Meisel M, Jabri B, Verdu EF. Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(1):7-18.

## Updates on Mechanisms and Future Potential of the Intestinal Microbiome in Gastroenterology

Elena F Verdu 

Professor, Department of Medicine, University of McMaster, Hamilton, Canada.

Associate Director, Farncombe Family Digestive Health Research Institute, Hamilton, Canada.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(2):257-258

Received: 02/07/2021 / Accepted: 26/ 7/2021 / Published online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/oqlg2049>

The intestinal microbiome has emerged as a vital organ, capable of performing complex metabolic, immune, and neuroendocrine functions that impact its mammalian (human) host. We have evolved to establish a mutualistic relationship with our gut microbiome, which remains largely beneficial to the host throughout the life span. However, many factors can perturb this peaceful equilibrium, and this has led to the prevailing concept that the gut microbiome can participate as driver of inflammation and gut dysfunction, contributing to gastrointestinal disease. On the other hand, this hypothesis has opened new diagnostic and therapeutic opportunities in gastroenterology.

One clear well known mechanism that benefits the hosts, are the microbial cues, particularly in early life, that lead to maturation of the immune system,<sup>1</sup> instructing how to differentiate between potentially harmful agents, and innocuous antigens, such as those from

the diet. In the past decades we have witnessed an accelerated development of new generation techniques to study and characterize the intestinal microbiome, both compositionally and functionally. Overall, the technical capacity to explore the microbiome has advanced so rapidly, that it has somewhat outpaced our capacity for translating this enormous body of new knowledge into clear practical applications in medicine. It is thus fair to say that more questions than answers remain, but that is the essence of science. Can we identify which microbes are more adapted to maintenance of homeostasis or to pathogenic pathways? Should we focus on understanding the conditions that trigger transformation from a commensal to opportunistic pathogen? Are we capable of applying the knowledge learned to prevent or treat disease? How and what to treat when fundamental questions such as what constitutes a healthy microbiome,<sup>2</sup> have not been answered?

In this, and the next issue, of *Revista ACTA Gastroenterológica Latinoamericana*, we will feature a series of articles addressing the key role of the intestinal microbiome in the pathogenesis, as well as potential diagnosis and therapy of defined gastrointestinal conditions.

The prevalence of food sensitivities, which imply an immune underlying pathogenesis and could be allergic or autoimmune, such as celiac disease, and food intolerance have significantly increased in the past years.<sup>3</sup> The increase is so rapid, that environmental factors related to the microbiome, have been proposed. In the current issue of *Revista ACTA Gastroenterológica Latinoamericana*, Caminero describes the microbial mechanisms underlying

---

**Correspondence:** Elena F Verdu

Email: [verdue@mcmaster.ca](mailto:verdue@mcmaster.ca)

the development of food intolerance and sensitivities, which could be targeted with novel biotherapeutics to better treat these conditions. In this same issue Valdovinos provides an insightful review on the clinical application of probiotics in one of the most common conditions in gastroenterology, the irritable bowel syndrome. The area remains controversial, and more robust clinical trials are needed to identify specific probiotics that will benefit the clinically heterogeneous IBS. In the following edition of *Revista ACTA Gastroenterológica Latinoamericana*, De Palma & Bercik address the role of the intestinal microbiome in IBS, from a mechanistic perspective, increasing our understanding of microbial pathways leading to symptom generation. Rueda & Pinto-Sanchez, argue on the clinical evidence for the use of probiotics in celiac disease, from basic studies to recent meta-analyses. Finally, Santiago-Badenas & Verdu discuss the hypothesis and current evidence for the development of pre-clinical microbial biomarkers in ulcerative colitis.

The intestinal microbiome, without doubt, is a new chapter in medicine. However, the speed at which the technology to characterize the microbiome (compositionally and functionally) continues to advance, outpaces our capacity to implement the insights gained into clinical practice. The challenge for the future will be to successfully apply the knowledge accumulated into new diagnos-

tics, and biotherapeutics, taking into account specific microbiome-host interactions in a personalized manner.

### 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:** Verdu EF. Updates on Mechanisms and Future Potential of the Intestinal Microbiome in Gastroenterology. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(3):257-8. <https://doi.org/10.52787/oqlg2049>

### References

1. Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology*. 2018;154(1):28-37.
2. Shanahan F, Ghosh TS, O'Toole PW. The healthy microbiome-what is the definition of a healthy microbiome? *Gastroenterology*. 2021;160:483-94.
3. Caminero A, Meisel M, Jabri B, Verdu EF. Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(1):7-18.

## Reacciones adversas a los alimentos: ¿Cuál es el papel de los microorganismos?

Alberto Caminero 

Instituto de Investigación de enfermedades digestivas Farncombe Family. Universidad de McMaster, Hamilton, Ontario Canadá.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):259-270

Recibido: 12/07/2021 / Aceptado: 06/09/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/ntec5426>

### Resumen

Alrededor de un 25% de la población mundial experimenta reacciones adversas a los alimentos, las cuales son muy diversas tanto a nivel clínico como etiológico. De acuerdo con los procesos fisiopatológicos implicados, estas reacciones pueden clasificarse ampliamente como sensibilidades o intolerancias, según si están o no inmunomediadas. Las sensibilidades alimentarias especialmente presentan un problema clínico, económico y social creciente en todo el mundo. Aunque a ciencia cierta se desconoce la razón del incremento en la prevalencia de sensibilidades bien determinadas como son la enfermedad celíaca o la alergia alimentaria, el papel de los microorganismos tanto en la inducción como en la protección de dichas enfermedades ha sido propuesto. Primero, varios estudios sugieren que la microbiota intestinal, la gran cantidad de microbios que viven en nuestro tracto digestivo, median en la aparición de diferentes reacciones adversas a los alimentos. Estos estudios se basan en cambios observacionales en la composición y función de la microbiota fecal de

pacientes celíacos, alérgicos y con intolerancia alimentaria en comparación con controles o sanos. Segundo, agentes microbianos infecciosos se han relacionado con la rotura de la tolerancia oral frente a componentes dietéticos y la aparición de diferentes reacciones adversas a los alimentos. Pero, ¿cómo pueden los microorganismos participar en las sensibilidades e intolerancias alimentarias? Los estudios preclínicos con modelos animales no solo apoyan las observaciones en humanos, además muestran la importancia causal de los microbios en el curso de dichas enfermedades, a la vez que informan de los mecanismos específicos mediante los cuales los microbios participan en las reacciones alimentarias. El objetivo de este estudio es la revisión de la evidencia científica que apoya el papel de los microbios en las principales reacciones adversas a los alimentos descritas, con énfasis en los mecanismos subyacentes mediante los cuales los microorganismos pueden mediar en ellas. El descubrimiento de las principales vías moleculares involucradas en las reacciones patogénicas a los alimentos dietéticos acelerará el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos con el objetivo de prevenir y tratar las sensibilidades y las intolerancias alimentarias.

**Palabras claves.** Intolerancia alimentaria. Sensibilidad alimentaria. Alergia alimentaria. Permeabilidad intestinal. Microbiota.

### Adverse Reactions to Food. What is the Role of Microorganisms?

#### Summary

It is estimated that around 25% of the population worldwide experience adverse reactions to food, which are very

**Correspondencia:** Alberto Caminero  
Correo electrónico: [acamine@mcmaster.ca](mailto:acamine@mcmaster.ca)

*diverse based on both etiology and clinical presentation. According to the pathophysiological processes involved, adverse reactions to foods can be broadly classified as sensitivities or intolerances, depending on whether they are immune-mediated, or not. Specifically, food sensitivities have become a growing clinical, economic, and social problem nowadays. Although the reason for the increased prevalence of well-determined food sensitivities such as celiac disease and food allergies is not well understood, the role of microbes in both inducing and protecting from these conditions has been proposed. First, several studies suggest that the gut microbiota, the vast number of microbes that live in our digestive tract, influence the appearance of different adverse reactions to food. These studies are based on observational changes in the composition and function of the fecal microbiota of celiac, allergic and food intolerant patients when compared to controls or healthy participants. Second, infectious microbial agents have been related to the loss of oral tolerance towards dietary components and the occurrence of different adverse reactions to foods. However, how could microbes participate in food sensitivities and intolerances from a mechanistic point of view? Preclinical studies with animal models not only support observations in humans, they also show a causal role of microbes in the occurrence and course of these diseases, while informing the specific underlying mechanisms. The aim of this review is to summarize the scientific evidence that supports the role of microbes in the main adverse reactions to food described, with an emphasis on the underlying mechanisms. The discovery of the main molecular pathways involved in pathogenic reactions to diet foods will accelerate the development of new therapeutic approaches with the aim of preventing and treating food sensitivities and intolerances.*

**Keywords.** Food intolerances. Food sensitivity. Food allergy. Intestinal permeability. Microbiota.

## Introducción

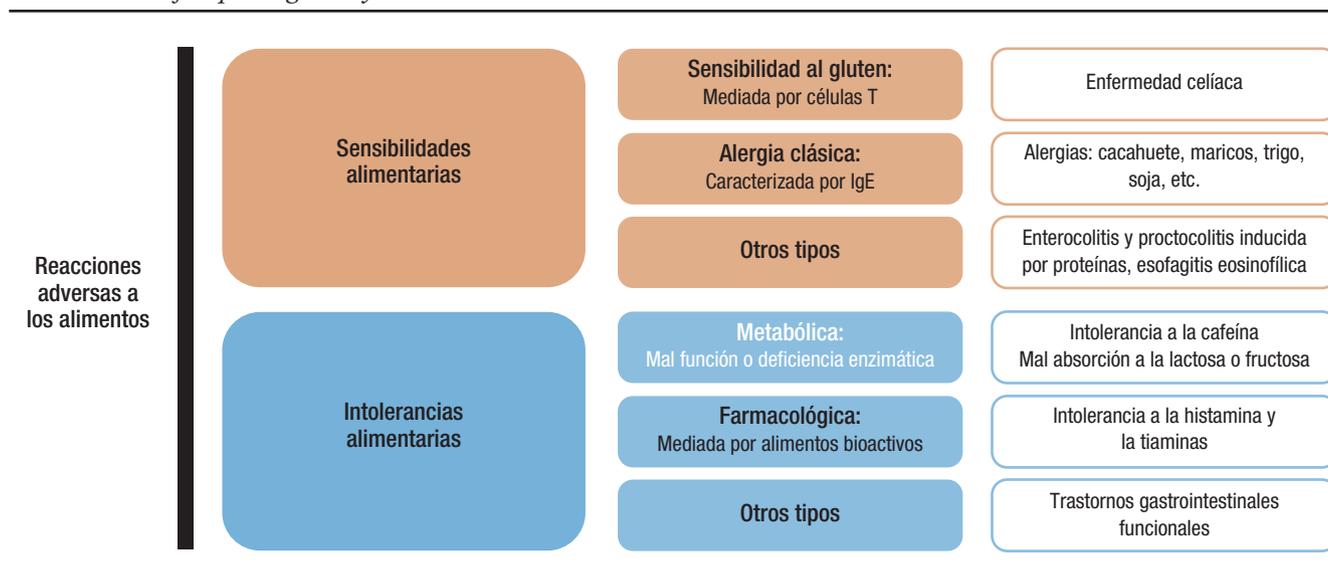
Las reacciones alimentarias han incrementado enormemente en los últimos años convirtiéndose en un serio problema sanitario.<sup>1,2</sup> Se estima que una quinta parte de la población mundial experimenta reacciones adversas a diversos componentes de la dieta.<sup>3</sup> Dichas reacciones no solo tienen una gran repercusión a nivel clínico, además pueden acarrear una importante carga económica y social perjudicando la calidad de vida de los pacientes.<sup>4-8</sup> Además del mayor coste de los alimentos libres de componentes compuestos perjudiciales (antígenos) como el

gluten, lactosa, etc, la ubiquidad de estos antígenos tiene un fuerte impacto tanto en la industria como en servicios de restauración y de manufacturación de alimentos; lo cual implica que los pacientes eviten reuniones sociales y sufran una mayor carga psicológica. Así mismo, algunas reacciones alimentarias pueden resultar fatales en algunos casos. Como veremos en esta revisión bibliográfica, las reacciones adversas a los alimentos son muy diversas tanto a nivel clínico como etiológico.<sup>3</sup> En muchas de ellas, el incremento en la prevalencia no puede explicarse por la deriva genética, lo que sugiere un papel crítico de factores ambientales aún desconocidos como modificadores de la expresión de la enfermedad.<sup>9</sup> Varios factores ambientales han sido propuestos y muchos de ellos se incluyen dentro de los cambios en el estilo de vida producidos en las últimas décadas. Estos cambios se caracterizan por una menor exposición a antígenos ambientales (teoría de la higiene), diferentes patrones de lactancia y variaciones en el tipo de alimentación actual, más occidentalizada, con un mayor consumo de alimentos procesados y potencialmente más “proinflamatorios”.<sup>10</sup> Estudios recientes apuntan al papel pivotante de los microorganismos tanto en la generación de respuestas homeostáticas, así como en su participación en la rotura de tolerancia frente a ciertos alimentos.<sup>11</sup> En este artículo discutiremos la evidencia científica que sugiere la importancia de los microbios en la aparición de las principales reacciones adversas conocidas, así como los mecanismos mediante los cuales los microorganismos pueden participar en la aparición de dichas respuestas adversas a los alimentos. También discutimos las dianas terapéuticas que pueden ser diseñadas para apuntalar a dichas vías y que podrían desarrollarse para prevenir o tratar mejor las reacciones adversas alimentarias.

## Clasificación de las reacciones alimentarias adversas

La reacción adversa a los alimentos es cualquier respuesta clínica anormal que puede atribuirse a la ingestión, contacto o inhalación de un alimento, de sus derivados o de uno de sus aditivos, y que a su vez puede ser perfectamente tolerado por la gran mayoría de las personas.<sup>12</sup> Las manifestaciones clínicas de dichas reacciones son diversas según la etiología subyacente y los procesos fisiopatológicos implicados. Se trata, por tanto, de un concepto amplio que abarca todo tipo de anomalía, sin dejar constancia de su mecanismo causal. Las reacciones adversas pueden clasificarse de una manera amplia en sensibilidades o intolerancias dependiendo si dependen de una respuesta inmune o una alteración mecánica, respectivamente.<sup>3, 13</sup> (Figura 1).

**Figura 1.** Clasificación de las principales reacciones adversas a los alimentos en humanos: Las reacciones a los alimentos se pueden dividir en intolerancias alimentarias (no inmuno-mediadas) y sensibilidades alimentarias (inmuno-mediadas) de acuerdo con su fisiopatología subyacente.



### Sensibilidades alimentarias

Las sensibilidades alimentarias son aquellas reacciones adversas con base inmunológica comprobada que presentan algunos pacientes tras la ingestión de un alimento.<sup>3</sup> Se produce principalmente en pacientes previamente sensibilizados y se desencadena tras el consumo de pequeñas cantidades de antígenos o alérgenos dietéticos. Estas a su vez pueden clasificarse en base al tipo de respuesta inmune generada tras el consumo del antígeno, siendo la alergia alimentaria y la enfermedad celíaca las sensibilidades más representativas.<sup>11</sup> El único tratamiento efectivo para dichas sensibilidades es la eliminación completamente de la dieta de por vida del agente dietético disparador de la respuesta inmune.<sup>14</sup>

### Alergia alimentaria

Las sensibilidades a los alimentos con fisiopatología alérgica clásica se caracterizan por un proceso de “sensibilización” con la consecuente generación de Inmunoglobulina (Ig)- E específica frente al alérgeno alimentario.<sup>15</sup> Esto conlleva a una respuesta inmune adaptativa tras la re-exposición al alimento inducida por la unión de la IgE específica del alérgeno al receptor FcεRI presente en células efectoras como los mastocitos y basófilos. Estas células se reticulan y liberan mediadores, como la histamina, que causan síntomas agudos. Una respuesta fuerte al alérgeno podría conducir a la anafilaxia, que se define como una reacción alérgica grave de inicio rápido que afecta a múltiples tejidos y puede causar la muerte.<sup>16</sup> Hay muchos

tipos de alergias alimentarias siendo las más características las alergias al cacahuete, marisco, soja, leche o trigo, entre otros.<sup>15, 17</sup> Aunque la forma clásica de alergias requiere la presencia de IgE sistémica frente al alérgeno, se han descrito otras sensibilidades alimentarias con fisiopatología alérgica que aparentemente no están mediadas por la IgE;<sup>3</sup> bien porque no se produce o por que los niveles son bajos para su detección sistémica. Algunos estudios sugieren que existe producción de IgE en la mucosa, pero en niveles circulantes insuficientes para ser detectados.<sup>18</sup> En contraste con la alergia alimentaria mediada por IgE bien definida, los enfoques de diagnóstico y los mecanismos inmunitarios subyacentes a estas afecciones no se comprenden bien.<sup>13</sup> La alergia alimentaria no mediada por IgE incluye diferentes afecciones médicas, como el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas y la proctocolitis inducida por proteínas alimentarias.<sup>3</sup> Otro grupo de enfermedades crónicas con fisiopatología alérgica y mecanismos poco comprendidos son la alergia a la proteína de la leche de vaca, la esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis. En la esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis, la naturaleza del alérgeno alimentario permanece indeterminada.<sup>3</sup>

La prevalencia de alergias alimentarias ha incrementado enormemente en los países occidentales. Se estima que 250 millones de personas padecen alergia alimentaria en todo el mundo.<sup>19</sup> El origen de las alergias, así como su incremento en la prevalencia en las últimas décadas, se desconoce. Se ha sugerido que la menor exposición mi-

crobiana (teoría de la higiene) va acompañado con mayores procesos de sensibilización.<sup>20</sup> Además, se sabe que determinados factores infecciosos o toxinas microbianas pueden liderar a procesos de sensibilización como aquellos observados en las alergias.<sup>21-23</sup>

### Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca es una enteropatía inflamatoria crónica del intestino delgado con características autoinmunes que aparece en individuos genéticamente susceptibles y es causada por una respuesta inmunitaria inapropiada a las proteínas del gluten.<sup>24</sup> La enfermedad celíaca es una de las afecciones crónicas relacionadas con los alimentos más comunes, con una prevalencia mundial del 1,4%.<sup>25</sup> A diferencia de las alergias alimentarias, la enfermedad celíaca se caracteriza principalmente por una respuesta celular a las proteínas del gluten presentes en diferentes cereales como el trigo, el centeno y la cebada. Tras la ingesta de estos cereales, se produce una expansión aberrante de células T tipo CD-4 dependientes de gluten en pacientes que específicamente presentan los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA, por sus siglas en inglés)-DQ2 o DQ8.<sup>26</sup> Esta respuesta inmune adaptativa conlleva la aparición de atrofia vellositaria, hiperplasia de las criptas y linfocitosis intraepitelial en la mucosa del intestino delgado de pacientes celíacos. El daño característico de la mucosa del intestino delgado ha sido la piedra angular en el diagnóstico de la enfermedad, aunque los métodos serológicos, incluida la detección de auto-anticuerpos transglutaminasa tisular 2, se utilizan comúnmente en el estudio diagnóstico.<sup>24</sup> Aunque se ha demostrado que la susceptibilidad genética del paciente, junto con la ingesta de gluten dietético, son necesarios para padecer dicha enfermedad, otros factores podrían tener un papel importante debido a que solo un pequeño porcentaje (3%) de las personas genéticamente susceptibles desarrollan la enteropatía.<sup>9</sup>

Como ocurre con otras sensibilidades alimentarias y enfermedades autoinmunes, la prevalencia de la enfermedad celíaca está aumentando en todo el mundo.<sup>2, 9</sup> Debido a que no todas las personas con riesgo genético desarrollan la enfermedad celíaca, y a que el aumento en la prevalencia ha sido demasiado rápido para ser explicado por la deriva genética o a una mayor capacidad diagnóstica, diferentes factores ambientales han sido propuestos como mediadores de la enfermedad.<sup>9</sup> Estos incluyen la introducción de gluten en las dietas infantiles (tiempo, cantidad y frecuencia), patrones de lactancia o infecciones intestinales.<sup>9, 27, 28</sup> Varios estudios longitudinales y de cohorte han demostrado que diferentes infecciones gas-

trointestinales aumentan el riesgo de enfermedad celíaca.<sup>27, 29</sup> Así mismo se han descrito alteraciones intestinales en la microbiota de los pacientes celíacos.<sup>10</sup>

### Intolerancias alimentarias

Las intolerancias son reacciones alimentarias adversas que implican mecanismos no inmunes.<sup>3</sup> Es decir, en la respuesta clínica al antígeno no interviene, o no ha podido demostrarse la intervención de, un mecanismo inmunológico. Sin embargo, existe un componente genético, epigenético o ambiental que ha originado la predisposición a ello. Las intolerancias pueden ser de diversa índole.<sup>12</sup> Quizás las más caracterizadas son las intolerancias metabólicas, las cuales ocurren por la falta, deficiencia o mal función de ciertas enzimas o proteínas necesarias para el proceso de digestión o absorción de un alimento. Aquí encontramos reacciones adversas comunes como la intolerancia a la cafeína o la malabsorción a la lactosa o la fructosa.<sup>12, 13</sup> La intolerancia a la lactosa sirve como ejemplo gráfico para la definición de estas reacciones adversas. En esta intolerancia existe una incapacidad para degradar el disacárido lactosa debido a una deficiencia primaria o secundaria de  $\beta$ -galactosidasa (lactasa).<sup>30</sup> Como consecuencia, la lactosa no digerida llega al colon, donde es fermentada por la microbiota intestinal, lo que provoca la producción de gases (hidrógeno, dióxido de carbono y metano) e hinchazón.<sup>11</sup> La intolerancia metabólica suele ocurrir por la presencia de la sustancia que causa el problema de modo independiente de su acción farmacológica sobre algún tejido o receptor. Esto las diferencia del otro subtipo clásico, las intolerancias farmacológicas. Estas reacciones ocurren tras la absorción de grandes cantidades de ciertas sustancias bioactivas que aparecen en determinados alimentos y que no son adecuadamente metabolizadas. En este caso, la reacción adversa es consecuencia de la acción farmacológica directa de la sustancia bioactiva frente a un receptor o tejido del hospedador. Aquí encontramos la intolerancia a la histamina o la tiamina.<sup>12</sup> En los tipos de intolerancias aquí mencionados, el papel de los microbios en la generación de reacciones adversas parece nulo, circunstancial o secundario (por ejemplo, el exceso de fermentación en el caso de la lactosa) al efecto originado por el factor dietético o la deficiencia metabólica del hospedador.

En otras entidades clínicas, como los trastornos gastrointestinales funcionales, los componentes específicos de los alimentos y los mecanismos subyacentes responsables de la generación de síntomas siguen sin estar claros.<sup>31, 32</sup> Pacientes con trastornos gastrointestinales funcionales frecuentemente reconocen a distintos componentes de la dieta como disparadores del cuadro clínico y diferen-

tes antígenos dietéticos son capaces de inducir procesos proinflamatorios leves a nivel de la mucosa.<sup>33, 34</sup> Sin embargo, muchos de estos pacientes no reciben un diagnóstico concluyente incluso después de la provocación alimentaria controlada con placebo.<sup>35</sup> Estudios recientes han sugerido que reacciones adversas a los alimentos en algunos pacientes con trastornos funcionales pueden ser desencadenados por ciertos microorganismos.<sup>33</sup> De hecho, el mejor ejemplo en gastroenterología de una afección post-infecciosa se relaciona con el síndrome del intestino irritable. En pacientes con intestino irritable post-infeccioso, la disfunción intestinal y el estado inflamatorio de bajo grado característico del trastorno se mantienen mucho después de que desaparecen las infecciones iniciales, y van frecuentemente acompañados de intolerancias alimentarias con origen y mecanismos inciertos.<sup>36-38</sup>

### **Microbios y reacciones alimentarias adversas: ¿Cuál es la evidencia científica?**

Aunque el papel causal de los microorganismos en la generación de sensibilidades y tolerancias alimentarias en humanos es bastante difícil de estudiar, diversos estudios observacionales y preclínicos sugieren que los microbios pueden desencadenar o proteger frente a dichas condiciones.<sup>39</sup> Los humanos coexistimos con una compleja comunidad microbiana, la cual nos aporta múltiples beneficios fisiológicos, en una auténtica relación de mutualismo. Esta relación es especialmente relevante en nuestro intestino y nuestra comunidad compuesta de bacterias, virus y arqueas, constituye lo que se conoce como la “microbiota” o el “microbioma”.<sup>40</sup> La microbiota intestinal influye en la fisiología, el metabolismo y en la inmunidad del huésped y, en consecuencia, los mecanismos homeostáticos y de tolerancia.<sup>39</sup> Por tanto, la microbiota del individuo es relevante para el “normal” funcionamiento del organismo y su alteración podría favorecer el desarrollo de ciertas reacciones alimentarias adversas.<sup>11</sup> Varios grupos han observado una asociación entre la aparición de sensibilidades a los alimentos con prácticas que pueden afectar la composición de la microbiota intestinal, como son los patrones alimenticios en la edad temprana, la toma de antibióticos u otros fármacos o el parto por cesárea.<sup>41-43</sup> Además, se han descrito alteraciones en la microbiota intestinal, lo que se conoce como “disbiosis”, tanto en la enfermedad celíaca como en diversos tipos de alergia.<sup>44-49</sup> Así mismo, variaciones de grupos bacterianos en la infancia han sido asociados con un mayor riesgo a sufrir alergias a lo largo de la vida. Por otro lado, un estudio reciente también sugirió que una “firma” microbiana específica puede distinguir entre los bebés con y sin alergia alimentaria mediada por IgE. Los autores encontraron una correlación positiva

entre *Clostridium* sensu stricto y la IgE sérica específica del alérgeno.<sup>50</sup> Aunque muchos de estos estudios tienden a ser simplistas y con un número o tipo de muestras no ideal, los resultados parecen evidenciar la importancia que pueden tener los microorganismos en las reacciones adversas a los alimentos.<sup>9</sup> Si bien es cierto, hoy en día no se ha sido capaz de definir ningún perfil microbiano “patogénico” para ninguna enfermedad específica, ya sea autoinmune, inflamatoria o de sensibilización; así como las características de un microbioma “beneficioso”.<sup>9</sup> Cada estudio parece mostrar diferentes variaciones microbianas asociados a enfermedad, algunas contradictorias, lo que resalta la dificultad en la interpretación de este tipo de trabajos. Hay que también tener en cuenta que muchos factores median en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal. La dieta, edad, medicación, raza, entre otros, afectan a la microbiota añadiendo un nivel más de complejidad a la hora de interpretar los datos generados en los estudios de caracterización del microbioma.<sup>9</sup> Por tanto, como ocurre en muchas otras patologías, el papel de la microbiota intestinal en la generación de respuestas a los alimentos es asociativo y se basa en diferencias en la composición entre pacientes y sanos.<sup>10</sup>

El papel de los agentes infecciosos en la generación de reacciones adversas a los alimentos parece más evidente, al menos en ciertas condiciones. Una infección se define como el proceso en el que un microorganismo patógeno invade y se multiplica patogénicamente en un hospedador. Estudios tanto clínicos como epidemiológicos sugieren una asociación entre las infecciones intestinales bacterianas y virales con diversas sensibilidades alimentarias.<sup>23, 27, 29, 51-54</sup> Los estudios prospectivos de cohortes de nacimiento dan información muy valiosa a este respecto. Utilizando la enfermedad celíaca como ejemplo, un estudio longitudinal ha proporcionado evidencia de que una mayor frecuencia de infecciones por rotavirus, que generalmente afecta el intestino delgado y conduce a un aumento transitorio de la permeabilidad intestinal, predice un mayor riesgo de enfermedad celíaca en individuos genéticamente predisuestos.<sup>29</sup> No es el único estudio que ha mostrado este tipo de observaciones, aunque, curiosamente, el agente infeccioso no siempre es el mismo. De hecho, agentes bacterianos tan diferentes como *Campylobacter jejuni* o *Giardia* y virales como *Parechovirus*, *Adenovirus*, Influenza o hepatobiliares han sido asociados a la enfermedad celíaca.<sup>53, 55-58</sup> Las infecciones también parece que son de relevancia en reacciones adversas dentro del espectro de las intolerancias. El ejemplo mejor caracterizado en gastroenterología de una afección post-infecciosa se relaciona con el síndrome del intestino irritable, en el que tanto el trabajo básico con animales como los estu-

dios clínicos después de una gastroenteritis epidémica demostraron el desarrollo de disfunción intestinal en hasta el 30% de la población que padecía la infección.<sup>37, 38</sup> Este tipo de pacientes con frecuencia informan de intolerancias alimentarias, así como un empeoramiento de los síntomas después de la ingestión de componentes dietéticos específicos.<sup>36</sup> Recientemente, utilizando modelos animales, se demostró que los agentes infecciosos tanto virales como bacterianos inducen la activación inmune relevante para las sensibilidades e intolerancias.<sup>59, 60</sup> Se refuerza así la hipótesis de que las infecciones virales o bacterianas pueden contribuir a la generación de reacciones adversas a los alimentos. Queda por resolver si la protección frente a determinadas infecciones, bien mediante vacunación u otros mecanismos, confiere protección frente a reacciones adversas alimentarias.

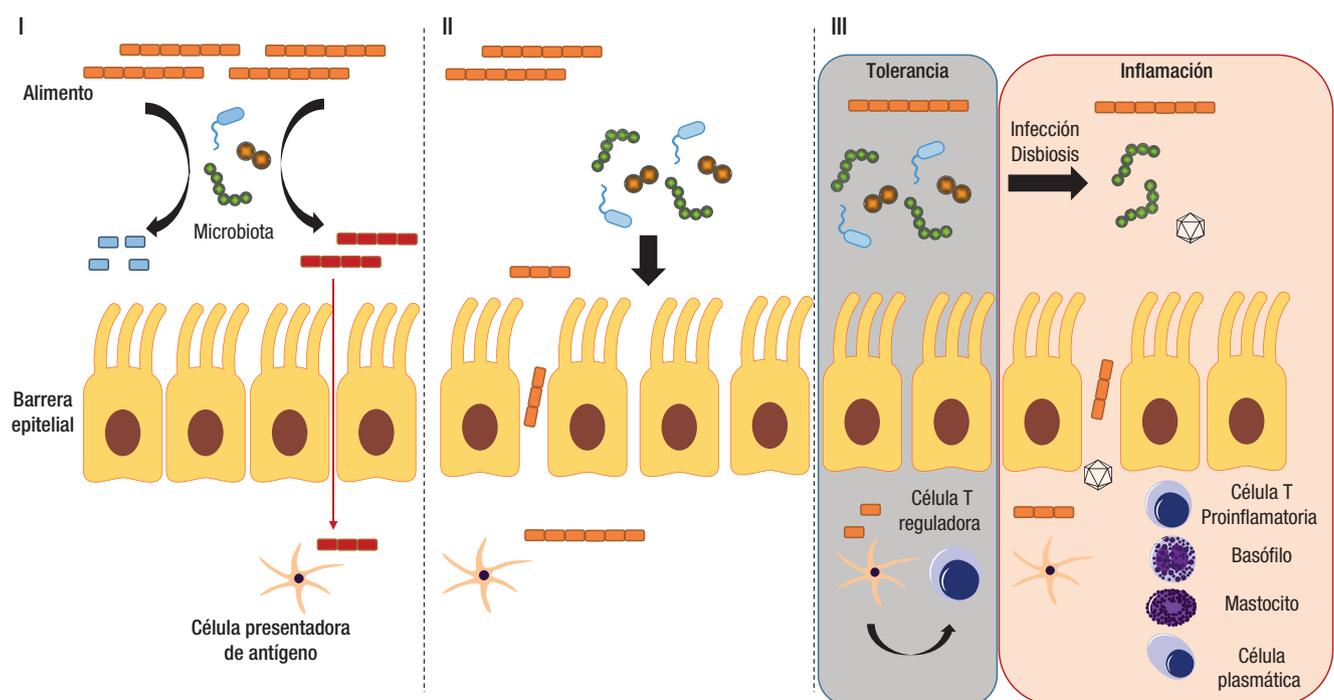
A la hora de estudiar mecanismos de causalidad en la generación de reacciones adversas a los alimentos, es necesario llevar a cabo estudios pre-clínicos en el laboratorio. Si bien es cierto que los modelos pre-clínico no siempre recapitulan la complejidad y todas las caracterís-

ticas observadas en las enfermedades humanas, los estudios en animales han ayudado a proporcionar una visión mecanicista y apoyan la idea de que las respuestas a diferentes antígenos o alérgenos pueden ser moduladas por los microorganismos.<sup>11</sup> De hecho, la mayor parte de la evidencia mecanicista surge de este tipo de estudios básicos y demuestran la importancia de las interacciones de microorganismos específicos con el antígeno o alérgeno en sí, así como en la inducción de respuestas pro-inflamatorias o de tolerancia en el huésped por microorganismos.<sup>11</sup> Las siguientes secciones amplían estos conceptos.

### Mecanismos microbianos mediadores de reacciones adversas: Posibles dianas terapéuticas

Los microbios pueden participar en la susceptibilidad o desencadenamiento de las diferentes reacciones adversas mediante diferentes mecanismos y rutas subyacentes (Figura 2). En esta sección discutiremos las más importantes, así como su posible aprovechamiento terapéutico o de prevención de la enfermedad.

**Figura 2.** Mecanismos principales mediante los cuales los microbios pueden participar en las reacciones adversas alimentarias. (I) Los alimentos ingeridos en la dieta pueden ser metabolizados por la microbiota intestinal incrementando o reduciendo su inmunogenicidad. (II) Los microbios a su vez son capaces de interactuar con la mucosa intestinal incrementando la permeabilidad intestinal y el paso de los antígenos (III). Por último, los microorganismos también pueden dictar el tipo de respuesta inmune hacia los componentes dietéticos, mediando entre una respuesta inmune tolerogénica (fondo gris) o patogénica (fondo naranja).



## Modificación antigénica

La gran mayoría de los antígenos y alérgenos alimentarios capaces de inducir reacciones adversas en humanos son resistentes a las condiciones inhóspitas del tracto digestivo y no son completamente digeridos por nuestras enzimas humanas.<sup>61-63</sup> Sin embargo, el papel de la microbiota intestinal en el metabolismo antigénico se subestima con frecuencia. La microbiota intestinal provee al hospedador de un vasto catálogo de rutas enzimáticas que no se encuentran presentes en nuestro organismo, ayudando a la digestión de componentes dietéticos de difícil asimilación.<sup>64</sup> Es decir, los componentes de la dieta no utilizados por nuestro organismo se convierten en sustratos para los microbios intestinales que, en última instancia, dictarán su absorción por nuestro intestino, así como su inmunogenicidad.<sup>65</sup> Se ha demostrado que el tracto gastrointestinal humano alberga diversos microbios con la capacidad de digerir diferentes antígenos consumidos en nuestra dieta.<sup>66-69</sup> Estos microbios tienen un efecto dual, incrementando o reduciendo su inmunogenicidad en base al tipo de digestión (parcial vs total).<sup>70</sup> Hay que tener en cuenta que digestiones parciales, sin la completa eliminación de los antígenos, puede ayudar a la difusión y acceso sistémico de dichos antígenos, facilitando las respuestas inmunes adversas.<sup>70</sup> Así mismo, las enzimas producidas por dichos microorganismos pueden inducir respuestas inmunes adversas de relevancia en las sensibilidades alimentarias.<sup>59</sup> Por otro lado, eficientes bacterias degradadoras de antígeno localizadas en el tracto digestivo alto puede proporcionar protección frente a reacciones alimentarias adversas.<sup>70, 71</sup> Se puede concluir que las personas pueden presentar una mayor o menor capacidad para desarrollar determinadas sensibilidades o intolerancias alimentarias en base a la capacidad metabólica que presenta su microbiota.

La capacidad microbiana para degradar antígenos dietéticos puede ser una estrategia terapéutica para determinadas reacciones adversas a los alimentos.<sup>14, 72</sup> Aunque parece complicado su uso en reacciones inmunogénicas rápidas y peligrosas, como las que se observan en las alergias y anafilaxis, el uso de bacterias probióticas metabolizadoras de antígenos, así como sus enzimas purificadas (terapia enzimática oral), ha sido propuesto en sensibilidades como la enfermedad celíaca.<sup>73-76</sup> Es difícil que estas terapias puedan sustituir a una dieta libre de gluten. Sin embargo, su uso puede ser de interés como terapia suplementaria o en la industria alimentaria ya que la contaminación cruzada de alimentos es un problema considerable en las sensibilidades alimentarias.<sup>14</sup>

## Incremento de la permeabilidad intestinal

La barrera de la mucosa dicta el paso de alimentos desde la luz hasta la lámina propia a través de diferentes vías, dentro de las que se incluyen las vías transcelulares y paracelulares. El paso excesivo de antígenos dietéticos se ha asociado con reacciones adversas en la lámina propia, así como con procesos de sensibilización alimentaria.<sup>77</sup> De hecho, un incremento en la permeabilidad intestinal ha sido reportado en diferentes condiciones alimentarias.<sup>77, 78</sup> Muchos patógenos interactúan con la barrera intestinal, lo que subraya la importancia de las interacciones bacteriano-huésped tanto en la salud como en la enfermedad.<sup>11</sup> Por ejemplo, distintas toxinas microbianas son capaces de inducir un incremento en la barrera intestinal. De hecho, la toxina colérica de *Vibrio cholerae* se usa frecuentemente en modelos animales para inducir sensibilidad alimentaria.<sup>79</sup> Diferentes microorganismos, tanto virus como bacterianos, tienen la capacidad de inducir un incremento en la permeabilidad intestinal por diferentes mecanismos. Estos efectos pueden resultar de la modificación directa de las proteínas de unión estrecha (*tight junctions*) que mantienen unidas las células epiteliales, así como la activación de otros receptores de alarma tanto en células epiteliales como en células presentadoras de antígeno.<sup>80-82</sup> Dentro de estos receptores, se han sugerido que los receptores de tipo toll (o *toll like receptor*) o el receptor de hidrocarburos arilo pueden ser de especial relevancia en la respuesta a antígenos dietéticos.<sup>83, 84</sup> Además, el epitelio intestinal influye en la tolerancia a antígenos tanto microbianos como alimentarios al condicionar a las células presentadoras de antígeno presentes en las mucosas a inducir un fenotipo tolerogénico o pro-inflamatorio,<sup>85, 86</sup> como veremos más adelante. Los patógenos también pueden alterar la capa mucosa intestinal a través de la degradación del moco o inhibiendo las señales comensales normales para la producción de moco.<sup>87</sup> Por otro lado, se ha demostrado que bacterias comensales pertenecientes al grupo Clostridia protegen frente a la sensibilización alérgica en modelos preclínicos a través de la regulación de las células linfoides innatas y la permeabilidad intestinal,<sup>88</sup> dando un aliento a su posible uso terapéutico.

La fortificación de la barrera intestinal ha sido propuesta en la enfermedad celíaca. El acetato de larazotida, un regulador sintético de uniones estrechas, se ha probado en un estudio de fase 3 con más de 650 pacientes celíacos en dieta libre de gluten con síntomas persistentes.<sup>89</sup> Este es el ensayo clínico más avanzado para un fármaco destinado a ser utilizado terapéuticamente en la celiaquía. Además, ciertas formulaciones probióticas

como la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG o probióticos modificados genéticamente expresando el inhibidor de proteasas elafina han mostrado capacidad de restaurar la permeabilidad intestinal en estudios preclínicos.<sup>90-92</sup> El uso de este tipo de estas estrategias para otras reacciones adversas a los alimentos, específicamente para aquellas que van asociadas a un proceso de sensibilización, es más difuso.

### Rotura de la tolerancia oral: Infecciones

Los microbios a los que están expuestos los humanos tienen la capacidad de dictar el tipo de respuesta inmune de la mucosa. Por un lado, la microbiota intestinal juega un papel muy importante a la hora de mantener un ambiente intestinal tolerogénico u “homeostático” en el hospedador a través de diversos mecanismos entre los que se encuentran el mantenimiento de la integridad epitelial y la educación funcional de las células T reguladoras tolerogénicas.<sup>11</sup> En dichas condiciones se previene una respuesta inflamatoria contra antígenos extraños. Muchos de estos efectos están mediados por compuestos microbianos y metabolitos inmunomoduladores que resultan del metabolismo bacteriano de los sustratos de la dieta como son los ácidos grasos de cadena corta (butirato, acetato o propionato) o los metabolitos derivados del triptófano (compuestos indólicos).<sup>93-97</sup> Por ejemplo, el butirato, un metabolito que deriva del metabolismo bacteriano de la fibra dietética, tiene la capacidad de inducir células T regulatorias necesarias para el mantenimiento de la tolerancia a los antígenos alimentarios.<sup>98</sup> Así mismo, indoles derivados del triptófano reducen procesos de sensibilización al gluten en estudios preclínicos a través del receptor de los hidrocarburos arilo.<sup>84</sup>

Por otro lado, diferentes factores ambientales, dentro de los que se incluyen a los microorganismos, tienen la capacidad de romper esta respuesta inmune reguladora hacia los antígenos de la dieta y liderar una respuesta inflamatoria. Como resultado se produce una pérdida de tolerancia hacia dicho antígeno.<sup>11</sup> Surge la pregunta de cómo las infecciones microbianas pueden afectar las vías de señalización moleculares del huésped que están involucradas en la pérdida de tolerancia oral a los antígenos dietéticos.<sup>54</sup> Estudios recientes han mostrado que diversas infecciones víricas activan vías inflamatorias específicas donde tienen lugar las respuestas de las células T a los antígenos de la dieta en modelos animales. Esta activación deroga la respuesta de las células T tolerogénicas induciéndose en su lugar una respuesta patogénica liderada por células T frente al antígeno.<sup>60,99</sup> Así mismo, también se ha demostrado recientemente que determinadas infecciones pueden desencadenar una respuesta

inmune local en la mucosa de ratones, caracterizada por la producción de anticuerpos IgE frente al antígeno específicamente en la mucosa del ratón. La posterior exposición a dicho antígeno tras la infección indujo un incremento en el dolor visceral abdominal a través de un mecanismo dependiente de la IgE, los mastocitos y el receptor de histamina H1.<sup>33</sup> Esta respuesta podría explicar la generación de determinadas intolerancias alimentarias funcionales poco definidas y serológicamente negativas como las que se observan por ejemplo en el síndrome del intestino irritable.<sup>100</sup> Todos estos trabajos preclínicos son de gran relevancia ya que dan una dimensión mecanicista a previos estudios observacionales en los que infecciones víricas de diferente índole se asocian con el diagnóstico de sensibilidades alimentarias y la aparición de intolerancias en enfermedades intestinales funcionales.

Aunque tanto la inducción de tolerancia como la activación de vías homeostáticas mediante mediadores microbianos está lejos de la aplicación clínica, descifrar las vías moleculares regulatorias en los humanos y sus activadores microbianos o metabólicos permitirá la aparición de dianas terapéuticas sensatas en el futuro.<sup>101</sup> Estas podrían incluir la activación directa de receptores de naturaleza homeostática como son el receptor de los hidrocarburos arilo o la suplementación con cepas bacterianas probióticas beneficiosas.<sup>14, 84</sup> Un estudio reciente ha demostrado que ciertos comensales activan las células T reguladoras nacientes a través de la ruta MyD88 para proteger contra las sensibilidades a los alimentos.<sup>102</sup> Sin embargo, la reversión de procesos de sensibilización previamente establecidos parece poco probable con estas prácticas. No obstante, enfoques terapéuticos no-microbianos basados en la inducción de tolerancia al antígeno se están probando en condiciones como la enfermedad celíaca.<sup>103</sup> Pese a todas las adversidades a las que se enfrentan, estos estudios son de gran interés ya que permitirían el consumo y asimilación del antígeno por parte del paciente.<sup>14</sup> Por último, la protección frente a microbios capaces de inducir procesos de sensibilización, mediante campañas de vacunación, por ejemplo, podría reducir la aparición de sensibilidades o intolerancias alimentarias específicas. La gran limitación con la que se encuentran estas estrategias preventivas radica en que microorganismos de diferente índole pueden ocasionar la aparición de reacciones adversas alimentarias.

### Conclusión

El papel de los microbios entéricos en la salud y las enfermedades se está estudiando ampliamente en todo el mundo. Estamos comenzando a comprender la im-

portancia que tienen los microbios en la generación de las diferentes reacciones adversas a los alimentos, que como aquí hemos visto, son muy complejas y heterogéneas. El conocimiento cada vez mayor de las interacciones específicas entre microorganismos, antígenos y hospedadores, así como de las vías moleculares subyacentes, acelerará el desarrollo de nuevas terapias para prevenir y tratar las sensibilidades y las intolerancias alimentarias.

**Agradecimientos.** *Alberto Caminero tiene una posición como Profesor Asistente subvencionada por “Douglas Family chair”.*

**Propiedad intelectual.** *Los autores declaran que los datos y figuras presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.*

#### 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:** *Caminero A. Reacciones adversas a los alimentos: ¿Cuál es el papel de los microorganismos? Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(3):259-70. <https://doi.org/10.52787/intec5426>*

#### Referencias

1. Tang ML, Mullins RJ. Food allergy: is prevalence increasing? *Internal medicine journal*. 2017;47(3):256-61.
2. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, *et al*. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137(1):88-93.
3. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(1):3-25.
4. Nowak-Węgrzyn A, Hass SL, Donelson SM, *et al*. The Peanut Allergy Burden Study: Impact on the quality of life of patients and caregivers. *The World Allergy Organization journal*. 2021;14(2):100512.
5. Shah S, Akbari M, Vanga R, *et al*. Patient perception of treatment burden is high in celiac disease compared with other common conditions. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(9):1304-11.
6. Bacigalupe G, Plocha A. Celiac is a social disease: family challenges and strategies. *Families, systems & health: the journal of collaborative family healthcare*. 2015;33(1):46-54.
7. Silvester JA, Weiten D, Graff LA, Walker JR, Duerksen DR. Living gluten-free: adherence, knowledge, lifestyle adaptations and feelings towards a gluten-free diet. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2016;29(3):374-82.
8. Pinto-Sanchez MI, Verdu EF, Gordillo MC, *et al*. Tax-deductible provisions for gluten-free diet in Canada compared with systems for gluten-free diet coverage available in various countries. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;29(2):104-10.
9. Caminero A, Verdu EF. Celiac disease: should we care about microbes? *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2019;317(2):G161-70.
10. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(9):497-506.
11. Caminero A, Meisel M, Jabri B, Verdu EF. Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2019;16(1):7-18.
12. Ruiz Sanchez JG, Palma Milla S, Pelegrina Cortes B, Lopez Plaza B, Bermejo Lopez LM, Gomez-Candela C. [A global vision of adverse reactions to foods: food allergy and food intolerance]. *Nutricion hospitalaria*. 2018;35(Spec No4):102-8.
13. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;30 Suppl:S87-94.
14. Kivela L, Caminero A, Leffler DA, Pinto-Sanchez MI, Tye-Din JA, Lindfors K. Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2021;18(3):181-95.
15. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet*. 2002;360(9334):701-10.
16. Cianferoni A, Muraro A. Food-induced anaphylaxis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2012;32(1):165-95.
17. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annual review of medicine*. 2009;60:261-77.
18. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2013;62(3):297-307.
19. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *The World Allergy Organization journal*. 2014;7(1):12.
20. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clinical and experimental immunology*. 2010;160(1):1-9.
21. Renz H, Skevaki C. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nature reviews. Immunology*. 2021;21(3):177-91.
22. Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, *et al*. Microbiome and Allergic Diseases. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1584.
23. Custovic A, Murray C, Simpson A. Allergy and infection: understanding their relationship. *Allergy*. 2005;60 Suppl 79:10-3.
24. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, *et al*. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.

25. Singh P, Arora A, Strand TA, *et al.* Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2018;16(6):823-36 e822.
26. Jabri B, Sollid LM. T Cells in Celiac Disease. *Journal of immunology.* 2017;198(8):3005-14.
27. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, *et al.* Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2017;15(5):694-702 e695.
28. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, *et al.* Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2016;62(3):507-13.
29. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, *et al.* Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *The American journal of gastroenterology.* 2006;101(10):2333-40.
30. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2008;27(2):93-103.
31. Moayyedi P, Simren M, Bercik P. Evidence-based and mechanistic insights into exclusion diets for IBS. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology.* 2020;17(7):406-13.
32. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2008;6(7):765-71.
33. Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF, *et al.* Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature.* 2021;590(7844):151-6.
34. Fritscher-Ravens A, Pflaum T, Mosinger M, *et al.* Many Patients With Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology.* 2019;157(1):109-18 e105.
35. Teufel M, Biedermann T, Rapps N, *et al.* Psychological burden of food allergy. *World journal of gastroenterology.* 2007;13(25):3456-65.
36. Barbara G, Grover M, Bercik P, *et al.* Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2019;156(1):46-58 e47.
37. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, *et al.* Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology.* 2006;131(2):445-50; quiz 660.
38. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2007;5(4):457-60.
39. Caminero A, Pinto-Sanchez MI. Host immune interactions in chronic inflammatory gastrointestinal conditions. *Current opinion in gastroenterology.* 2020;36(6):479-84.
40. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nature reviews. Microbiology.* 2013;11(4):227-38.
41. Lebowitz B, Spechler SJ, Wang TC, Green PH, Ludvigsson JF. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* 2014;46(1):36-40.
42. Lebowitz B, Murray JA, Verdu EF, *et al.* Gluten Introduction, Breastfeeding, and Celiac Disease: Back to the Drawing Board. *The American journal of gastroenterology.* 2016;111(1):12-14.
43. Zven SE, Susi A, Mitre E, Nylund CM. Association Between Use of Multiple Classes of Antibiotic in Infancy and Allergic Disease in Childhood. *JAMA pediatrics.* 2020;174(2):199-200.
44. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *Journal of clinical pathology.* 2009;62(3):264-9.
45. Nistal E, Caminero A, Herran AR, *et al.* Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: effect of age, gluten diet, and disease. *Inflammatory bowel diseases.* 2012;18(4):649-56.
46. Nistal E, Caminero A, Vivas S, *et al.* Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie.* 2012;94(8):1724-9.
47. Hua X, Goedert JJ, Pu A, Yu G, Shi J. Allergy associations with the adult fecal microbiota: Analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine.* 2016;3:172-9.
48. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, *et al.* Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2016;138(4):1122-30.
49. De Palma G, Nadal I, Medina M, *et al.* Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC microbiology.* 2010;10:63.
50. Ling Z, Li Z, Liu X, *et al.* Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Applied and environmental microbiology.* 2014;80(8):2546-54.
51. Kagnoff MF, Austin RK, Hubert JJ, Bernardin JE, Kasarda DD. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *The Journal of experimental medicine.* 1984;160(5):1544-57.
52. Marild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Stordal K. Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study. *The American journal of gastroenterology.* 2015;110(10):1475-84.
53. Tapia G, Chuda K, Kahrs CR, *et al.* Parechovirus Infection in Early Childhood and Association With Subsequent Celiac Disease. *The American journal of gastroenterology.* 2021;116(4):788-95.
54. Verdu EF, Caminero A. How infection can incite sensitivity to food. *Science.* 2017;356(6333):29-30.
55. Verdu EF, Mauro M, Bourgeois J, Armstrong D. Clinical onset of celiac disease after an episode of *Campylobacter jejuni* enteritis. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie.* 2007;21(7):453-5.
56. Karhus LL, Gunnes N, Stordal K, *et al.* Influenza and risk of later celiac disease: a cohort study of 2.6 million people. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2018;53(1):15-23.
57. Casella G, Vigano D, Romano Settanni C, *et al.* Association between celiac disease and chronic hepatitis C. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench.* Summer. 2016;9(3):153-7.

58. Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Paparo F, Troncone R, Iacono G. Treatment of giardiasis reverses "active" coeliac disease to "latent" coeliac disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2001;13(9):1101-5.
59. Caminero A, McCarville JL, Galipeau HJ, *et al*. Duodenal bacterial proteolytic activity determines sensitivity to dietary antigen through protease-activated receptor-2. *Nature communications*. 2019;10(1):1198.
60. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, *et al*. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science*. 2017;356(6333):44-50.
61. Shan L, Molberg O, Parrot I, *et al*. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275-9.
62. Palladino C, Breiteneder H. Peanut allergens. *Molecular immunology*. 2018;100:58-70.
63. Moreno FJ. Gastrointestinal digestion of food allergens: effect on their allergenicity. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedicine & pharmacotherapie*. 2007;61(1):50-60.
64. Koppel N, Maini Rekdal V, Balskus EP. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*. 2017;356(6344).
65. Caminero A, Verdu EF. Metabolism of wheat proteins by intestinal microbes: Implications for wheat related disorders. *Gastroenterologia y hepatología*. 2019;42(7):449-57.
66. Caminero A, Herran AR, Nistal E, *et al*. Diversity of the cultivable human gut microbiome involved in gluten metabolism: isolation of microorganisms with potential interest for coeliac disease. *FEMS microbiology ecology*. 2014;88(2):309-19.
67. Caminero A, Nistal E, Herran AR, *et al*. Differences in gluten metabolism among healthy volunteers, coeliac disease patients and first-degree relatives. *The British journal of nutrition*. 2015;114(8):1157-67.
68. Herran AR, Perez-Andres J, Caminero A, *et al*. Gluten-degrading bacteria are present in the human small intestine of healthy volunteers and celiac patients. *Research in microbiology*. 2017;168(7):673-84.
69. Wei G, Tian N, Siezen R, Schuppan D, Helmerhorst EJ. Identification of food-grade subtilisins as gluten-degrading enzymes to treat celiac disease. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2016;311(3):G571-80.
70. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, *et al*. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. *Gastroenterology*. 2016;151(4):670-83.
71. Caminero A, McCarville JL, Zevallos VF, *et al*. Lactobacilli Degrade Wheat Amylase Trypsin Inhibitors to Reduce Intestinal Dysfunction Induced by Immunogenic Wheat Proteins. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2266-80.
72. McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Pharmacological approaches in celiac disease. *Current opinion in pharmacology*. 2015;25:7-12.
73. Murray JA, Kelly CP, Green PHR, *et al*. No Difference Between Latiglutenase and Placebo in Reducing Villous Atrophy or Improving Symptoms in Patients With Symptomatic Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(4):787-98 e782.
74. Lahdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, *et al*. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1649-58.
75. Pultz IS, Hill M, Vitanza JM, *et al*. Gluten Degradation, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of TAK-062, an Engineered Enzyme to Treat Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;161(1):81-93 e83.
76. Konig J, Holster S, Bruins MJ, Brummer RJ. Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus niger*-derived enzyme in a complex meal setting. *Scientific reports*. 2017;7(1):13100.
77. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nature reviews. Immunology*. 2021.
78. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, *et al*. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC medicine*. 2011;9:23.
79. Snider DP, Marshall JS, Perdue MH, Liang H. Production of IgE antibody and allergic sensitization of intestinal and peripheral tissues after oral immunization with protein Ag and cholera toxin. *Journal of immunology*. 1994;153(2):647-57.
80. Steck N, Hoffmann M, Sava IG, *et al*. Enterococcus faecalis metalloprotease compromises epithelial barrier and contributes to intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2011;141(3):959-71.
81. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, Tompkins LS, Nelson WJ, Falkow S. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science*. 2003;300(5624):1430-4.
82. Wu Z, Nybom P, Magnusson KE. Distinct effects of *Vibrio cholerae* haemagglutinin/protease on the structure and localization of the tight junction-associated proteins occludin and ZO-1. *Cellular microbiology*. 2000;2(1):11-7.
83. Burgueno JF, Abreu MT. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2020;17(5):263-78.
84. Lamas B, Hernandez-Galan L, Galipeau HJ, *et al*. Aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is decreased in celiac disease leading to intestinal inflammation. *Science translational medicine*. 2020;12(566).
85. Esterhazy D, Loschko J, London M, Jove V, Oliveira TY, Mucida D. Classical dendritic cells are required for dietary antigen-mediated induction of peripheral T(reg) cells and tolerance. *Nature immunology*. 2016;17(5):545-55.
86. Wells JM, Rossi O, Meijerink M, van Baarlen P. Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108 Suppl 1:4607-14.
87. Ng KM, Ferreyra JA, Higginbottom SK, *et al*. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature*. 2013;502(7469):96-9.
88. Stefa AT, Feehley T, Tripathi P, *et al*. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(36):13145-50.
89. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, *et al*. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1311-9 e1316.
90. Orlando A, Linsalata M, Bianco G, *et al*. *Lactobacillus rhamnosus* GG Protects the Epithelial Barrier of Wistar Rats from the Pepsin-Trypsin-Digested Gliadin (PTG)-Induced Enteropathy. *Nutrients*. 2018;10(11).

91. Huibregtse IL, Marietta EV, Rashtak S, *et al.* Induction of antigen-specific tolerance by oral administration of *Lactococcus lactis* delivered immunodominant DQ8-restricted gliadin peptide in sensitized nonobese diabetic Abo Dq8 transgenic mice. *Journal of immunology.* 2009;183(4):2390-6.
92. McCarville JL, Dong J, Caminero A, *et al.* A Commensal *Bifidobacterium longum* Strain Prevents Gluten-Related Immunopathology in Mice through Expression of a Serine Protease Inhibitor. *Applied and environmental microbiology.* 2017;83(19).
93. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology.* 2020;17(4):223-37.
94. Arpaia N, Campbell C, Fan X, *et al.* Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451-5.
95. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013;504(7480):446-50.
96. Hadis U, Wahl B, Schulz O, *et al.* Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity.* 2011;34(2):237-46.
97. Bilate AM, Lafaille JJ. Induced CD4+Foxp3+ regulatory T cells in immune tolerance. *Annual review of immunology.* 2012;30:733-58.
98. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, *et al.* Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell reports.* 2016;15(12):2809-24.
99. Bouziat R, Biering SB, Kouame E, *et al.* Murine Norovirus Infection Induces TH1 Inflammatory Responses to Dietary Antigens. *Cell host & microbe.* 2018;24(5):677-88 e675.
100. Rondeau LE, De Palma G, Caminero A. The food, the bug, and the ugly: A recipe for food-induced gut pain. *Allergy.* 2021.
101. McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota. *Therapeutic advances in gastroenterology.* 2016;9(4):580-93.
102. Abdel-Gadir A, Stephen-Victor E, Gerber GK, *et al.* Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/RORgamma pathway to suppress food allergy. *Nature medicine.* 2019;25(7):1164-74.
103. Goel G, King T, Daveson AJ, *et al.* Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *The lancet. Gastroenterology & hepatology.* 2017;2(7):479-93.

## Probióticos en Síndrome de Intestino Irritable: ¿Están listos para la práctica clínica?

Miguel Ángel Valdovinos-Díaz 

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):271-278

Recivido: 15/07/2021 / Aceptado: 13/09/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/mrrq4655>

### Resumen

Los probióticos se usan como un tratamiento no farmacológico para el síndrome de intestino irritable. Los probióticos tienen mecanismos de acción que pueden influir sobre la fisiopatología compleja de esta enfermedad. La evidencia de la eficacia y seguridad de los probióticos, en el síndrome de intestino irritable, está basada en diversos meta-análisis que muestran que estos agentes tienen un efecto limitado, pero superior al placebo, en el manejo de los síntomas de esta patología. Existen diferencias en las recomendaciones sobre el uso de probióticos en el síndrome de intestino irritable, en las guías de guías de práctica clínica publicadas a la fecha. Algunas recomiendan el uso de probióticos para el alivio global de síntomas y del dolor abdominal, otras están en contra del uso de probióticos. En la vida real, los probióticos son pres-

critos frecuentemente por los médicos para el tratamiento de pacientes con el síndrome de intestino irritable. Se requiere un mayor número de ensayos clínicos de alta calidad para definir cuáles cepas probióticas son efectivas en los diferentes fenotipos de este trastorno.

**Palabras clave.** Probióticos, síndrome de intestino irritable, guías de práctica clínica.

### Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: Are They Ready for Clinical Practice?

#### Summary

Probiotics are used as non-pharmacological therapy for irritable bowel syndrome. Probiotics have mechanisms of action that can influence the complex pathophysiology of this condition. Evidence of the efficacy and safety of probiotics, in irritable bowel syndrome, is based on various meta-analysis that showed these agents have a limited but superior effect on the management of this disease. The recommendations on the use of probiotics in irritable bowel syndrome in the clinical practice guidelines published to date remain controversial. Some recommend the use of probiotics for global symptoms and abdominal pain, while others state that there is low quality evidence for a recommendation. Currently, probiotics are frequently prescribed by doctors for the treatment of

---

**Correspondencia:** : Miguel Ángel Valdovinos-Díaz  
Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan 14000, México DF  
Tel.: 55733418  
Correo electrónico: miguelvaldovinos@gmail.com

patients with irritable bowel syndrome. A greater number of high-quality clinical trials are needed to define which probiotic strains are effective in the different phenotypes of this disorder.

**Keywords.** Probiotics, irritable bowel syndrome, clinical practice guidelines.

### Abbreviations

SII: Síndrome de intestino irritable.

IBS: Irritable bowel syndrome.

SII-E: Síndrome de intestino irritable con estreñimiento.

SII-D: Síndrome de intestino irritable con diarrea.

SII-M: Síndrome de intestino irritable mixto.

SII-postinfeccioso: Síndrome de intestino irritable postinfeccioso.

AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

ECC: ensayo clínico controlado.

RR: riesgo relativo.

NNT: número necesario a tratar.

FDA: Food and Drug Administration.

EMA: European Medicines Agency.

GPC: guía de práctica clínica.

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

WGO: Organización Mundial de Gastroenterología.

AGA: Asociación Americana de Gastroenterología.

ACG: Colegio Americano de Gastroenterología.

AGREE II: The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II.

### Introducción

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es uno de los trastornos de la interacción cerebro-intestino más frecuentes del tubo digestivo, ocurre en el 10 al 15% de la población mundial.<sup>1-3</sup> Se caracteriza por la presencia de dolor abdominal crónico o recidivante, acompañado de alteraciones de las evacuaciones, diarrea o estreñimiento.<sup>4</sup> La fisiopatología del SII es compleja y se han identificado diversos mecanismos que incluyen trastornos de la motilidad intestinal, hipersensibilidad visceral, factores genéticos, inflamación de bajo grado, intolerancias alimentarias, alteraciones del eje cerebro-intestino, trastornos en la absorción de sales biliares, permeabilidad intestinal alterada y comorbilidad psicológica.<sup>5-7</sup> Recientemente, múltiples estudios han demostrado la importancia de la microbiota intestinal en la fisiopatología del SII y han promovido el uso de tratamientos como los prebióticos, probióticos, simbióticos, antibióticos y el trasplante de microbiota fe-

cal cuyo objetivo es impactar sobre la composición y/o funciones de la microbiota intestinal.<sup>8</sup>

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped.<sup>9</sup> Actualmente, los probióticos están ampliamente disponibles, no requieren prescripción médica y se han usado extensamente para aliviar síntomas digestivos. Las bases científicas del uso de probióticos y la evidencia de su eficacia en estudios clínicos en el SII ha sido revisada recientemente y es motivo de este trabajo.

### Mecanismos de acción de los probióticos en el SII

Los mecanismos por los cuales los probióticos pueden influir en la fisiopatología del SII incluyen la regulación de la motilidad intestinal, reducción de la hipersensibilidad visceral, disminución de la activación inmune de la mucosa, mejoría de la permeabilidad intestinal e incremento en la comunicación intestino-cerebro.<sup>10</sup> La mayoría de estos efectos se han demostrado en estudios in vitro o en animales de experimentación y son muy escasos los estudios mecanísticos de probióticos en humanos. Se ha demostrado que *Bifidobacterium lactis* DN-173 mejoró los síntomas el tránsito orocecal en pacientes con SII con estreñimiento (SII-E).<sup>11</sup> *Lactobacillus paracasei* NCC2461, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *E. coli* Nissle 1917, mejoraron el dolor abdominal y redujeron la hipersensibilidad visceral en humanos y en animales, modulando la expresión de neurotransmisores como la sustancia P o de receptores implicados en la nocicepción como el receptor opioide  $\mu 1$  o el cannabinoide 2.<sup>12-14</sup> *Bifidobacterium infantis* 35624 mejoró los síntomas de SII y aumentó la relación de interleucina antiinflamatoria IL-10/proinflamatoria IL-12 en pacientes con SII.<sup>15-16</sup> La combinación de probióticos VSL#3 redujo la secreción de citocinas intestinales y mejoró la función de barrera intestinal en modelos animales de inflamación intestinal,<sup>17</sup> mientras que *E. coli* Nissle 1917 restauró la permeabilidad intestinal in vitro inducida por sobrenadantes fecales de pacientes con SII.<sup>18</sup> Un yogurt con probióticos que contiene *Bifidobacterium animalis subsp Lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus*, y *Lactococcus lactis subsp Lactis* administrado por 4 semanas a mujeres sanas mejoró la actividad de regiones cerebrales que controlan el procesamiento central de las emociones y sensaciones.<sup>19</sup> *Bifidobacterium longum* NCC3001 mejoró los puntajes de depresión, pero no de ansiedad, en pacientes con SII-D o mixto (SII-M). Estos cambios estuvieron asociados significativamente con la reducción en la actividad de la

amígdala cerebral demostrada en estudios de neuroimagen.<sup>20</sup> Estos estudios apoyan los efectos de los probióticos en la patogénesis compleja del SII y de la interacción entre la microbiota, intestino y cerebro.<sup>21</sup>

La restauración de la microbiota en pacientes con SII ha sido otro posible mecanismo de acción de los probióticos en el SII. La evidencia de que una microbiota alterada o disbiosis en el SII contribuye a su fisiopatología proviene principalmente de los estudios que han mostrado el sobrecrecimiento bacteriano,<sup>22</sup> el desarrollo de SII después de una gastroenteritis infecciosa (SII-postinfeccioso),<sup>23</sup> la diferente composición de la microbiota intestinal de los pacientes con SII en contraste con la de los sujetos sanos<sup>24</sup> y la respuesta sintomática a antibióticos no absorbibles como la rifaximina.<sup>25</sup> Los mecanismos por los cuales los probióticos pueden regular o modular la microbiota intestinal reside en su capacidad de inhibir, desplazar o interferir con el proceso de adhesión de microorganismos patógenos. Varios estudios han mostrado que cepas específicas de probióticos pueden desplazar e inhibir competitivamente la adhesión de bacterias como *Salmonella*, *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Bacteroides vulgatus* y *Staphylococcus aureus*.<sup>26</sup> La producción de sustancias como bacteriocinas, ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y de ácidos biliares no conjugados por algunos probióticos como *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *B. bifidum* NCFB 1454, inhiben el crecimiento de bacterias patógenas.<sup>27</sup> No obstante, una revisión sistemática de 7 estudios mostró que los probióticos no modifican significativamente la composición de la microbiota en sujetos sanos.<sup>28</sup> Por otro lado, el número de estudios que han evaluado el papel de los probióticos en la restauración de la disbiosis en el SII es muy limitado. Kajander y col. demostró que una combinación de probióticos mejoró los síntomas de SII y este efecto estuvo asociado con la estabilización en la composición de la microbiota.<sup>29</sup> En un ensayo clínico controlado (ECC) reciente, *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 produjo una reducción en el género Ruminococcus, un aumento los AGCC acetato y butirato, y una reducción en la interleucina-15 proinflamatoria, sugiriendo que este probiótico produce una modulación en la función más que en la función de la microbiota y reduce la activación inmune en el SII.<sup>30</sup> Estos hallazgos concuerdan con el ECC de Hod y col. en el cual un probiótico con 11 cepas no produjo cambios significativos en la microbiota intestinal en pacientes con SII-D.<sup>31</sup> Por lo tanto, el posible mecanismo de acción de los probióticos de modular la microbiota intestinal en pacientes con SII permanece aún poco definido y requiere de mayor investigación.<sup>32</sup>

## Eficacia de los probióticos en el SII

Varias revisiones sistemáticas y meta-análisis han mostrado que los probióticos tienen un efecto limitado pero significativamente superior al placebo en el manejo de los síntomas de SII. La revisión más y reciente y detallada es la publicada por Ford y col.<sup>33</sup> En este meta-análisis se evaluaron 53 ECC de probióticos en 5545 pacientes con SII. Treinta y siete de estos ensayos fueron elegidos para el análisis (21 evaluaron la combinación de probióticos) en un total de 4403 pacientes, con un rango de 16 a 391 sujetos por estudio. Las combinaciones de probióticos tuvieron un efecto benéfico en la persistencia de síntomas, estadísticamente superior al placebo (RR = 0,79; 95% CI 0,68-0,91), pero con una heterogeneidad significativa ( $I^2=72\%$ ) y un número necesario a tratar (NNT) de 7. Las especies únicas de probióticos tuvieron un menor impacto en el tratamiento del SII. *Lactobacillus* se usó en 8 estudios en 893 pacientes, sin observarse un efecto benéfico claro sobre el placebo (RR = 0,82; 95% CI 0,63-1,06). *Bifidobacterium* se estudió en 3 ECC, en 598 pacientes, que mostraron una tendencia benéfica sobre el placebo (RR = 0,70; 95% CI 0,48,1,01,  $p = 0.06$ ). *Saccharomyces cerevisiae* se utilizó en 2 ECC, en 579 pacientes, pero no fue superior al placebo (RR = 0,92; 95% CI 0,82-1,03). *Escherichia* se evaluó en 2 ensayos con 418 pacientes, mostrando un beneficio comparado con placebo (RR = 0,86; 95% CI 0,79-0,93) y significativo con la cepa *Escherichia coli* DSM17252. *Streptococcus faecium* se usó en un solo estudio con 54 pacientes y con una aparente superioridad al placebo (RR = 0,72; 95% CI 0,53-0,99).

Este meta-análisis evaluó además el efecto de los probióticos en los síntomas individuales de SII. En 33 ensayos se valoró el impacto sobre el dolor abdominal. Un efecto modesto se observó con la combinación de probióticos, y no hubo diferencias con el placebo en los ensayos que usaron *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*. Veinticuatro estudios reportaron el efecto sobre la distensión abdominal. Hubo una tendencia a la reducción del puntaje de distensión con la combinación de probióticos, pero sin evidencia de algún efecto benéfico con *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* o *Saccharomyces*. En 11 ensayos se determinó el efecto sobre el puntaje de flatulencia. La combinación de probióticos redujo significativamente el puntaje de flatulencia, pero no con ninguno de los otros probióticos estudiados. La urgencia fue evaluada en 8 ensayos y no se observaron efectos benéficos aparentes con algún probiótico.

Los efectos adversos fueron reportados en 36 ECC. En general, 19,4% de los pacientes que recibieron probióticos presentaron efectos adversos, en contraste con 17% de los que recibieron placebo. El riesgo relativo de

presentar cualquier evento adverso con probióticos (1,09; 95% CI 0,91-1,29) no fue mayor que con placebo. En resumen, los resultados de este meta-análisis evidenciaron que la combinación de probióticos mejoran los síntomas globales y la flatulencia, y mostraron una tendencia a mejorar los puntajes del dolor y la distensión abdominal en pacientes con SII. Cepas específicas de probióticos como *Lactobacillus plantarum* DSM 9843, *E. coli* DSM17252 y *Streptococcus faecium* también mejoraron los síntomas globales del SII. La combinación de probióticos o de cepas específicas no mostraron beneficios en los otros síntomas individuales como la urgencia.<sup>32</sup>

El meta-análisis es una herramienta poderosa que combina ensayos pequeños individuales para mejorar el poder para detectar la dirección, el tamaño y la consistencia de un efecto, pero hace muy poco para solventar el problema de los estudios individuales con un pobre diseño.<sup>34</sup> De hecho, existe un debate interesante acerca de si los diferentes probióticos deberían ser agrupados dentro de un meta-análisis. Algunos autores argumentan que las diversas especies y cepas de probióticos tienen características microbiológicas diferentes que probablemente afectan su eficacia clínica en el SII (sobrevida en el tubo digestivo, impacto en la respuesta inmune, metabolitos bacterianos, etc). Por ello, sintetizar los datos de los estudios de probióticos con criterios de inclusión diversos, tamaños de muestra variables y limitados, en dosis y por tiempos diferentes y con desenlaces variados es cuestionable y explica la heterogeneidad observada en los meta-análisis de probióticos en SII.<sup>35</sup>

Existen solo 2 estudios con una muestra grande de pacientes, con desenlaces bien definidos, en los cuales se usaron cepas de probióticos específicos. Whorwell y col.<sup>16</sup> evaluaron en un ECC, 3 dosis diferentes de *Bifidobacterium infantis* 35624 versus placebo en 362 pacientes con SII en atención primaria por 4 semanas. Los resultados mostraron una mejoría global de los síntomas, del dolor y la distensión abdominal a la dosis de  $1 \times 10^8$  ufc en comparación con el placebo, pero no se observó un beneficio con las dosis de  $1 \times 10^6$  y  $1 \times 10^{10}$  ufc. Spiller y col.<sup>36</sup> investigaron el efecto de *Saccharomyces cerevisiae* I-3856 (1000 mg diarios) en 379 pacientes con SII versus placebo, por 12 semanas. Los autores no mostraron un efecto benéfico del probiótico contra el placebo en la población estudiada, sin embargo, en el subanálisis de pacientes con SII-E, *S. cerevisiae* fue superior al placebo en la mejoría del dolor y distensión abdominal.

Con estas evidencias resulta difícil establecer recomendaciones puntuales para el uso de probióticos en el SII debido a la heterogeneidad en los ensayos clínicos, las múltiples combinaciones y cepas utilizadas y la inconsis-

tencia en los beneficios de estos agentes en los síntomas individuales y la falta de estudios con desenlaces rigurosos basados en los criterios de *Food and Drug Administration* (FDA) o la *European Medicines Agency* (EMA) para el SII.<sup>37</sup>

### Guías de práctica clínica sobre el uso de probióticos en SII

Según el Instituto de Medicina, la guía de práctica clínica (GPC) es un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática, para ayudar a los clínicos y los pacientes en el proceso de la toma de decisiones, sobre cuáles son las intervenciones más adecuadas para resolver un problema clínico en unas circunstancias sanitarias específicas.<sup>38</sup> En las GPC basadas en evidencias científicas, la metodología empleada en su elaboración, tanto en la búsqueda de la literatura científica como en la síntesis de la evidencia para construir las recomendaciones finales, se realiza de forma sistemática, explícita y reproducible, siguiendo unos lineamientos específicos, por ejemplo el enfoque GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).<sup>39</sup> Por ello, la respuesta a la pregunta de si los probióticos están listos para la práctica clínica en el manejo del SII podría encontrarse en las diferentes GPC basadas en evidencias publicadas a la fecha. En la tabla 1 se enlistan las GPC de las principales asociaciones de gastroenterología sobre el uso de probióticos en SII publicadas en los últimos 5 años en el mundo occidental.

Las guías globales de la WGO (Organización Mundial de Gastroenterología, por sus siglas en inglés) sobre probióticos y prebióticos publicadas en 2017, evaluaron la evidencia científica con base en los 5 niveles del Centro Oxford para Medicina Basada en la Evidencia, siendo el nivel 1 el de mayor grado.<sup>40</sup> Estas guías establecieron que los probióticos como grupo, reducen el dolor abdominal y la flatulencia, y que algunas cepas probióticas pueden aliviar el dolor y dar un alivio general. No se mencionan cepas específicas con nivel 1 de evidencia. Con nivel 2 se encuentran las siguientes cepas probióticas: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843), *Escherichia coli* DSM17252, *Bacillus coagulans* y *fructo-oligosacáridos*, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Bifidobacterium infantis* 35624, *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 en leche fermentada, (con *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*) y la combinación *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS DSM7067, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 DSM15954.

La GPC de la Asociación Canadiense de Gastroenterología para el manejo del SII publicada en 2019, usó

**Tabla 1.** Guías de práctica clínica sobre el uso de probióticos en SII publicadas en los últimos 5 años

Guía de práctica clínica	Recomendaciones	Nivel de evidencia
WGO guía en probióticos 2017 <sup>40</sup>	Para el alivio de distensión y flatulencia. Algunas cepas específicas en dolor abdominal	Oxford: 2 y 3
CAG guía en SII 2019 <sup>41</sup>	Sugerimos ofrecer probióticos a los pacientes con SII para mejorar los síntomas de SII (por un mes)	Enfoque GRADE Recomendación condicional Nivel muy bajo de evidencia
AGA guía en probióticos 2020 <sup>42</sup>	Solo se recomiendan en el contexto de un ensayo clínico	Enfoque GRADE Sin recomendaciones
BSG guía en SII 2020 <sup>43</sup>	Síntomas globales y dolor abdominal	Enfoque GRADE Recomendación débil Nivel muy bajo de evidencia
ACG guía en SII 2020 <sup>44</sup>	En contra del uso de probióticos para síntomas globales	Enfoque GRADE Recomendación condicional Nivel muy bajo de evidencia

**WGO:** Organización Mundial de Gastroenterología; **CAG:** Asociación Canadiense de Gastroenterología; **AGA:** Asociación Americana de Gastroenterología; **BSG:** Sociedad Británica de Gastroenterología; **ACG:** Colegio Americano de Gastroenterología.

el enfoque GRADE de clasificación de la evidencia y la fuerza de recomendación.<sup>41</sup> Esta guía establece el siguiente enunciado “Sugerimos ofrecer probióticos a los pacientes con SII para mejorar los síntomas de SII”, con una recomendación condicional de un bajo nivel de evidencia. Señalan que la combinación de probióticos ofrece beneficios, pero no existe suficiente evidencia para recomendar especies en particular. Estos deben usarse por un tiempo limitado (p. ej un mes) y se debe tomar en cuenta su costo elevado. Las guías de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) sobre el uso de probióticos en trastornos gastrointestinales, fueron publicadas en 2020 y utilizaron el enfoque GRADE para la clasificación de la evidencia y graduación de la fuerza de recomendación.<sup>42</sup> En estas guías se emitió el siguiente enunciado “En niños y adultos sintomáticos con SII, recomendamos el uso de probióticos solamente en el contexto de un ensayo clínico. No se hace ninguna graduación de la fuerza de recomendación debido a una brecha en el conocimiento.

La guía de la Sociedad Británica de Gastroenterología sobre el manejo del SII publicada en 2021, usando

el enfoque GRADE de clasificación de la evidencia y la fuerza de recomendación, establece que los probióticos, como grupo, pueden ser efectivos en el tratamiento de los síntomas globales y del dolor abdominal en el SII, pero no es posible la recomendación de cepas específicas.<sup>43</sup> Se aconseja a los pacientes tomar probióticos hasta por 12 semanas y suspenderlos si no existe mejoría de los síntomas (recomendación débil, calidad de evidencia muy baja).

La guía del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) sobre el manejo del SII publicada en 2021, utilizó también el enfoque GRADE y establecen una “Sugerencia en contra del uso de probióticos para el tratamiento de los síntomas de SII” (recomendación condicional, nivel muy bajo de evidencia).<sup>45</sup>

Existen dos consensos mexicanos publicados en 2016, que, aunque no son GPC, utilizaron también el enfoque GRADE para evaluar la evidencia y graduar la fuerza de recomendación. El consenso mexicano sobre uso de probióticos en gastroenterología recomienda el uso de probióticos específicos en el manejo del dolor abdominal, la distensión y la flatulencia en pacientes con SII (nivel bajo de evidencia).<sup>45</sup> El consenso mexicano sobre SII estableció el siguiente enunciado “Algunos probióticos o sus combinaciones han mostrado eficacia en el tratamiento del SII, tanto en la mejoría de los síntomas globales como en el alivio del dolor abdominal y la distensión. Sin embargo, se desconoce cuáles especies o cepas son las efectivas” (nivel bajo de evidencia).<sup>46</sup>

En resumen, las GPC americanas del ACG y la AGA no recomiendan el uso de probióticos en SII, mientras que la GPC británica, canadiense y los consensos mexicanos recomiendan su uso para el manejo de síntomas globales y el dolor abdominal por un tiempo limitado a 4 o 12 semanas. Estas diferencias en las recomendaciones en las GPC podrían explicarse por: **1)** la fecha de elaboración de la GPC. Debido a que el número de ECC publicados aumenta conforme pasa el tiempo, las GPC más recientes incluyen un mayor número de ensayos, lo cual puede modificar los niveles de evidencia y grados de recomendación; **2)** la metodología de evaluación del nivel de evidencia y graduación de la fuerza de recomendación son diferentes. La GPC de la WGO utilizó el sistema del Centro Oxford para Medicina Basada en la Evidencia para clasificar la evidencia y el resto de las GPC utilizaron el sistema GRADE. Sería importante conocer cuál de las GPC mencionadas tiene la mayor calidad metodológica. Para ello sería necesario evaluar cada guía con el instrumento AGREE II (*The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation II*),<sup>47</sup> condición que está fuera del objetivo de este artículo, proeste ejercicio podría

detectar deficiencias en la elaboración de las guías como la no inclusión de valores y preferencias de los pacientes, tratamiento no sistemático de la evidencia, falta de rigurosidad en la construcción de las recomendaciones. 3) Las recomendaciones de una GPC responden a las necesidades o desafíos propios de cada comunidad, país o región del mundo. No es posible aplicar una GPC de un país desarrollado, en un país de bajo y mediano ingreso. Las necesidades y preferencias de los pacientes, la disponibilidad de tratamientos y los sistemas de salud son diferentes.

### Uso de probióticos en SII en la vida real

A pesar de la existencia de GPC o consensos para ayudar a los médicos a resolver problemas clínicos, sabemos que las recomendaciones de estas guías frecuentemente no se aplican en la práctica diaria por diversos motivos que incluyen: desconocimiento de su existencia, limitaciones para su acceso, sobrecarga asistencial, ausencia de confianza en los miembros colaboradores, ausencia de formatos manejables en la consulta diaria o bien que la GPC no da la respuesta al problema clínico o no puede adaptarse a las preferencias del paciente. No existe un estudio que haya evaluado cual es la tasa de seguimiento o aplicación de las GPC publicadas sobre probióticos en el SII por la comunidad médica.

Algunas encuestas han investigado la prescripción de probióticos en el manejo del SII. Recientemente, Rangan y col. encuestaron a 302 médicos americanos, gastroenterólogos y médicos generales que atienden pacientes con SII y a 3254 sujetos con criterios de Roma III para SII. Los resultados mostraron que 77% de los pacientes con SII usan tratamientos sin prescripción médica (*over the counter*) y solamente 15% están “muy satisfechos” con el tratamiento. Interesantemente, 70% de los médicos encuestados recomiendan probióticos para el manejo del SII probablemente por su bajo costo, buen perfil de seguridad y eficacia percibida, a pesar de que la evidencia es de baja calidad. Valdovinos y col. encuestaron a 997 gastroenterólogos y nutricionistas mexicanos sobre el uso de probióticos en la práctica clínica. El 64,9% de los encuestados usa frecuentemente los probióticos, 31,7% rara vez los utiliza y solo 3,6% nunca los recomienda. El 81,2% de los gastroenterólogos y nutricionistas consideran que los probióticos son eficaces en el manejo del SII. El 7% reportaron desconocer la evidencia científica sobre la utilidad de los probióticos en trastornos gastrointestinales.

Estos dos estudios sugieren que en la práctica clínica del mundo real, los médicos recomiendan los probióticos para el tratamiento del SII, sin considerar los niveles bajos de evidencia para su uso.

### Conclusiones

Los probióticos tienen múltiples mecanismos de acción que pueden influir sobre la motilidad, sensibilidad, permeabilidad, activación inmune, microbiota y comunicación intestino-cerebro alteradas en el SII. Sin embargo, la eficacia de los probióticos en el manejo del SII aún no se conoce con certeza dada la dificultad que existe para interpretar los ECC pequeños, con múltiples combinaciones y cepas de probióticos, con beneficios inconsistentes y la ausencia de ensayos con criterios de inclusión y desenlaces estrictamente definidos. No obstante, en la vida real, los nutricionistas, médicos generales y gastroenterólogos prescriben frecuentemente probióticos para el tratamiento del SII. Por ahora, las GPC publicadas recomiendan el uso de los probióticos en el SII para mejorar los síntomas globales y el dolor abdominal. Deben usarse por un tiempo de 4 a 12 semanas y suspenderse en caso de falta de respuesta clínica. Se requiere de un mayor número de ensayos clínicos controlados de alta calidad que permitan definir cuáles cepas probióticas son los más eficaces para los diferentes fenotipos del SII.

**Propiedad intelectual.** Los autores declaran que los datos y tablas que figuran en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

### 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:** Valdovinos-Díaz MA. Probióticos en Síndrome de Intestino Irritable: ¿Están listos para la práctica clínica?. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021; 51(3):271-8. <https://doi.org/10.52787/mrrq4655>

### Referencias

1. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol. 2014;6:71-80.
2. Hungin AP, Paxman L, Koenig K, et al. Prevalence, symptom patterns and management of episodic diarrhoea in the community: a population-based survey in 11 countries. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43:586-95.
3. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:712-21.

4. Lacy BE, Mearin F, Chang L, *et al.* Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-407.
5. Gunnarsson J, Simren M. Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2009; 41:788-93.
6. Ohman L, Simren M. New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2007;39:201-15.
7. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:163-73.
8. Simren M, Barbara G, Flint HJ, *et al.* Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62:159-76.
9. Hill C, Guarner F, Reid G, *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506-14.
10. Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017; 9:1021.
11. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, *et al.* Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:104-14.
12. Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, *et al.* Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut*. 2006;55:182-90.
13. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, *et al.* *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2007;13:35-7.
14. Pérez-Berezo T, Pujo J, Martín P, *et al.* Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *Nat Commun*. 2017;8:1314.
15. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, *et al.* *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128:541-51.
16. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, *et al.* Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1581-90.
17. Madsen K, Cornish A, Soper P, *et al.* Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001;121:580-91.
18. Barbaro MR, Fuschi D, Cremon C, *et al.* *Escherichia coli* Nissle 1917 restores epithelial permeability alterations induced by irritable bowel syndrome mediators. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;28:e13388.
19. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, *et al.* Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. 2013;144:1394-401.
20. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, *et al.* Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;153(448-459):e8.
21. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:735-42.
22. Vanner S. The small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome hypothesis: implications for treatment. *Gut*. 2008;57:1315-21.
23. Card T, Enck P, Barbara G, Boeckstaens GE, *et al.* Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J*. 2018;6:1245-53.
24. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, *et al.* Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141: 1792-801.
25. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, *et al.* Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364:22e32.
26. Collado MC, Grzes 'kowiak Ł, Salminen S. Probiotic Strains and Their Combination Inhibit In Vitro Adhesion of Pathogens to Pig Intestinal Mucosa. *Curr. Microbiol*. 2007;55:260-5.
27. Brito MB, Diaz JP, Muñoz-Quezada S, Llorente CG, Gil A. Probiotic Mechanisms of Action. *Ann. Nutr. Metab*. 2012;61:160-4.
28. Kristensen NB, Bryrup T, Allin KH, Nielsen T, Hansen TH, Pedersen O. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Med*. 2016;8:52.
29. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, *et al.* Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:48-57.
30. Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, *et al.* Effect of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, shortchain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. *United European Gastroenterol J*. 2018;6:604-13.
31. Hod K, Dekel R, Aviv Cohen N, *et al.* The effect of a multispecies probiotic on microbiota composition in a clinical trial of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30:e13456.
32. Barbara G, Cremon C, Azpiroz F. Probiotics in irritable bowel syndrome: Where are we? *Neurogastroenterology & Motility*. 2018;30:e13513.
33. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044-60.
34. Whelan K. The Importance of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Probiotics and Prebiotics *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1563-5.
35. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine—impact for probiotics. *Ann Nutr Metab*. 2010;57:6-9.
36. Spiller R, Pelerin F, Cayzele Decherf A, *et al.* Randomized double blind placebo-controlled trial of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: Improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *United Eur Gastroenterol J*. 2016;4:353-62.
37. Corsetti M, Tack J. FDA and EMA end points: which outcome end points should we use in clinical trials in patients with irritable bowel syndrome? *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(6):453-7.
38. Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use. Institute of Medicine (US) Committee on Clinical Practice Guidelines. En: Field MJ, Lohr KN, editores. Washington (DC): National Academies Press (US); 1992.
39. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64:669-77.

40. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, *et al*; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics 2017. Disponible en: [www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html](http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html)
41. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, *et al*. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2:6-29.
42. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, *et al*. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020;159:697-705.
43. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, *et al*. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70:1214-40.
44. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, *et al*. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:17-44.
45. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT; The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82:156-78.
46. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, *et al*. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81:149-67.
47. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K; AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352:i1152.
48. Rangan V, Ballou S, Shin A, Camilleri M; Beth Israel Deaconess Medical Center GI Motility Working Group, Lembo A. Use of Treatments for Irritable Bowel Syndrome and Patient Satisfaction Based on the IBS in America Survey. *Gastroenterology*. 2020;158:786-8.e1.
49. Valdovinos-García LR, Abreu AT, Valdovinos-Díaz MA. Probiotic use in clinical practice: Results of a national survey of gastroenterologists and nutritionists. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84:303-9.

## Masa epigástrica como causa de dolor abdominal crónico en pediatría

Paula Andrea Romero Muñoz<sup>1</sup> · Mónica Paola Gutiérrez Gaitán<sup>2,4</sup> · Brianna Lorena Aguirre Borrero<sup>3,4</sup> · Javier Yesid Pinzón-Salamanca<sup>2,3,4</sup> · José Miguel Suescun Vargas<sup>2,3,4</sup> · Juan Carlos Morales<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Instituto Roosevelt, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Instituto Roosevelt, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Instituto Roosevelt, Universidad Del Rosario. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Instituto Roosevelt. Bogotá, Colombia.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):279

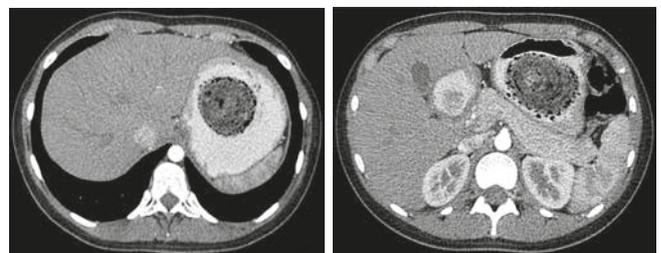
Recibido: 12/02/2021 / Aceptado: 02/08/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/lpca8614>

### Caso clínico

Paciente femenina de 15 años, con un cuadro crónico de dolor abdominal inespecífico a predominio epigástrico, intermitente, de aproximadamente 1 año de evolución, con agudización cinco días previos al motivo de consulta. Durante la valoración, se encontró en la palpación epigástrica una masa de 6 cm de diámetro aproximadamente, sin signos francos de irritación peritoneal. Se le realizó una ecografía abdominal que evidenció una masa con calcificación hacia la pared anterior, con un tamaño medio de 64 x 44 mm de diámetro, sin ganancia en el Doppler, a nivel de epigastrio. Se le realizó una tomografía axial computarizada abdominal con contraste donde se evidenció una masa sólida no calcificada bien definida en molde, ubicada en el interior de la cámara gástrica desde la cúpula, hasta el antro, de aproximadamente 7 x 20 x 5 cm de diámetro. Esta masa condicionaba un efecto compresivo sobre el hilio hepático con dilatación de la vía biliar intrahepática, con un efecto obstructivo parcial al tracto de salida del estómago que se presenta con corte coronal en las Figuras 1 y 2. La joven es llevada a un procedimiento quirúrgico, por medio de laparotomía, con la extracción completa de un cuerpo extraño que presentamos en la Figura 3. El procedimiento quirúrgico fue llevado a cabo

sin complicaciones. Como parte de su manejo posoperatorio, recibió tratamiento antibiótico profiláctico, analgésicos y sonda nasogástrica a libre drenaje. A su egreso, se le indicó seguimiento por psiquiatría y pediatría.

*Figuras 1 y 2. Tomografía axial computarizada abdominal con contraste y corte coronal.*



*Figura 3. Cuerpo extraño con forma del estómago de aproximadamente 30 x 15 cm de diámetro.*



**Correspondencia:** Paula Andrea Romero Muñoz  
Correo electrónico: [pauromerom1994@gmail.com](mailto:pauromerom1994@gmail.com)

¿Cuál es su diagnóstico?

**Resolución del caso en la página 363**

# Tratamiento del síndrome de intestino irritable por gastroenterólogos: resultados de un estudio de corte transversal a partir de una encuesta elaborada por expertos

Luis Soifer<sup>1</sup>  · José Tawil<sup>3</sup>  · Alejandro Rey<sup>1</sup>  · Laura Solé<sup>2</sup>  · Silvia Bernstein<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Instituto CEMIC. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Consultorios de Motilidad Digestiva (CMD).

<sup>3</sup> Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica GEDyT.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):280-291

Recibido: 19/01/2021 / Aceptado: 30/07/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/lkxs5531>

## Resumen

**Introducción.** El síndrome de intestino irritable (SII) ocasiona un deterioro importante en la calidad de vida de quienes lo padecen y es un motivo común de consulta en gastroenterología. El tratamiento de este síndrome incluye una amplia variedad de fármacos y de recomendaciones basadas en diversos factores de su fisiopatología. Sin embargo, los resultados suelen ser variables y en ocasiones no resultan satisfactorios ni para el paciente ni para el médico tratante. El objetivo principal del presente trabajo es describir las terapéuticas que emplean los gastroenterólogos en el manejo del SII en la Argentina. **Materiales y métodos.** Cuestionario de cuarenta y siete preguntas, elaborado por expertos, difundido mediante las entidades societarias representantes de la especialidad en la Argentina y respondido por los especialistas vía Google Forms. **Resultados.** 304 respuestas,

157 de mujeres (51,6%) y 147 de hombres (48,4%). Edad media de 44 y 49,9 años respectivamente. El 87,5% considera como objetivo principal la mejoría en la calidad de vida. Con respecto a la fisiopatología del síndrome de intestino irritable variante diarrea (SII-D), el 49,5% lo atribuye a estrés emocional, mientras que para el síndrome de intestino irritable variante constipación (SII/C), un 42,8% lo considera multifactorial, con predominio del tránsito colónico lento. Ninguna opción de tratamiento fue valorada como muy efectiva por más del 50% de los encuestados. La rifaximina fue considerada el tratamiento más efectivo para el SII-D, en tanto que el polietilenglicol lo fue para el SII-C. Se observaron entre los subespecialistas diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento del SII-D respecto de la efectividad considerada para la dieta, la amitriptilina y los antibióticos distintos de la rifaximina, y respecto de la efectividad considerada para el bisacodilo/picosulfato y los antibióticos en el manejo del SII-C. **Conclusión.** El mecanismo fisiopatológico considerado más frecuente en el SII-D es el estrés. La gran mayoría de los encuestados considera que la meta principal del tratamiento es la mejoría de la calidad de vida, por sobre el alivio sintomático. Ninguna de las drogas es considerada muy efectiva en el tratamiento de las distintas variantes del SII por al menos el 50% de los encuestados. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de consultas mensuales por SII en relación con la edad y en la efectividad considerada para algunos tratamientos en relación con la subespecialidad de los médicos

**Correspondencia:** Alejandro Rey  
Correo electrónico: [doctoralejandrorey@gmail.com](mailto:doctoralejandrorey@gmail.com)

encuestados. El abordaje terapéutico del SII por los gastroenterólogos argentinos es variado y algo heterogéneo, lo cual resulta en un manejo todavía inapropiado de esta condición.

**Palabras claves.** Síndrome de intestino irritable, trastornos funcionales colónicos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal.

## Irritable Bowel Syndrome Treatment by Gastroenterologists: Results of a Cross-Sectional Study from an Expert Designed Survey

### Summary

**Introduction.** Irritable bowel syndrome (IBS) accounts for a significant deterioration in the quality of life of patients who suffer from it and is a common reason for consultation in gastroenterology. The treatment of this syndrome includes a wide variety of medications and recommendations based on different factors of its pathophysiology. However, the results are usually variable and sometimes unsatisfactory for either the patient or the treating physician. The main objective of the present work is to describe the different treatments used by gastroenterologists in the management of IBS in Argentina. **Materials and methods.** Questionnaire of forty-seven questions, prepared by experts, distributed by medical associations of gastroenterology in Argentina and answered by specialists via Google Forms. **Results.** 304 responses, 157 from women (51.6%) and 147 from men (48.4%). The mean age was 44 and 49.9 years, respectively. 87.5% consider improvement of quality of life as the main goal of treatment. Regarding pathophysiology of diarrhea variant irritable bowel syndrome (IBS-D), 49.5% considered emotional stress, while for constipation variant irritable bowel syndrome (IBS-C), 42.8% considered it multifactorial, with a predominance of slow colonic transit. No treatment option was rated as very effective by more than 50% of the respondents. Rifaximin was considered the most effective treatment in IBS-D, while polyethylene glycol was for IBS-C. Statistical significant differences were observed among gastroenterology subspecialties in the treatment of IBS-D with respect to the efficacy of diet, amitriptyline and antibiotics other than rifaximin, and regarding the effectiveness for bisacodyl/picosulfate and antibiotics in the treatment of IBS-C. **Conclusion.** The most common pathophysiological mechanism in IBS-D is stress. The vast majority of respondents consider that the main goal of treatment is the improvement of the quality of life, over symptomatic relief. None of the drugs is considered very effective in the treatment of the different IBS variants by at least 50% of those surveyed. Statistical-

ly significant differences were observed in the proportion of monthly consultations for IBS regarding to age and in the effectiveness considered for some treatments in relation to the subspecialty of physicians. The therapeutic approach to IBS by Argentine gastroenterologists is varied and somewhat heterogeneous, resulting in a still inappropriate management of this condition.

**Keywords.** Irritable bowel syndrome, colonic functional disorders, diarrhea, constipation, abdominal pain.

### Abreviaturas

SII: Síndrome de intestino irritable.

SII-D: Síndrome de intestino irritable variante diarrea.

SII-C: Síndrome de intestino irritable variante constipación.

IBS: Irritable bowel syndrome.

IBS-D: Diarrea predominant irritable bowel syndrome.

IBS-C: Constipation predominant irritable bowel syndrome.

FAGE: Federación Argentina de Gastroenterología.

SAGE: Sociedad Argentina de Gastroenterología.

CIDEMO: Círculo de la Motilidad del Aparato Digestivo.

AMBA: Área Metropolitana de Buenos Aires.

OR: Odds ratio.

IC 95: Intervalo de confianza 95%.

PEG: Polietilenglicol.

### Introducción

Los trastornos funcionales digestivos, y en particular el SII, son condiciones muy prevalentes, que ocasionan un deterioro importante en la calidad de vida y son un motivo de consulta frecuente, tanto en la atención primaria como en las consultas especializadas. Los pacientes buscan un diagnóstico, muchas veces difícil de precisar, y un tratamiento eficaz que los ayude a paliar los síntomas.<sup>1,2</sup>

De acuerdo con los criterios de Roma IV, el SII se diagnostica por la presencia de dolor abdominal recidivante, que ha de estar presente al menos un día a la semana y con dos o más de las siguientes características: se asocia a la defecación; está relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; se asocia con un cambio en la consistencia de las deposiciones. En cuanto al marco temporal, estos criterios deben cumplirse durante los últimos tres meses y los síntomas deben haber comenzado como mínimo seis meses antes del diagnóstico.<sup>3</sup>

Tradicionalmente, el enfoque terapéutico del SII se ha basado en la sintomatología referida por el paciente: tratar el dolor, la diarrea o la constipación. En

la actualidad, sin embargo, se ha producido un cambio paradigmático, que busca orientar el tratamiento sobre la base del conocimiento de los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados. En este sentido, las diferentes terapéuticas se enfocan, por ejemplo, en la hipersensibilidad visceral, la disfunción motora, la microinflamación intestinal, el estrés o el sobrecrecimiento bacteriano y la microbiota, entre otros.<sup>1</sup> Si bien existe cierto consenso sobre cuáles son los tratamientos más efectivos, existe un vacío de conocimiento acerca de cuáles son los métodos utilizados por los especialistas en gastroenterología en la Argentina y de cuál es la eficacia considerada para ellos.

El objetivo principal del presente trabajo es describir las modalidades terapéuticas empleadas por los gastroenterólogos en la Argentina y su eficacia en el tratamiento de las variantes del SII. Como objetivo secundario, analizaremos si existen diferencias entre las distintas subespecialidades, la edad y el género de los médicos tratantes.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal a partir de un cuestionario elaborado por expertos. Establecido el objetivo del estudio, se elaboraron los constructos relacionados con los siguientes aspectos vinculados al accionar terapéutico de los gastroenterólogos en las consultas de sus pacientes con SII: datos generales; diferencias entre las diversas variantes del SII (prevalencia, fisiopatología, morbilidad y abordaje terapéutico), y tratamientos farmacológicos y no farmacológicos empleados por los médicos. Para cada estructo o descriptor, se confeccionaron una o varias preguntas. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC).

Las encuestas fueron elaboradas en la plataforma Google Forms y enviadas a los médicos gastroenterólogos en la Argentina vía email y mensajería celular. Para su difusión, se contó con el auspicio de sociedades científicas de la especialidad en la Argentina (FAGE, SAGE, CIDE-MO). Estimando un número de cuatro mil gastroenterólogos argentinos (unos dos mil socios) y con un margen de error del 5%, se calculó que podría obtenerse un número suficiente de doscientos participantes. El criterio de inclusión de los participantes radicó en ser especialista en gastroenterología y en consentir la participación en el estudio mediante el llenado de la encuesta. Fueron excluidos los médicos no gastroenterólogos.

Las encuestas fueron respondidas en forma anónima y se consideró la respuesta voluntaria como el consentimiento para participar del estudio. Se contabilizó una

única respuesta por profesional y se solicitó no repetir el cuestionario si era recibido más de una vez.

Se contó con la participación de colegas representativos de cada una de las áreas densamente pobladas: AMBA: 68%, Córdoba: 8%, Rosario: 7%, Mendoza: 5%, Tucumán: 4%, La Plata: 3%, Mar del Plata: 3% y Salta: 2%.

El análisis estadístico fue efectuado mediante RStudio versión 1.1463. Se empleó el test de t para las variables numéricas continuas de distribución normal y el de chi cuadrado para las variables categóricas. Se describen las variables numéricas como media y desvío estándar y las categóricas como proporciones e intervalo de confianza 95% (IC 95%). Se asumió significancia estadística con una  $p < 0,05$ .

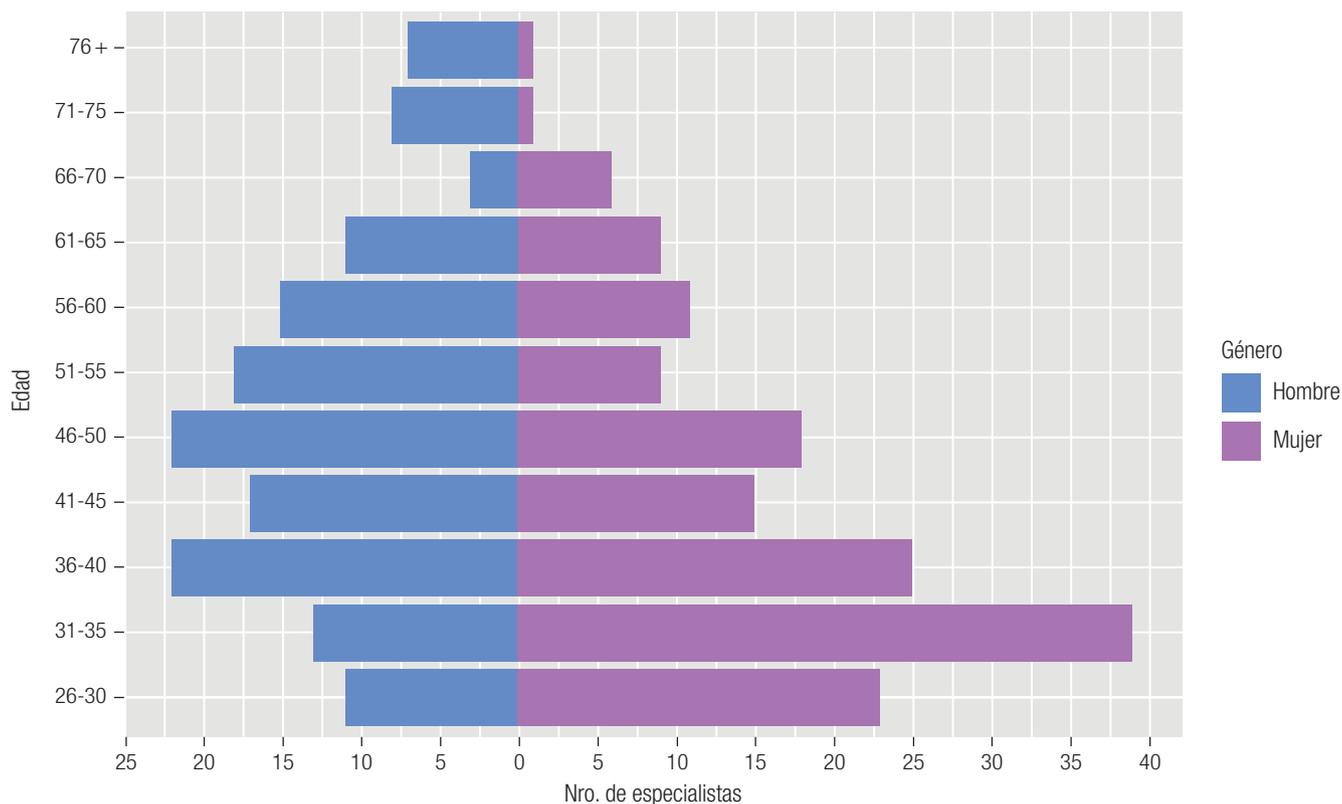
## Resultados

Durante el mes de agosto de 2020 se obtuvieron 304 respuestas, 157 de mujeres (51,6%) y 147 de hombres (48,4%), con una edad media de 44 y 49,9 años (DS  $\pm$  11 y  $\pm$  13 respectivamente,  $p < 0,001$ ). La tasa de respuesta de los participantes fue del 76% (304 sobre un total de 400 encuestas). Las características de la población se describen en la Tabla 1 y la distribución etaria en la Figura 1. La distribución geográfica de los encuestados se describe en la Figura 2. En la Figura 3 está representada la actividad prioritaria dentro de la especialidad.

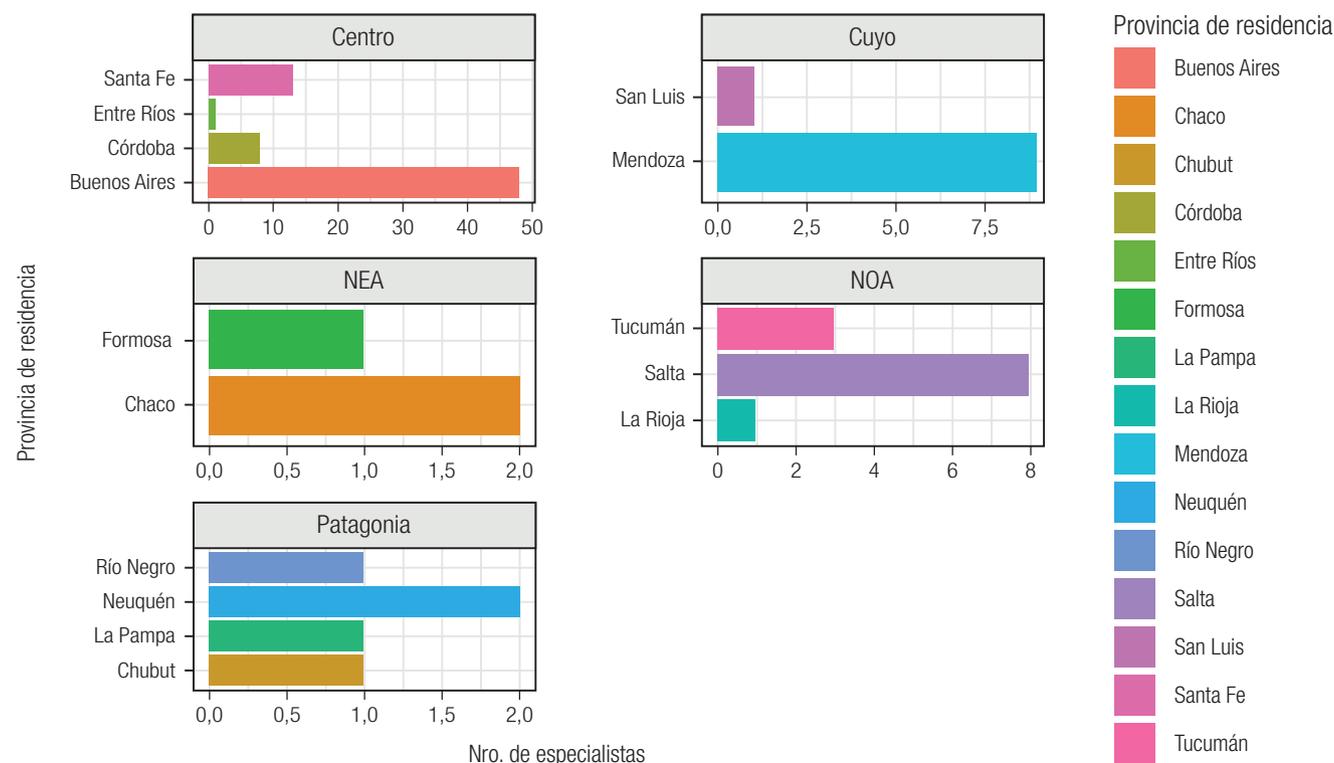
**Tabla 1.** Características de los profesionales encuestados

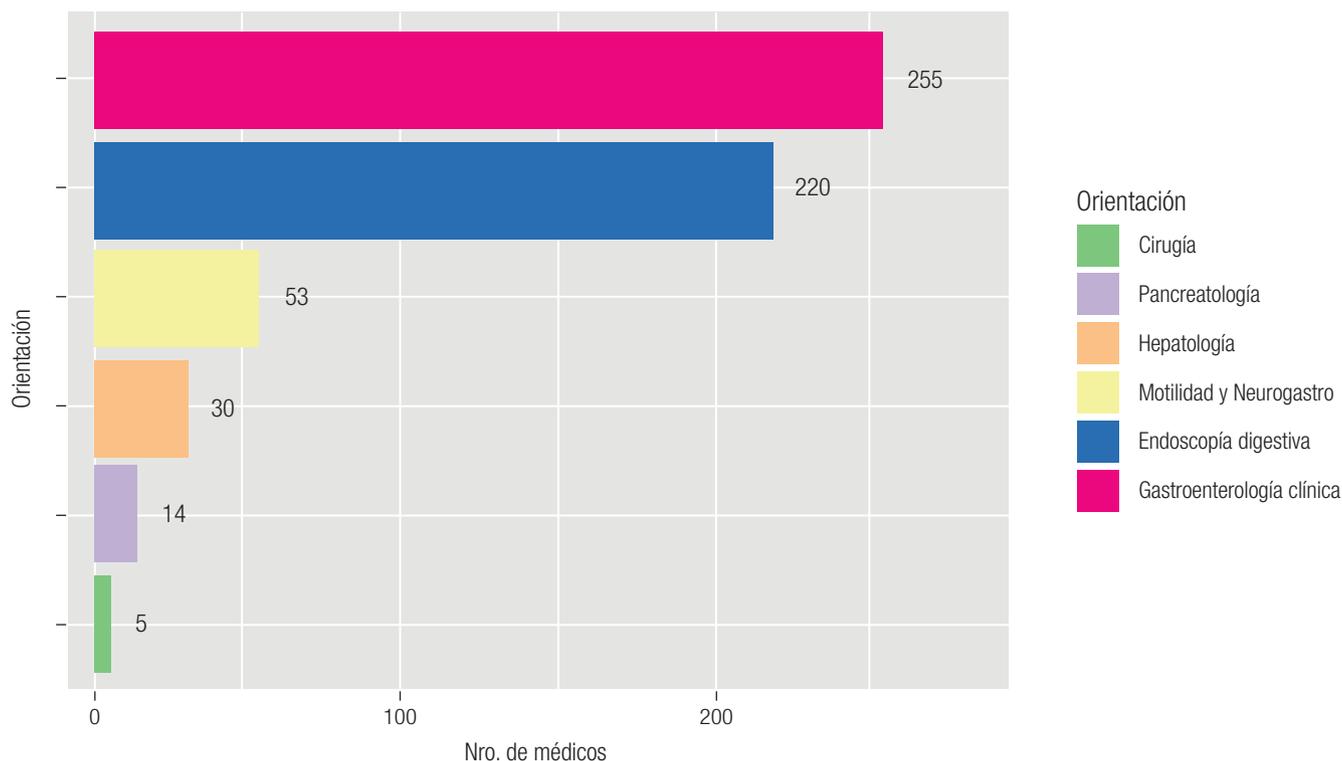
	Hombre (N = 147)	Mujer (N = 157)	p-valor
<b>Edad</b>			
Media (DS)	49,9 ( $\pm$ 12,0)	44,0 ( $\pm$ 11,0)	< 0,001
<b>Región de residencia</b>			0,8
Centro	103 (70,07%)	113 (71,97%)	
Cuyo	15 (10,20%)	20 (12,74%)	
NEA	7 (4,76%)	4 (2,55%)	
NOA	10 (6,80%)	10 (6,37%)	
Patagonia	8 (5,44%)	10 (6,37%)	
<b>Orientación dicotómica</b>			0,3
Neurogastro	22 (14,97%)	31 (19,75%)	
No neurogastro	125 (85,03%)	126 (80,25%)	
<b>Centro médico</b>			0,1
Sí	35 (23,81%)	51 (32,48%)	
No	112 (76,19%)	106 (67,52%)	
<b>Consultorio privado</b>			0,4
Sí	99 (67,35%)	98 (62,42%)	
No	48 (32,65%)	59 (37,58%)	
<b>Hospital</b>			0,5
Sí	52 (35,37%)	63 (40,13%)	
No	95 (64,63%)	94 (59,87%)	

**Figura 1.** Distribución de los profesionales encuestados según género y edad



**Figura 2.** Distribución geográfica de los profesionales encuestados



**Figura 3.** Actividad prioritaria dentro de la especialidad

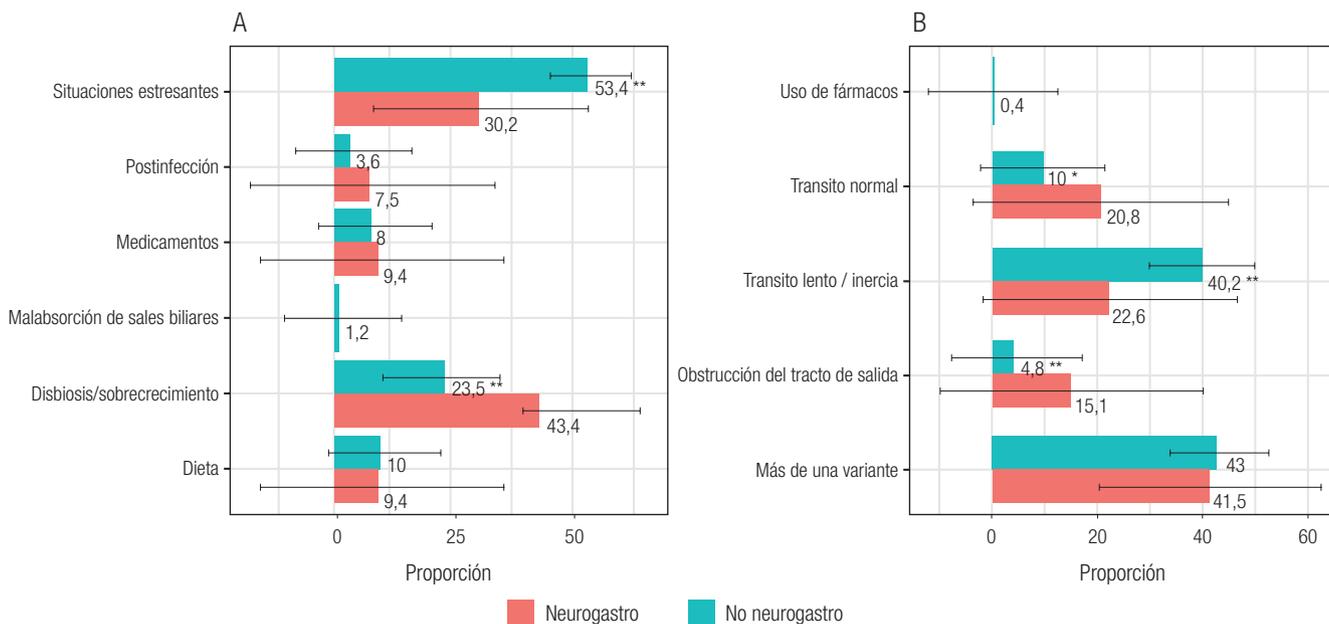
El 48,4% (147) de los encuestados refiere que los síntomas de SII son el motivo de consulta de los pacientes en el 25 al 50% de las consultas mensuales. El 33,2% (101) considera que la proporción es mayor del 50% y el 18,4% (56) refiere que es menor del 25%. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo etario de menos de 40 años, quienes manifestaron una mayor proporción de consultas mensuales ( $p < 0,01$  para menos de 25% de consultas mensuales y  $p < 0,001$  para más del 50%). No se observaron diferencias significativas con relación a la subespecialidad ( $p = 0,49$  y  $p = 0,64$  respectivamente).

En relación con el mecanismo fisiopatológico predominante de cuadro clínico, el 49,3% (150) se lo atribuye a estrés emocional en el caso de la variante diarrea y el 42,8% (130) considera la variante constipación como multifactorial, con predominio del tránsito colónico lento (Figura 4).

El 89,6% (271) de los especialistas consideran que la meta principal del tratamiento del SII es mejorar la calidad de vida de los pacientes, por sobre el alivio sintomático. Si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad o la subespecialidad ( $p = 0,77$  y  $p = 0,91$  respectivamente), se visualiza una tendencia de los médicos más jóvenes hacia

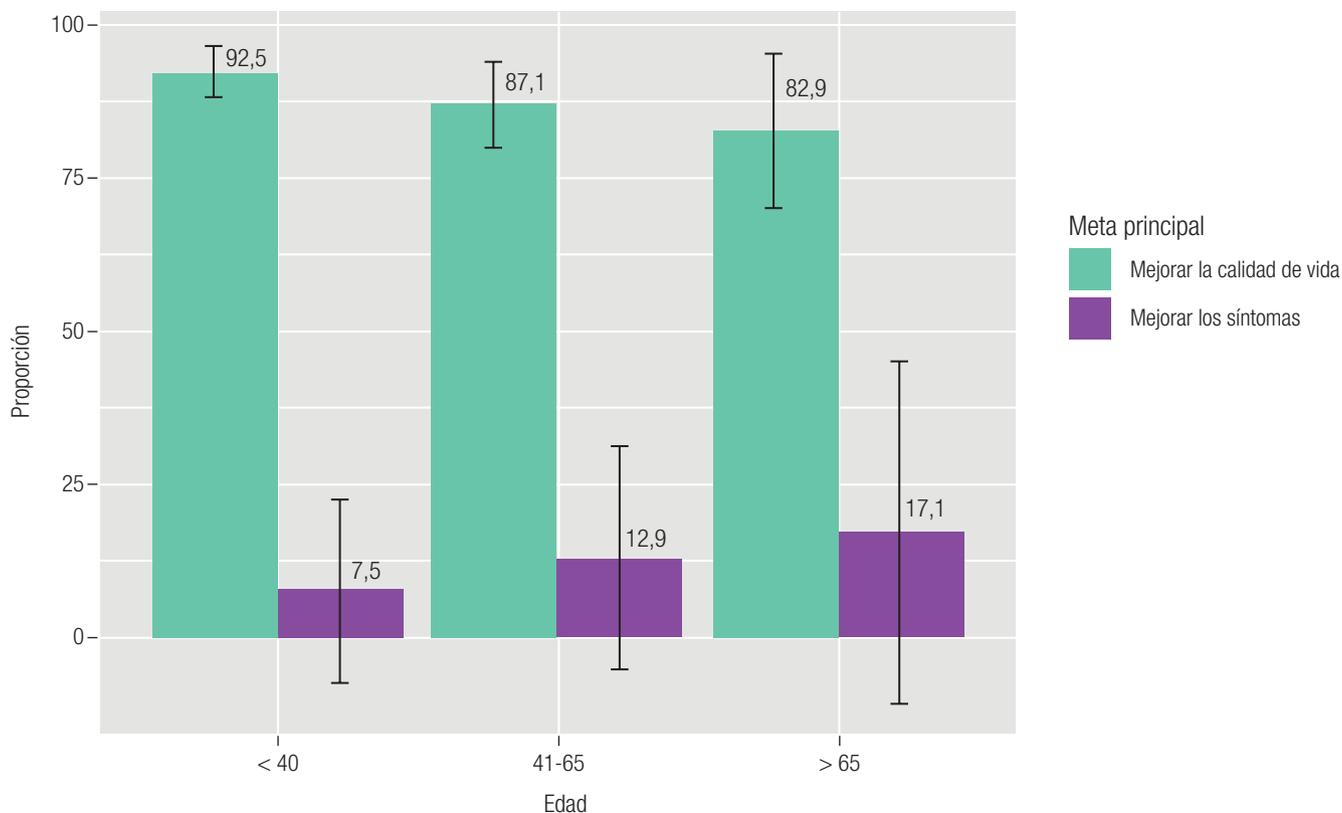
la búsqueda de una mejoría en la calidad de vida como meta principal del tratamiento (Figura 5). La variante alternante fue considerada la que presenta menos recursos terapéuticos, siendo referida por el 44,4% (135) de los encuestados vs. 28,6% (87) para el SII-D y 14,1% (43) para el SII-C. Un 12,8% (39) no manifiesta diferencias entre variantes en relación con los recursos disponibles. En cuanto a la efectividad de los diversos tratamientos, en la Tabla 2 se describen los empleados en el SII-D y en la Tabla 3 los utilizados en el SII-C. El 96,1% (292) de los gastroenterólogos consideran la rifaximina como un tratamiento efectivo para el SII-D, seguida por los antiespasmódicos, la loperamida y la colestiramina (Tabla 2). Con respecto al SII-C, el 96,7% (294) observa efectividad con el polietilenglicol, seguido de la linaclotida, el psyllium y el prucalopride (Tabla 3). Se observaron entre los especialistas diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento del SII-D respecto de la efectividad considerada para la dieta ( $p = 0,05$ ), la amitriptilina ( $p = 0,007$ ) y el uso de antibióticos distintos de la rifaximina ( $p < 0,001$ ). En el manejo del SII-C, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la efectividad considerada para el uso de bisacodilo/picosulfato y para los antibióticos ( $p = 0,004$ ).

**Figura 4.** Fisiopatología del SII según la orientación del especialista: (A) variante diarrea, (B) variante constipación.



\*p = 0,05; \*\*p < 0,05.

**Figura 5.** Metas en el tratamiento del SII en función de la edad



**Tabla 2.** Efectividad considerada para los diversos tratamientos en el SII-D

	Neurogastro N = 53		No Neurogastro N = 251		p-valor
	Efectiva	IC 95%	Efectiva	IC 95%	
Rifaximina	98,1% (52)	88,6-99,9	95,6% (240)	92,1-97,7	0,6
Dieta	96,2% (51)	85,9-99,3	85,3% (214)	80,1-89,3	0,05
Trimebutina	90,6% (48)	78,6-96,5	91,2% (229)	86,9-94,3	1
Amitriptilina	84,9% (45)	71,9-92,8	64,9% (163)	58,6-70,8	0,007
Trimebutina/simeticona	84,9% (45)	71,9-92,8	81,7% (205)	76,2-86,1	0,7
Antiespasmódicos	83% (44)	69,7-91,5	73,3% (184)	67,3-78,6	0,3
Colestiramina	83% (44)	69,7-91,5	69,3% (174)	63,2-74,9	0,07
Otilonio	79,3% (42)	65,5-88,7	71,7% (180)	65,6-77,1	0,3
Loperamida	75,47% (40)	61,4-85,8	85,3% (214)	80,1-89,3	0,1
Alverina/simeticona	73,6% (39)	59,4-84,3	69,3% (174)	63,2-74,9	0,7
Probióticos	67,9% (36)	53,7-79,7	73,3% (184)	67,3-78,6	0,5
Otros antibióticos	66% (35)	51,6-78,1	33,4% (84)	27,7-39,7	< 0,001
Pinaverio	62,3% (33)	47,9-74,9	56,6% (142)	50,2-62,8	0,5
Bismuto	52,8% (28)	36,8-66,5	50,2% (126)	43,9-56,5	0,8
Carbón	24,53% (13)	14,2-38,6	17,13% (43)	12,8-22,5	0,5

**Tabla 3.** Efectividad considerada para los diversos tratamientos en el SII-C

	Neurogastro N = 53		No Neurogastro N = 251		p-valor
	Efectiva	IC 95%	Efectiva	IC 95%	
Polietilenglicol	100,0% (53)	91,6-100	96% (241)	92,6-98	0,3
Linaclotida	92,5% (49)	80,9-97,6	88,8% (223)	84,1-91,3	0,6
Dieta	90,6% (48)	78,6-96,5	92% (231)	87,8-94,9	0,9
Psyllium	88,7% (47)	76,3-95,3	87,3% (219)	82,3-91	1
Prucalopride	84,9% (45)	71,9-92,8	81,3% (204)	75,8-85,8	0,7
Bisacodilo/picosulfato	79,3% (42)	65,5-88,7	56,6% (142)	50,2-62,8	0,004
Lactulosa	62,3% (33)	47,8-74,9	69,3% (174)	63,2-74,9	0,4
Antibióticos	58,5% (31)	44,2-71,6	35,9% (90)	30-42,1	0,004
Trimebutina	50,9% (27)	37-64,7	40,2% (101)	34,2-46,6	0,2
Sales biliares	45,3% (24)	31,8-59,4	39,4% (99)	33,4-45,8	0,5
Senósidos	45,3% (24)	31,8-59,4	40,6% (102)	34,6-47	0,6

El 65,6% (198) de los encuestados prefieren en una primera instancia evitar la medicación y emplear dietas y productos naturales. El 53% (160) se sienten seguros de prescribir antidepresivos, mientras que el 41,7% (126) considera que este tipo de fármacos deben ser indicados por un psiquiatra. Un 5,3% (16) nunca consideró el empleo de este tipo de medicación en el SII. En relación con las terapias no farmacológicas, un 93% (283) considera útil recurrir a psicoterapia, un 46,7% (142) al yoga, un 37,8% (115) a la meditación, un 30,6% (93) a *mindful-*

*ness* y un 6,9% (21) a hipnoterapia. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre neurogastroenterólogos y el resto de los especialistas en relación con el uso de hipnoterapia (23,53% vs. 3,19% respectivamente;  $p < 0,001$ ).

### Discusión

El SII constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes y relevantes en la práctica gastroenterológica y representa una importante demanda de recursos tanto

humanos como materiales. Si bien es un trastorno benigno, el compromiso en la calidad de vida resulta significativo y la evidencia científica demuestra que la buena relación médico-paciente se asocia con un descenso en el número de consultas, el alivio sintomático y el incremento de la satisfacción del paciente.<sup>4</sup> En nuestro trabajo observamos que la gran mayoría de los gastroenterólogos en la Argentina tiene como meta principal del tratamiento la mejoría en la calidad de vida, por sobre la atenuación de los síntomas, y que existe una tendencia mayor hacia este objetivo cuanto más joven es el médico tratante. En esta búsqueda, una gran proporción de los especialistas prefiere iniciar el abordaje terapéutico empleando dietas y medidas generales con el propósito de lograr cambios en el estilo de vida y fomentar hábitos más saludables. La evidencia científica demuestra que muchas de estas acciones tienen una eficacia probada.<sup>5-9</sup> De acuerdo con las guías para el manejo del SII elaboradas por el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG, por sus siglas en inglés), se recomienda realizar ejercicio físico y una dieta baja en FODMAPs para la mejoría global de los síntomas (recomendación débil, evidencia muy baja).<sup>9</sup>

Según nuestra encuesta, casi un 50% de los gastroenterólogos en la Argentina considera el estrés como el mecanismo fisiopatológico más prevalente en el SII-D. Acorde con ello, el 93% suele recomendar a sus pacientes algún tipo de apoyo psicológico. Sin embargo, en el empleo de tratamiento farmacológico, una mayor proporción de especialistas señala la rifaximina como el medicamento de mayor efectividad y casi la mitad de los especialistas manifiesta que los antidepresivos deberían ser indicados por médicos psiquiatras. En una revisión sistemática sobre la eficacia del tratamiento con psicoterapia (cognitivo-conductual y cuerpo-mente) en pacientes con SII, se observó que esta disminuye la intensidad de los síntomas globales, y en particular la del dolor abdominal, y que mejora la calidad de vida de los pacientes.<sup>10</sup> Según las guías del ACG, se sugiere algún tipo de terapia psicológica para la mejoría global de los síntomas en los pacientes con SII (recomendación débil, evidencia muy baja).<sup>9</sup> En cuanto al empleo de antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina muestran eficacia para la mejoría global de los síntomas, mientras que los antidepresivos tricíclicos son eficaces para la mejoría del dolor.<sup>11</sup> El ACG recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos para la mejoría global de los síntomas (recomendación fuerte, evidencia alta) y sugiere el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para la mejoría global de los síntomas (recomendación débil, evidencia baja).<sup>9</sup>

En relación con la eficacia del tratamiento farmacológico en el SII-D, la elección de la rifaximina como la me-

dicación de mayor efectividad (96,1%) implicaría considerar la microbiota, y especialmente el sobrecrecimiento bacteriano, como un factor relevante en la fisiopatología de los síntomas. Dos metaanálisis han evaluado la eficacia de la rifaximina en el SII. Li *et al.* concluyeron que es superior al placebo en la mejoría global de los síntomas, especialmente en el alivio de la distensión abdominal.<sup>12</sup> En concordancia con este trabajo, Menees *et al.* obtuvieron hallazgos similares en cuanto a la mejoría global de los síntomas y de la distensión abdominal.<sup>13</sup> Asimismo, en un estudio reciente, Lembo *et al.* demostraron la eficacia del tratamiento repetido con rifaximina.<sup>14</sup> En cuanto a la tolerancia y los efectos adversos de este fármaco, se ha concluido que no hay diferencias con respecto al placebo.<sup>15</sup> En conclusión, y en concordancia con nuestros hallazgos, la rifaximina es un fármaco seguro y eficaz en pacientes con SII sin estreñimiento y resulta especialmente útil en pacientes en los que predomina la distensión. Según las guías del ACG, se recomienda el uso de rifaximina para la mejoría global de los síntomas, así como también para la distensión en pacientes con SII sin constipación (recomendación débil, evidencia moderada).<sup>9</sup>

La eficacia considerada para los antiespasmódicos varía de acuerdo al fármaco utilizado. La trimebutina y sus combinaciones con antiflatulentos o ansiolíticos resulta la más eficaz, siendo referida como efectiva para el tratamiento del SII-D por más del 90% de los gastroenterólogos en la Argentina. El mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición de la motilidad intestinal por antagonismo de receptores  $\mu$ , de receptores muscarínicos M3, o por el bloqueo de los canales del calcio. Su eficacia en el tratamiento del SII se ha evaluado en tres metaanálisis, observándose mejoría global de los síntomas, en especial del dolor abdominal.<sup>11, 16, 17</sup> Según la Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y Lucha contra el Narcotráfico (SEDRONAR), el empleo de ansiolíticos para diversos cuadros clínicos está ampliamente difundido en el país.<sup>18</sup> No obstante, la prescripción de estos fármacos debe realizarse con precaución, ya que se han observado efectos adictivos y alteraciones cognitivas cuando son empleados en forma crónica.<sup>19</sup> De acuerdo con nuestro trabajo, los gastroenterólogos en la Argentina, encuentran una mayor eficacia en la combinación de ansiolíticos con antiespasmódicos que en el empleo aislado de antiespasmódicos. En dosis bajas y por períodos cortos, los ansiolíticos serían útiles en aquellos pacientes en los que cuales el estrés tiene una clara vinculación con la reagudización sintomática.<sup>20</sup> El ACG sugiere el uso de ciertos antiespasmódicos (otilonio, pinaverio o hioscina, entre otros) para la mejoría global de los sín-

tomas en los pacientes con SII (recomendación débil, evidencia muy baja).<sup>9</sup>

La loperamida es referida como efectiva para el tratamiento del SII-D por el 83,5% de los encuestados, después de la dieta y de la trimebutina. Se trata de un agonista de los receptores  $\mu$  opioides, cuyo mecanismo de acción consiste en enlentecer el tránsito intestinal. Su eficacia ha sido evaluada frente a placebo en dos ensayos clínicos con un tamaño muestral pequeño, y se evidenció eficacia en la mejoría de la diarrea, sin alivio de los síntomas globales ni del dolor.<sup>21, 22</sup> La dosis necesaria para un adecuado control de la diarrea resulta variable entre pacientes y debe usarse con precaución en aquellos con síntomas alternantes.<sup>23</sup> Aunque la evidencia es de baja calidad, se recomienda su uso en pacientes con SII-D, especialmente si se asocia con urgencia defecatoria e incontinencia. Sin embargo, debería tenerse en cuenta que el enlentecimiento del tránsito podría contribuir a promover el sobrecrecimiento bacteriano. De acuerdo con las guías del ACG, se recomienda en contra del uso de loperamida para la mejoría de los síntomas del SII (recomendación fuerte, evidencia muy baja).<sup>9</sup>

Los probióticos, por otro lado, son reconocidos como útiles en el tratamiento del SII-D por el 72,3% de los especialistas. De acuerdo con una revisión sistemática y un metaanálisis, su uso se asocia a una mejoría significativa de la percepción global de los síntomas en pacientes con SII, principalmente respecto del dolor, la distensión y el meteorismo. Sin embargo, no hay datos concluyentes acerca de su influencia en el estreñimiento.<sup>24</sup> El ACG aconseja su uso para la mejoría global de los síntomas, así como también para la distensión y la flatulencia en los pacientes con SII (recomendación débil, evidencia baja).<sup>9</sup>

Tampoco existen datos concluyentes en relación con el uso de colestiramina en el SII. El fundamento de su utilización radica en que su mecanismo de acción es la adsorción de sales biliares, lo cual disminuiría su efecto estimulante sobre la motilidad colónica. Si bien se ha observado una alta prevalencia de malabsorción de ácidos biliares en los pacientes con SII-D, no existen aún estudios controlados que avalen su empleo.<sup>25</sup> En nuestro trabajo, observamos que el 71,7% de los encuestados la considera efectiva en el tratamiento del SII-D. No obstante, no hemos hallado en la bibliografía ninguna recomendación forma sobre su uso en el SII.

Con respecto al tratamiento del SII-C, el polietilenglicol 3350 (PEG) fue la medicación que se consideró más efectiva (96,7%). El PEG es el único laxante en el tratamiento del SII-C que se ha evaluado contra placebo en ensayos clínicos aleatorizados, aunque el seguimiento en estos estudios fue relativamente corto (cuatro semanas).

Awad *et al.* Observaron una mejoría del estreñimiento y de los síntomas asociados (dolor, meteorismo y distensión), sin hallar diferencias significativas respecto del placebo.<sup>26</sup> Contrario a esto, Chapman *et al.* evidenciaron que el PEG fue superior al placebo en mejorar el estreñimiento, pero no así el dolor y la distensión abdominal.<sup>27</sup> Comparativamente, el PEG ha evidenciado ser más eficaz que la lactulosa<sup>28</sup> y puede administrarse durante largos períodos de tiempo, con un buen perfil de seguridad.<sup>29</sup> De acuerdo con las guías del ACG, se desaconseja el uso de PEG para la mejoría global de los síntomas en los pacientes con SII (recomendación débil, evidencia muy baja).<sup>9</sup>

La linaclotida es considerada efectiva por el 89,5% de los encuestados. Este fármaco es un agonista de la guanilato ciclasa C, que actúa aumentando la secreción de bicarbonato y cloro hacia la luz intestinal. Incrementa el contenido intestinal, acelera el tiempo de tránsito y disminuye la sensibilidad visceral.<sup>30, 31</sup> Los ensayos clínicos y metaanálisis en pacientes con SII-C que comparan linaclotida contra placebo demuestran una significativa superioridad de esta droga respecto tanto del estreñimiento como de los síntomas asociados (dolor y distensión abdominal).<sup>32, 33</sup> La linaclotida presenta una escasa a nula absorción intestinal, resulta segura a cualquier edad y sus efectos sobre el tránsito intestinal suelen ser evidentes en forma temprana, durante la primera semana de tratamiento. Sin embargo, su beneficio sobre el dolor y la distensión puede ser tardío, por lo que se recomienda un mínimo de 4-10 semanas de tratamiento.<sup>34</sup> El ACG recomienda el uso de la linaclotida para la mejoría global de los síntomas en los pacientes con SII-C (recomendación fuerte, evidencia alta).<sup>9</sup>

La fibra soluble (Psyllium), considerada efectiva por el 87,5%, ha demostrado ser beneficiosa en la mejoría del estreñimiento en el SII-C, pero puede exacerbar el dolor abdominal, la distensión y el meteorismo. Se recomienda su empleo en forma progresiva, hasta alcanzar una dosis diaria de 20 a 30 gramos.<sup>35-37</sup> Por otro lado, los laxantes estimulantes (bisacodilo y picosulfato) fueron considerados efectivos por el 60,5%. Si bien existe evidencia de su utilidad en el estreñimiento, no han sido evaluados específicamente en pacientes con SII-C. Además, estos fármacos presentan como efectos adversos secundarios el dolor abdominal, la distensión y la diarrea, por lo que deberían emplearse con precaución en pacientes con SII.<sup>38, 39</sup> Según las guías del ACG, se recomienda una dieta rica en fibra y el uso de psyllium para la mejoría global de los síntomas (recomendación fuerte, evidencia moderada).<sup>9</sup>

En el caso del prucalopride, su estimulación selectiva de los receptores 5HT<sub>4</sub> estimula la motilidad intestinal y

la liberación de agua por parte de los colonocitos, siendo la acción más efectiva cuanto mayor sea la densidad de receptores a nivel colónico.<sup>40</sup> Aunque aún no se han realizado estudios que evalúen la eficacia de este fármaco en el SII-C, se espera que resulte eficaz para los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, el agravamiento del dolor abdominal podría limitar su uso en la práctica clínica.<sup>40</sup> De acuerdo con nuestra encuesta, el 81,9% de los especialistas en la Argentina refiere su efectividad en el tratamiento del SII-C. No hemos hallado en la bibliografía ninguna recomendación formal sobre el uso de prucalopride en el SII, como así tampoco evidencia científica que avale su indicación en el SII.

Con respecto a las terapias alternativas, un 46,7% de los encuestados manifestaron la utilidad del yoga. En una revisión sistemática de seis estudios controlados, se observaron efectos beneficiosos en relación con la reducción de la severidad sintomática y de la ansiedad, así como cierta mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, debido a la diversidad de las metodologías empleadas, la evidencia resulta insuficiente para poder efectuar una recomendación.<sup>41</sup> Asimismo, un 37,8% y un 30,6% de los encuestados refirieron útiles la meditación y el *mindfulness* respectivamente. En relación con estos hallazgos, en un metaanálisis de seis estudios controlados, se observaron mejorías significativas en relación con el alivio sintomático y la calidad de vida. Sin embargo, los autores refieren que dichos estudios presentaban un riesgo alto de sesgo. Si bien existe cierta evidencia que sugiere que las intervenciones basadas en la atención plena pueden proporcionar beneficios en los trastornos gastrointestinales funcionales, se necesitan mejoras sustanciales en la calidad metodológica de estos trabajos para poder efectuar recomendaciones.<sup>42</sup> Si bien la hipnosis no resulta un método considerado efectivo entre los gastroenterólogos en la Argentina, algunos trabajos sugieren una eficacia similar a la de los antidepresivos y la psicoterapia.<sup>43</sup>

Existen pocos trabajos similares al nuestro en la bibliografía. De acuerdo con una encuesta realizada entre gastroenterólogos italianos por Soncini *et al.*,<sup>44</sup> aproximadamente el 70% de ellos sugiere a los pacientes cambios en el estilo de vida y en la dieta, mientras que un 50% indica probióticos. En relación con los subtipos de SII, el polietilenglicol, la suplementación con fibras y la linaclotida son los más frecuentemente indicados en el SII-C. Finalmente, los autores concuerdan que el abordaje terapéutico del SII resulta variado y francamente heterogéneo, y que el manejo de esta condición resulta todavía ampliamente inapropiado. Nuestras observaciones resultan similares a las mencionadas por los autores, lo cual nos sugiere que las discrepancias y dificultades en

el tratamiento del SII no resultan exclusivas de los gastroenterólogos argentinos.

La principal fortaleza de nuestro trabajo radicó en la posibilidad de elaborar una encuesta que logró ser distribuida en todo el territorio argentino, permitiendo una representatividad aceptable de los gastroenterólogos del país. Asimismo, las respuestas pudieron ser analizadas de acuerdo con el grupo etario y la subespecialidad. Con respecto a esto último, se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con el tratamiento cuando se compararon las respuestas de los neurogastroenterólogos en relación con el resto de los especialistas.

Con respecto a las limitaciones, si bien encontramos ciertas tendencias en algunas respuestas, muchas de ellas no resultaron estadísticamente significativas, lo que podría estar relacionado con el tamaño de la muestra. Por otro lado, debido a la imposibilidad de contacto directo con los colegas, a causa de las restricciones asociadas a la pandemia, nos vimos limitados a distribuir la encuesta en forma virtual, a través de los canales mencionados, lo cual podría resultar en un sesgo de reclutamiento de los encuestados. Finalmente, la interpretación del empleo y de la eficacia de diversos tratamientos empleados en los pacientes con SII puede estar sesgada por la influencia directa o indirecta que ejerce la industria farmacéutica en las opiniones de los médicos encuestados, así como también por la diferencia de apreciación subjetiva entre los distintos profesionales con relación al grado de eficacia de los diversos tratamientos.

## Conclusión

La gran mayoría de los encuestados considera que la meta principal del tratamiento es la mejoría de la calidad de vida, por sobre el alivio sintomático. Es mayoritaria la postura de iniciar el tratamiento con dieta y medidas generales orientadas al refuerzo de hábitos saludables, antes de prescribir esquemas farmacológicos. Si bien ciertas drogas son consideradas efectivas en el tratamiento de las distintas variantes del SII, ninguna de ellas es referida como muy efectiva por al menos el 50% de los encuestados. Tampoco lo fueron las terapias no farmacológicas.

El mecanismo fisiopatológico considerado más frecuente en el SII-D es el estrés. Sin embargo, la medicación considerada más efectiva para esta variante es la rifaximina, la cual actúa modulando la microbiota intestinal.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de consultas mensuales por SII con relación a la edad y en la efectividad considerada



21. Låvo B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome - a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(S130):77-80.
22. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(5):463-8.
23. Ragnarsson G, Bodemar G. Treatment of irritable bowel syndrome with loperamide oxide. An open study to determine optimal dosage. *Journal of Internal Medicine.* *J Intern Med.* 2000;248:165-6.
24. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, *et al.* Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(10):1547-62.
25. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JRF, Andreyev HJN. Systematic review: The prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):707-17.
26. Awad RA, Camacho S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis.* 2010;12(11):1131-8.
27. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: Macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1508-15.
28. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7).
29. Di Palma JA, Cleveland MV, MCGowan J, Herrera JL. An open-label study of chronic polyethylene glycol laxative use in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(6):703-8.
30. Ahsan MK, Tchernychev B, Kessler MM, Solinga RM, Arthur D, Linde CI, *et al.* Linaclotide activates guanylate cyclase-C/cGMP/protein kinase-II-dependent trafficking of CFTR in the intestine. *Physiol Rep.* 2017;5(11).
31. Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, Theodorou V, Beaufrand C, Ohning G, *et al.* Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(3).
32. Videlock EJ, Cheng V, Cremonini F. Effects of Linaclotide in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation or Chronic Constipation: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* W.B. Saunders. 2013;11:1084-92.e3.
33. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, Falck-Ytter Y. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(4):499-509.
34. Rey E, Mearin F, Alcedo J, Ciriza C, Delgado-Aros S, Freitas T, *et al.* Optimizing the Use of Linaclotide in Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: An Expert Consensus Report. Vol. 34, *Advances in Therapy.* Springer Healthcare. 2017;34:587-98.
35. Lever E, Cole J, Scott SM, Emery PW, Whelan K. Systematic review: The effect of prunes on gastrointestinal function. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* Blackwell Publishing Ltd. 2014;40:750-8.
36. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, Hoes AW, De Wit NJ. Systematic review: The role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. Vol. 19, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:245-51.
37. Suares NC, Ford AC. Systematic review: The effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:895-901.
38. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, *et al.* Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):897-903.
39. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, *et al.* American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(Suppl. 1).
40. Campitelli EH, del V Sivanto M. Uso del prucalopride en el estreñimiento crónico inducido por el uso de opioides en una población ambulatoria. *Acta Gastroenterológica Latinoam.* 2018;48(4):296-301.
41. Schumann D, Anheyer D, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Effect of Yoga in the Therapy of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* W.B. Saunders. 2016;14:1720-31.
42. Aucoin M, Lalonde-Parsi MJ, Cooley K. Mindfulness-based therapies in the treatment of functional gastrointestinal disorders: A Meta-analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.* Hindawi Limited. 2014;2014.
43. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, *et al.* Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology.* *Am J Gastroenterol.* 2014;109.
44. Soncini M, Stasi C, Usai Satta P, Milazzo G, Bianco M, Leandro G, *et al.* IBS clinical management in Italy: The AIGO survey. *Dig Liver Dis.* 2019;51(6):782-9.

# Factores asociados al hígado graso en una población pediátrica

María Cristina Arregui<sup>1</sup>  · Andrea Besga<sup>1</sup>  · Teresita González<sup>1</sup>  · Cecilia Zubiri<sup>1</sup>   
Verónica Garrido<sup>1</sup>  · Julieta Hernández<sup>1</sup>  · María Victoria Fasano<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Hospital de Niños “Sor María Ludovica” de La Plata.

<sup>2</sup>IDIP – Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas “Prof. Dr. Fernando E. Viteri”.

Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):292-299

Recibido: 07/06/2021 / Aceptado: 07/09/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/hsp8298>

## Resumen

**Introducción.** La enfermedad hepática grasa no alcohólica es la primera causa de enfermedad hepática crónica en niños con prevalencia e incidencia en aumento. Evoluciona con depósito de grasa a nivel hepático y genera impacto negativo en la salud y la calidad de vida de los pacientes. **Objetivo.** Determinar la presencia de variables asociadas de enfermedad hepática grasa no alcohólica en la población pediátrica estudiada. **Métodos.** Estudio observacional, de corte transversal, en el que se incluyeron pacientes desde 18 meses a 16 años con sobrepeso u obesidad atendidos en los servicios de Gastroenterología y Nutrición de un hospital pediátrico de tercer nivel, desde septiembre 2009 a febrero 2019. Se incluyeron dos grupos: 1) “Con hígado graso”: pacientes con aumento de la ecogenicidad hepática, y 2) “Sin hígado graso”: pacientes con estudio ecográfico normal. Se compararon ambos grupos analizando variables antropométricas, bioquímicas, antecedentes perinatales y personales. **Resultados.** Se incluyeron a 371 pacientes con sobrepeso u obesidad, evidenciando que el antecedente de prematuridad y bajo peso al nacimiento resultaron factores asociados a hígado graso. Los recién nacidos pretérmino tienen 14 veces más chances

de hígado graso que recién nacidos de término [OR 14,08 IC 95% (2,31- 577,54)]; mientras que pacientes con bajo peso nacimiento (< 2500 g) tienen el triple de chances de tener hígado graso [OR 3,38 IC 95% (1,01; 17,77)]. La lactancia materna exclusiva hasta el sexto mes redujo las chances de hígado graso [OR 0,29 IC 95% (0,15-0,53)]. El examen físico mostró que la acantosis nigricans en cuello y axilas, y el aumento de la circunferencia abdominal fueron más prevalentes en el grupo de Hígado Graso ( $p < 0,05$ ). Así como, las variables bioquímicas alteradas de aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa, insulina ( $p < 0,05$ ) y triglicéridos ( $p = 0,0004$ ). **Conclusión.** La búsqueda de variables asociadas a hígado graso resulta de vital importancia en el diagnóstico temprano y oportuno de esta entidad. El antecedente de prematuridad y bajo peso representa un factor de riesgo, mientras que la lactancia materna exclusiva hasta el sexto mes resultaría ser un factor protector del desarrollo de hígado graso. En el examen físico, la acantosis nigricans y el aumento de la circunferencia abdominal fueron más frecuentes en el grupo con hígado graso. En cuanto a las variables bioquímicas, la alteración de transaminasas, insulina y triglicéridos fueron mayores en el grupo con hígado graso, en forma significativa.

**Palabras claves.** Enfermedad hepática grasa no alcohólica, población pediátrica, lactancia materna exclusiva, sobrepeso, obesidad.

## Fatty Liver in Paediatrics: Associated Factors

### Summary

**Introduction.** Nonalcoholic fatty liver disease is the leading

**Correspondencia:** María Cristina Arregui  
Correo electrónico: [chris04\\_363@hotmail.com](mailto:chris04_363@hotmail.com)

cause of chronic liver disease in children with an increasing prevalence and incidence, that evolves with fat deposition in the liver and generates a negative impact on the health and quality of life of patients. **Objective.** To determine the presence of variables associated with non-alcoholic fatty liver disease in the pediatric population studied. **Methods.** Observational, cross-sectional study, in which overweight or obese patients aged from 18 months to 16 years were included, treated in the Gastroenterology and Nutrition services of a tertiary pediatric hospital, from September 2009 to February 2019. Two groups were included: 1) "With Fatty Liver": patients with increased liver echogenicity and 2) "Without fatty liver": patients with normal ultrasound study. Both groups were compared analyzing anthropometric, biochemical, perinatal and personal history variables. **Results.** 371 overweight or obese patients were included, showing that a history of prematurity and low birth weight were factors associated with fatty liver. Preterm newborns have 14 times more chances of fatty liver than term newborns [OR 14.08 95% CI (2.31- 577.54)]; while patients with low birth weight (< 2500 g) have three times the chances of having fatty liver [OR 3.38 95% CI (1.01; 17.77)]. Exclusive breastfeeding up to the sixth month reduced the chances of fatty liver [OR 0.29 95% CI (0.15-0.53)]. Physical examination showed that acanthosis nigricans in the neck and armpits, and increased abdominal circumference were more prevalent in the Fatty Liver group ( $p < 0.05$ ) as well as, the altered biochemical variables of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, insulin ( $p < 0.05$ ) and triglycerides ( $p = 0.0004$ ). **Conclusion:** The search for variables associated with fatty liver is of vital importance in the early and timely diagnosis of this entity. The history of prematurity and low weight represent a risk factor, while exclusive breastfeeding up to the sixth month would prove to be a protective factor for the development of fatty liver. On physical examination, acanthosis nigricans and increased abdominal circumference were more common in the fatty liver group. Regarding the biochemical variables, the alteration of transaminases, insulin and triglycerides were significantly greater in the group with fatty liver.

**Keywords.** Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Paediatric Population, Exclusive Breastfeeding, Overweight, Obesity.

### Abreviaturas

EHGNA: Enfermedad hepática grasa no alcohólica.

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica.

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.

HG: Hígado graso.

IMC: Índice de masa corporal.

TSH: Hormona estimulante de tiroides.

T4L: Tiroxina.

TGO: Aspartato aminotransferasa.

TGP: Alanino aminotransferasa.

IQR: Intervalo intercuartílico.

PN: Peso al nacer.

LME: Lactancia materna exclusiva.

EG: Edad gestacional.

LV: Leche de vaca.

RNPT: Recién nacido pretérmino.

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

FAL: Fosfatasa alcalina.

### Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la primera causa de enfermedad hepática crónica en niños en países desarrollados, con prevalencia e incidencia en aumento.<sup>1</sup> Abarca un amplio espectro, que incluye desde la esteatosis simple a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), pudiendo llegar a la cirrosis y provocando un impacto importante en la salud y el deterioro en la calidad de vida.<sup>2</sup> Representa la primera causa de enfermedad hepática crónica en niños en los países desarrollados, y su elevada prevalencia se debe a la estrecha relación con la obesidad infantil y la *diabetes mellitus*, patología con categoría de epidemia. En comparación con décadas pasadas, la prevalencia de la EHGNA, principalmente en el mundo occidental, se incrementó hacia el año 2015 de 2,8% a 46% y está asociada con obesidad y diabetes a nivel mundial.<sup>3</sup> La gravedad de la enfermedad es tal que actualmente representa en adultos la segunda causa de trasplante hepático en los Estados Unidos y se proyecta que constituya el principal motivo de trasplante en la próxima década.

El diagnóstico de EHGNA requiere: a) evidencia de esteatosis hepática histológica o en imágenes, y b) ausencia de otras causas preexistentes (consumo de alcohol, medicación esteatogénica o enfermedades hereditarias).<sup>4,5</sup>

Es sabido que las dietas hipercalóricas, el consumo de alimentos industrializados, las comidas rápidas, el sedentarismo, el uso y abuso de pantallas y las familias disfuncionales, sumados a factores socio-económicos y culturales favorecen el desarrollo de la enfermedad que, de no diagnosticarse y tratarse tempranamente, evolucionará generando complicaciones tanto hepáticas como sistémicas a corto y largo plazo.<sup>6,7</sup> Resulta preocupante el hecho de que la edad de inicio es cada vez más temprana, debido

al importante aumento de sobrepeso y obesidad, siendo esta condición y la insulino-resistencia el mayor riesgo para desarrollarla.<sup>8</sup>

Las investigaciones sobre esta patología en la edad pediátrica van en aumento, con el objetivo de identificar factores de riesgo, diferentes formas de presentación y sus consecuencias. Es un importante desafío en la actualidad la implementación de estrategias de prevención de obesidad y esteatosis hepática, como también lo es un diagnóstico temprano, sabiendo además que es una entidad cada vez más frecuente pero escasamente diagnosticada y tratada.<sup>9</sup> Por todo ello el objetivo de este trabajo fue determinar la presencia de variables asociadas a la presencia de esteatosis hepática en la población pediátrica estudiada, utilizando métodos accesibles en la consulta general como lo son el interrogatorio, el análisis de sangre y la ultrasonografía.

## Métodos

Estudio observacional, de corte transversal, en el que se incluyó a pacientes desde 18 meses a 16 años con sobrepeso (Z IMC > 1) u obesidad (Z IMC > 2) que concurren a los servicios de Gastroenterología y Nutrición de un hospital pediátrico de tercer nivel, desde septiembre 2009 a febrero 2019. Se incluyó a pacientes con no menos de tres consultas, siendo el intervalo entre ellas variable dependiendo de la posibilidad de acceso hospitalario. Se incluyó a aquellos con diagnóstico antropométrico de sobrepeso u obesidad asociado a estudio ecográfico normal o con hígado graso. Se excluyó a aquellos con otra patología hepática crónica, con otra enfermedad sistémica y con historias clínicas incompletas (ausencia de datos filiatorios o de las variables a evaluar). Se dividió a los pacientes en dos grupos: Grupo 1: "Con Hígado Graso (HG)": ecografía con aumento de la ecogenicidad hepática, y Grupo 2: "Sin HG": ecografía hepática normal.

Se revisaron las historias clínicas teniendo en cuenta antecedentes perinatales como edad gestacional (EG) al momento del nacimiento, peso al nacer (PN) y alimentación durante los primeros seis meses de vida (LME) o leche de vaca (LV), como así también la presencia de enfermedades e internaciones durante su infancia. Se consultó respecto de la realización de actividad física.

Se registraron las mediciones antropométricas, peso y talla, utilizando el programa Anthro Who Plus. Se determinó el IMC (índice de masa corporal) y el score Z de la variable IMC para realizar luego análisis estadístico. En el examen físico se pesquisó la presencia de acantosis nigricans, hipertensión arterial, hepatomegalia y diámetro de circunferencia abdominal. Se interrogó sobre la presencia de apneas como antecedente personal.

Se utilizó ultrasonografía hepática por constituir el examen complementario más utilizado, por su nula invasividad y fácil accesibilidad. Fue realizada por los mismos profesionales del servicio de Imágenes del hospital. Tiene una sensibilidad y especificidad de 60 y 94% respectivamente, en pacientes con más de 25-30% de los hepatocitos afectados. Su sensibilidad se muestra subóptima en pacientes con menor cuantía de esteatosis. La visualización de grasa mediante imágenes resulta suficiente para evaluar la presencia de esteatosis hepática en la práctica clínica.<sup>10</sup>

En caso de hipertransaminasemia para diagnóstico diferencial, se consultó sobre el consumo de alcohol, medicación esteatogénica y enfermedades hepáticas crónicas. Respecto de variables bioquímicas, se revisó hemograma, hepatograma, urea y creatinina, glucemia, insulina, perfil lipídico, TSH (hormona estimulante de tiroides) y T4L (tiroxina), y se realizó dosaje de ceruloplasmina, alfa-1 antitripsina, metabolismo del hierro, anticuerpos para diagnóstico de celiaquía, y perfil de autoinmunidad, según la clínica del paciente. En caso de duda diagnóstica, se realizó interconsulta con el servicio de Enfermedades Metabólicas del hospital. Los valores de referencia de laboratorio de las variables analizadas de nuestro hospital se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Valores de referencia de laboratorio

Parámetro bioquímico	Valor de referencia
Glucemia	< 70 g/l
TGO	< 41 UI/l
TGP	< 41 UI/L
GGT	< 25 UI/l
FAL	320-872 UI/l
Bilirrubina total	< 1 mg %
Triglicéridos	0,15-1,40 g/l
Colesterol total	0,70-1,75 g/l
Colesterol HDL	0,40-0,60 g/l
Insulina	< 15 mg/dl
TSH	0,34-5,6 uU/ml
T4L	0,58-1,24 uU/ml

TGO: Aspartato aminotransferasa; TGP: Alanina aminotransferasa; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; FAL: Fosfatasa alcalina; TSH: Hormona estimulante de tiroides; T4L: tiroxina.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico R versión 3.6.1.

Las variables cualitativas se informaron como frecuencias y porcentajes. La normalidad de las variables cuantitativas se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables con distribución normal se informaron como media  $\pm$  desvío, mientras que aquellos datos no paramétricos se informaron como mediana (IQR: intervalo intercuartílico). Para estudiar la asociación entre las variables cualitativas se utilizaron el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, y se calculó el OR mediante regresión logística. Luego se utilizó un modelo lineal generalizado multivariable para ajustar los OR.

Para comparar las variables cuantitativas entre los pacientes con y sin HG, se usaron los tests de Student o Mann-Whitney, según correspondiera. En todos los casos se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se analizó a un total de 371 pacientes con sobrepeso y obesidad, 280 con HG ecográfico y 91 con ecografía hepática normal. El Grupo 1 inicialmente incluía a 368 pacientes pero, secundario a historias clínicas incompletas, incumplimiento de las consultas o diagnóstico de

otras patologías, se excluyó a 88 pacientes. Dentro de las patologías diagnosticadas, 6 tuvieron antecedente de nutrición parenteral, 4 pacientes fueron celíacos, 2 tuvieron hepatitis autoinmune, 1 fibrosis quística, 1 abetalipoproteinemia, y 1 glucogenosis.

En las Tablas 2 y 3, se muestran las características clínicas y bioquímicas de ambos grupos analizados y los hallazgos estadísticamente significativos.

Considerando la muestra, el 60,7% de los pacientes pertenecían a una franja etaria entre 10 y 14,9 años. Con respecto a su estado nutricional, el 55% tenían obesidad grado II, y 40,3% obesidad grado I, basándose dicha clasificación en el Z-IMC donde el 50% presentaron un Z Score IMC  $> 3,09$  y en el 75%  $> 2,56$ .

Vinculada a los antecedentes perinatales, se observó una diferencia significativa comparando ambos grupos en relación con la edad gestacional. El 13,6% del Grupo 1 fueron pretérmino (edad gestacional al nacer  $< 37$  semanas) en comparación con el 1,1% del Grupo 2 ( $p = 0,003$ ).

El bajo peso al nacer (menor a 2500 g) fue más frecuente en el Grupo 1 (10,4%) respecto del Grupo 2 (3,3%), [OR 3,38 IC 95% (1,01; 17,77)]. En relación con la alimentación, el 57,1% del Grupo 1 se alimentó

**Tabla 2.** Variables sociodemográficas y antecedentes

		Grupo 1: con HG (n = 280)	Grupo 2: sin HG (n = 91)	p-valor
Sexo (Femenino)		131 (46,8%)	47 (51,6%)	0,469
Recién nacido	Pretérmino	38 (13,6%)	1 (1,1%)	<b>0,0001</b>
Peso nacimiento	Bajo peso	29 (10,4%)	3 (3,3%)	0,050
LME (Sí)		160 (57,1%)	74 (81,3%)	<b>&lt; 0,0001</b>
Apneas (Sí)		12 (4,3%)	1/84 (1,2%)	0,313
HTA (Sí)		17 (6,1%)	36/83 (43,4%)	<b>&lt; 0,0001</b>
Actividad física (Sí)		104 (37,1%)	19/88 (21,6%)	<b>0,007</b>
Edad	< 5 años	11 (3,9%)	8 (8,8%)	0,052
	5 a < 10 años	95 (33,9%)	37 (40,7%)	
	10 a < 15 años	170 (60,7%)	43 (47,2%)	
	$\geq 15$	4 (1,4%)	3 (3,3%)	
TGP > 41		<b>115/265 (43,4%)</b>	<b>3/89 (3,4%)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Estado nutricional	sobrepeso	13 (4,7%)	13 (14,3%)	<b>0,004</b>
	obesidad I	113 (40,3%)	40 (43,9%)	
	obesidad II	154 (55%)	38 (41,8%)	

LME: Lactancia materna exclusiva; HTA: Hipertensión arterial; TGP: Alanina aminotransferasa.

**Tabla 3.** Variables bioquímicas y biométricas

	Grupo 1: con HG (n = 280)	Grupo 2: sin HG (n = 91)	p-valor
Edad	11,05 (9,27; 12,86)	10,05 (7,66; 12,46)	0,068
Zinc	3,09 (2,56; 3,67)	2,88 (2,30; 3,40)	0,053
TAS	110 (100; 120)	110 (100; 120)	0,577
TAD	65 (60; 80)	60 (60; 70)	0,459
Acantosis (Si)	223 (79,6%)	44/86 (51,2%)	< 0,0001
Circunferencia abdominal	85,18 ± 11,85	80,7 ± 11,31	0,006
TGO	32 (24; 43)	24 (21; 28,8)	< 0,0001
TGP	35 (21; 60)	20 (16; 24)	< 0,0001
Colesterol	1,54 (1,34; 1,77)	1,48 (1,30; 1,72)	0,191
TG	1,03 (0,77; 1,43)	0,81 (0,62; 1,07)	0,001
HDL	0,37 (0,32; 0,42)	0,39 (0,35; 0,43)	0,321
Glucemia	0,89 ± 0,10	0,88 ± 0,09	0,348
Insulina	14,1 (9,0; 21,0)	9,1 (5,7; 12,1)	< 0,0001
TSH	2,40 (1,76; 3,30)	2,57 (1,77; 3,63)	0,620

TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; TGO: Aspartato aminotransferasa; TGP: Alanina aminotransferasa; TG: Triglicéridos; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; TSH: Hormona estimulante de tiroides.

con LME hasta los 6 meses de edad, en comparación con el 81,3 % en el Grupo 2 [OR para LME 0,29 IC 95 % (0,15- 0,53)].

En lo concerniente al examen físico, el grupo con HG presentó mayor prevalencia de acantosis nigricans en cuello y/o axilas, y una mayor circunferencia abdominal ( $p < 0,05$ ).

En lo que se refiere a valores de laboratorio, el grupo con HG mostró un valor medio de transaminasas dentro de parámetros normales. Se hallaron diferencias significativas entre grupos al comparar valores medios de aspartato aminotransferasa (TGO) y alanina aminotransferasa (TGP), insulinemia y triglicéridos ( $p < 0,05$ ).

Considerando un valor de TGP  $> 41$ , se observó una diferencia estadísticamente significativa en el Grupo 1 (43,4% vs. 3,4% del Grupo 2,  $p < 0,000$ ) (Tabla 3).

Finalmente, se realizó un análisis ajustado a través de un modelo de regresión logística multivariado donde se incorporaron todas las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado, y luego se utilizó el método de selección por pasos hacia atrás para ajustar el modelo final. El modelo final, y los OR (IC 95 %) respectivos, se muestran en la Tabla 4. Se puede observar que las variables que resultaron significativas aún ajustadas por las otras fueron: recién nacido pretérmino (RNPT), la cir-

confuencia abdominal y la TGP (riesgo aumentado) y LME hasta el 6° mes (riesgo disminuido).

Respecto de la circunferencia abdominal y la TGP, por cada 1 cm que aumenta la circunferencia abdominal las chances de tener HG aumentan un 4%, y por cada UI/L que aumenta la TGP, las chances de HG aumentan un 7%.

**Tabla 4.** Modelo de regresión logística multivariable para HG

Variables	OR	(IC95 %)
Edad	0,88	(0,74; 1,03)
RN pretérmino (Si)	<b>17,43</b>	<b>(2,56; 368,2)</b>
LME hasta el 6.º mes (Si)	<b>0,38</b>	<b>(0,16; 0,85)</b>
Acantosis (Si)	2,16	(0,90; 5,28)
Circunferencia abdominal	<b>1,04</b>	<b>(1,00; 1,09)</b>
TGP	<b>1,07</b>	<b>(1,04; 1,10)</b>
Triglicéridos	1,73	(0,86; 3,61)

RN: Recién nacido; LME: Lactancia materna exclusiva; TGP: Alanina aminotransferasa.

## Discusión

La búsqueda de factores asociados, protectores o de riesgo en patologías como el HG es una de las áreas de mayor énfasis en investigación de los últimos tiempos. La necesidad de adelantarse a los efectos que producen los hábitos modificables representa una carrera contra el tiempo, dado el impacto que los mismos generan a futuro, considerando que cada vez son más los niños con patologías consideradas de adulto y que presentan hallazgos clínicos de cronicidad y de daño a órgano blanco, con variables bioquímicas alteradas.<sup>11</sup>

De aquí que el tamizaje resulte necesario y aconsejable en pediatría, y deba sumarse a la búsqueda de sus posibles asociaciones con otras enfermedades metabólicas, proponiendo mediante la anamnesis detallada, examen físico, ecografía abdominal y estudios de laboratorio la detección de HG y síndrome metabólico como los principales pilares para la toma de conocimiento temprana de la patología. Estas prácticas resultan cruciales para un diagnóstico y tratamiento precoz.<sup>12</sup>

Dentro del proceso diagnóstico, mucha bibliografía propone la realización de biopsia hepática con la intención de confirmar histológicamente el diagnóstico de EHGNA. Se estima que entre 15 y 39% de los pacientes sometidos a biopsia hepática padecen esta enfermedad.<sup>11</sup> La biopsia hepática continúa siendo el examen estándar para el adecuado diagnóstico y estadificación del paciente con HGNA, por su valor diagnóstico y pronóstico. Mediante la evaluación del grado de esteatosis, actividad inflamatoria, daño parenquimatoso y presencia de remodelación tisular/fibrosis, el estudio histopatológico ayuda a distinguir sujetos con HGNA no progresivo de aquellos con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y potencial de progresar a formas de daño hepático más avanzado como la cirrosis.<sup>18</sup> Adicionalmente, la biopsia puede orientar acerca de causas específicas de HGNA/EHNA que pueden requerir tratamiento dirigido, como trastornos hormonales, genéticos, exposición a sustancias tóxicas y reacciones adversas a medicamentos, entre otras. Es decir, la biopsia permite establecer la magnitud de la fibrosis hepática, haciendo posible la estadificación del HGNA. No obstante, considerando que la biopsia hepática resulta un procedimiento invasivo y no accesible fácilmente comparativamente con una ultrasonografía, la misma no se realiza de rutina en todos los pacientes pediátricos. De acuerdo con la ESPGHAN, a todos los niños obesos mayores de 3 años se les debería realizar ultrasonido abdominal y función hepática como herramienta válida para identificar infiltración grasa del hígado, estableciendo que el ultrasonido ha mostrado

ser, en pacientes obesos, una herramienta idónea para discernir a quiénes corresponde realizar biopsia hepática como paso previo a la confirmación del diagnóstico. De todas maneras, la circunferencia abdominal, masa grasa y grasa visceral tienen una significativa correlación para detectar EHGNA, y sumadas a parámetros bioquímicos la aproximación diagnóstica es alta. Conforme haya mayor accesibilidad a elastografía, dicho procedimiento permitirá ser más exacto al momento de realizar una valoración cuali y cuantitativa del depósito de grasa sin necesidad de recurrir a biopsia hepática, al menos para diagnóstico inicial (descartadas otras patologías que cursen con esteatosis hepática).

Vinculada a los antecedentes personales, la LME y su duración resultan de importancia alzándose como factor protector y quedando esto reflejado en el análisis realizado y en el cálculo de OR de nuestros grupos de estudio, donde los niños que tuvieron LME hasta el sexto mes de vida tuvieron 71% menos chances de tener HG que aquellos que suspendieron la LME antes del 6° mes. Esto coincide con la bibliografía consultada,<sup>13</sup> estando demostrado que una mayor duración de la lactancia y el retraso del inicio de fórmula complementaria se asocia con una reducción en la prevalencia de HGNA. También se ha observado que la lactancia prolongada reduce la gravedad de esteatosis evidenciada ecográficamente, y se postula que su duración mayor a 4 meses induce un perfil metabólico más favorable caracterizado por IMC bajo y menor grasa subcutánea y resistencia insulínica, entre otros.<sup>14</sup>

La EG es un factor importante a tener en cuenta, dado que en los RNPT se observó que tienen 13 veces más chances de tener HG. Esto coincide con lo publicado en el año 2015 por Breji y cols., quienes demostraron que en RNPT el aumento acelerado de peso después de la edad a término se asocia con un mayor riesgo de desarrollar HGNA en adultos jóvenes,<sup>15</sup> pero una crítica a esta relación podría ser que conocer la velocidad de ganancia de peso sería un factor a considerar en el análisis, y el mismo no fue tenido en cuenta en nuestros pacientes.

Situación similar ocurre con el peso al nacer, observando que los nacidos con peso < 2500 g tienen el triple de chances de tener HG que aquellos nacidos con peso > 2500 g.

Vinculada al examen físico, resulta fundamental la medición de la circunferencia abdominal y la búsqueda de acantosis nigricans. Respecto de la primera, conforme aumenta el valor de la circunferencia abdominal en 1 cm, las chances de padecer HG se elevan un 4%; mientras que la segunda es un claro indicador de insulino-resistencia, y de ahí su relación con síndrome metabólico e HG.

En lo que concierne a los parámetros bioquímicos analizados y a tener cuenta, han sido las transaminasas las más estudiadas. El test de tamizaje recomendado es la TGP, por ser de bajo costo y disponible en forma universal. Para el diagnóstico de HGNA, el valor de 2 veces el normal de la TGP en niños con sobrepeso y obesos de 10 años o más tiene una sensibilidad del 88% y una especificidad del 26%.<sup>16</sup> En nuestro estudio, no solo se observó que existe una diferencia estadísticamente significativa entre aquellos pacientes que tienen hipertransaminasemia vinculada a la presencia de HG, sino que la misma fue mayor para TGP respecto de TGO, lo que coincide con los reportes de la literatura donde la primera enzima es más específica de patología hepática.<sup>17-19</sup>

Es sabido que el HGNA a menudo permanece asintomático hasta que haya ocurrido un daño significativo al hígado y/u otros sistemas; que el desarrollo de comorbilidades, que incluyen resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo II son un marcador pronóstico de las asociaciones y riesgos que esta patología presenta, cuya presencia debe ser investigada a partir muchas veces de un único dato positivo en el examen físico o bioquímico del individuo.<sup>20, 21</sup> Esto destaca la importancia de buscar esta patología en los niños teniendo en cuenta los factores de riesgo, con el fin de lograr un diagnóstico temprano que nos permita prevenir mayores complicaciones.

Si bien se analizaron múltiples variables en el trabajo, estas pueden incluso resultar escasas para el concepto de multicausalidad de obesidad y sobrepeso y de su extrapolación a hígado graso y síndrome metabólico. Existen factores socio-demográficos no modificables, y otros modificables, de la población estudiada, que exceden el alcance de esta investigación y que bien pueden influir en el desarrollo de la patología estudiada y de ahí en sus conclusiones.

## Conclusión

Dentro de los antecedentes personales, la prematurez y el bajo peso representan un factor de riesgo para HG, mientras que el haber sido alimentado con LME hasta el sexto mes resultaría ser un factor protector. La acantosis nigricans en cuello y axilas, y el aumento de la circunferencia abdominal fueron más prevalentes en el grupo de HG, así como también la alteración en los niveles de TGP, insulina y triglicéridos.

**Consentimiento para la publicación.** Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

**Propiedad intelectual.** Los autores declaran que los datos y las tablas que figuran en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

## 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:** Arregui MC, Besga A, González T y col. Factores asociados al hígado graso en una población pediátrica. Serie de casos. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(3):292-9. <https://doi.org/10.52787/hsps8298>

## Referencias

- Pajuelo J, Cuadros M, Campos M, Sánchez J. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños menores de cinco años en el Perú 2007-2010. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2011;28:222-7.
- Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. Am J Gastroenterol. 1983;78:374-7.
- Pacífico L, Nobili V, Anania C, Verdecchia P, Chiesa C. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. World J. Gastroenterol. 2011;17:3082-91.
- Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Circulation. 2008;118:277-83.
- Schwimmer JB, Zepeda A, Newton KP, et al. Longitudinal assessment of high blood pressure in children with nonalcoholic fatty liver disease. PLoS One. 2014;9(11):e112569.
- Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. J Family Med Prim Care. 2015; 4:187-92.
- Newton KP, Hou J, Crimmins NA, et al. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with nonalcoholic fatty liver disease. JAMA Pediatr. 2016;170(10):e161971.
- Wiegand S, Keller KM, Röbl M, L'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, Holl RW. APV-Study Group and the German Competence Network Adipositas. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16.390 overweight or obese children and adolescents. Int J Obes (Lond). 2010;34:1468-74.
- Santos L, Hernández G, Puerta A, Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio Revista Colombiana de Gastroenterología. 2010;25:380-98.
- Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53:190-5.
- Mann J, Goonetilleke R, McKierman P. Paediatric non alcoholic fatty liver disease: a practical overview for non-specialists. Arch Dis Child. 2015;100:673-7.

12. Feldstein A, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson J, *et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*. 2009;58(11):1538-44.
13. Alavian SM, Mohammad-Alizadeh AH, Esna-Ashari F, Ardalan G, Hajarizadeh B. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-aged children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. *LiverInt* 2009;29:159-63.
14. Rajindrajith S. Non-alcoholic fatty liver disease and its associations among adolescents in an urban, Sri Lankan community. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):135.
15. Breij LM, Kerkhof GF. Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Young Adults Born Preterm. *Res Paediatr*. 2015;84(3):199-205.
16. Méndez N, Gutiérrez Y, Chávez N, *et al.* Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. *Conceptos actuales. RevGastroenterol México*. 2010;75:143S-148S.
17. Herrera GA, Nassif HA, Arus SE, Cand HC, León N. Hígado graso. Enfoque diagnóstico y terapéutico. *Revista Cubana Med [Internet]*. 2007;46(1):3-5. [citado el 25 de junio de 2011].
18. Pratt DS, Kaplan MM. Primary care: Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1266-71.
19. Vos MB, *et al.* NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(2):319-34.
20. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: An agenda for clinical research. *Hepatology*. 2002;35(4):746-52.
21. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1702-4.

# Pancreatitis autoinmune. Serie de casos y actualización bibliográfica

Analia Verónica Pasqua  · Juan Carlos Spina  · Eduardo Mullen 

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

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):300-313

Recibido: 23/02/2021 / Aceptado: 02/08/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/qfz3586>

## Resumen

El concepto y los criterios diagnósticos de la pancreatitis autoinmune han evolucionado desde los primeros reportes de casos publicados en los años sesenta. El avance del conocimiento durante las últimas dos décadas permitió reconocer varias afecciones del páncreas, las cuales muestran, en el estudio histológico, combinaciones variables de inflamación y fibrosis. La pancreatitis autoinmune consiste, en realidad, en dos enfermedades distintas: la tipo 1 y la tipo 2. La tipo 2 es una enfermedad particular sobre la cual existe un limitado número de publicaciones y se diferencia de la “clásica” tipo 1, relacionada con la IgG-4, en cuanto a su epidemiología, las características patológicas y su historia natural. Hay pacientes con condiciones pancreáticas complejas en los cuales se demuestra un componente autoinmune y una buena respuesta al tratamiento con corticoides, pero que no reúnen los criterios sugeridos para el diagnóstico de una pancreatitis autoinmune tipo 1 o de una tipo 2. Si bien el término “pancreatitis respondedora a corticoides” ha sido usado como

sinónimo de pancreatitis autoinmune tipo 1 o tipo 2, estas no son las únicas afecciones pancreáticas que mejoran con este tipo de tratamiento. En esta publicación presentamos tres casos clínicos y una revisión bibliográfica relacionada con el diagnóstico y el tratamiento de la pancreatitis autoinmune y otras condiciones menos frecuentes que presentan buena respuesta al tratamiento con corticoides.

**Palabras claves.** Pancreatitis autoinmune, enfermedad relacionada con IgG-4, pancreatopatías respondedoras a corticoides.

## Autoimmune Pancreatitis. A Case Series and Literature Review

### Summary

The concept and diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis have evolved since the first case reports published in the 1960s. The advances in knowledge during the past two decades have resulted in the recognition of several pancreatic conditions that show, on histological evaluation, variable combinations of inflammation and fibrosis. In fact, autoimmune pancreatitis comprises two distinct diseases: type 1 and type 2. Type 2 autoimmune pancreatitis is a particular pancreatic disease about which there is limited data; it differs from the ‘classic’ IgG4-related type 1 autoimmune pancreatitis in terms of epidemiology, pathological characteristics and natural evolution. There are patients with complex pancreatic conditions where an autoimmune component and good response to steroids are demonstrated, but they do not meet the suggested criteria for the diagnosis of type 1 or type 2 autoimmune pancreatitis. Although the term steroid-respon-

**Correspondencia:** Analia Verónica Pasqua  
Correo electrónico: [avpasqua@intramed.net](mailto:avpasqua@intramed.net)

*sive pancreatitis may be interpreted as a synonym to type 1 and 2 autoimmune pancreatitis, these are not the only pancreatic conditions that improve with this type of treatment. Here, we present three clinical cases and a literature review related to the diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis and other less frequent pancreatic disorders that present a good response to steroid therapy.*

**Keywords.** *Autoimmune pancreatitis, IgG4-related disease, steroid-responsive pancreatopathy.*

### Abreviaturas

*AIP: Autoimmune pancreatitis.*

*PAI: Pancreatitis autoimmune.*

*ColangioRM: Colangiopancreatografía por resonancia magnética.*

*DWI: Secuencia de difusión.*

*ADC: Mapa de coeficiente de difusión aparente.*

*EV: Endovenoso.*

*FAL: Fosfatasa alcalina.*

*TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética.*

*TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica.*

*IgG: Inmunoglobulina G.*

*IgG-4: Inmunoglobulina G subclase 4.*

*IgE: Inmunoglobulina E.*

*FAN: Factor antinúcleo.*

*AR: Artritis reumatoidea.*

*ASMA: Anticuerpo anti músculo liso.*

*ANCA: Anticuerpo anti citoplasma de neutrófilo.*

*CEA: Antígeno carcinoembrionario.*

*H&E: Hematoxicilina y eosina.*

*PET: Tomografía por emisión de positrones.*

*TC: Tomografía computada.*

*DMARDs: Drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad.*

### Introducción

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una forma particular de pancreatitis reportada en varias regiones geográficas del mundo, aunque la mayoría de las publicaciones provienen de grupos de trabajo asiáticos (Japón), europeos (Alemania, Italia, Reino Unido) y norteamericanos. Las publicaciones provenientes de Latinoamérica son realmente limitadas, por lo cual se plantea si en esta región podrían existir formas de la enfermedad con particularidades epidemiológicas o clínicas.

La PAI se clasificó históricamente en tipo 1 y tipo 2, aunque en realidad se trata de dos entidades completa-

mente diferentes con una característica en común: la buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides.

Los criterios diagnósticos han ido evolucionando en el tiempo y el Consenso Internacional de la Asociación Internacional de Pancreatología ha sugerido tener en cuenta las características radiológicas (parenquimatosas y ductales), la serología, el compromiso de otros órganos, la histología y, como criterio opcional, la respuesta a corticoides.<sup>1</sup>

De acuerdo con la última versión de la clasificación de pancreatitis, basada en los factores de riesgo/etiología (TIGAR-O versión 2), la pancreatitis autoinmune puede clasificarse en tipo 1, tipo 2 e indeterminada (respondedora a corticoides no tipo 1 - no tipo 2).<sup>2</sup> Los avances en el conocimiento de la enfermedad sugieren que, en realidad, se trata de una patología significativamente heterogénea.

En este artículo, presentamos tres casos clínicos y una revisión de la bibliografía relacionada con los aspectos diagnósticos y terapéuticos de la PAI y otras condiciones “respondedoras a corticoides” menos frecuentes.

### Caso clínico 1

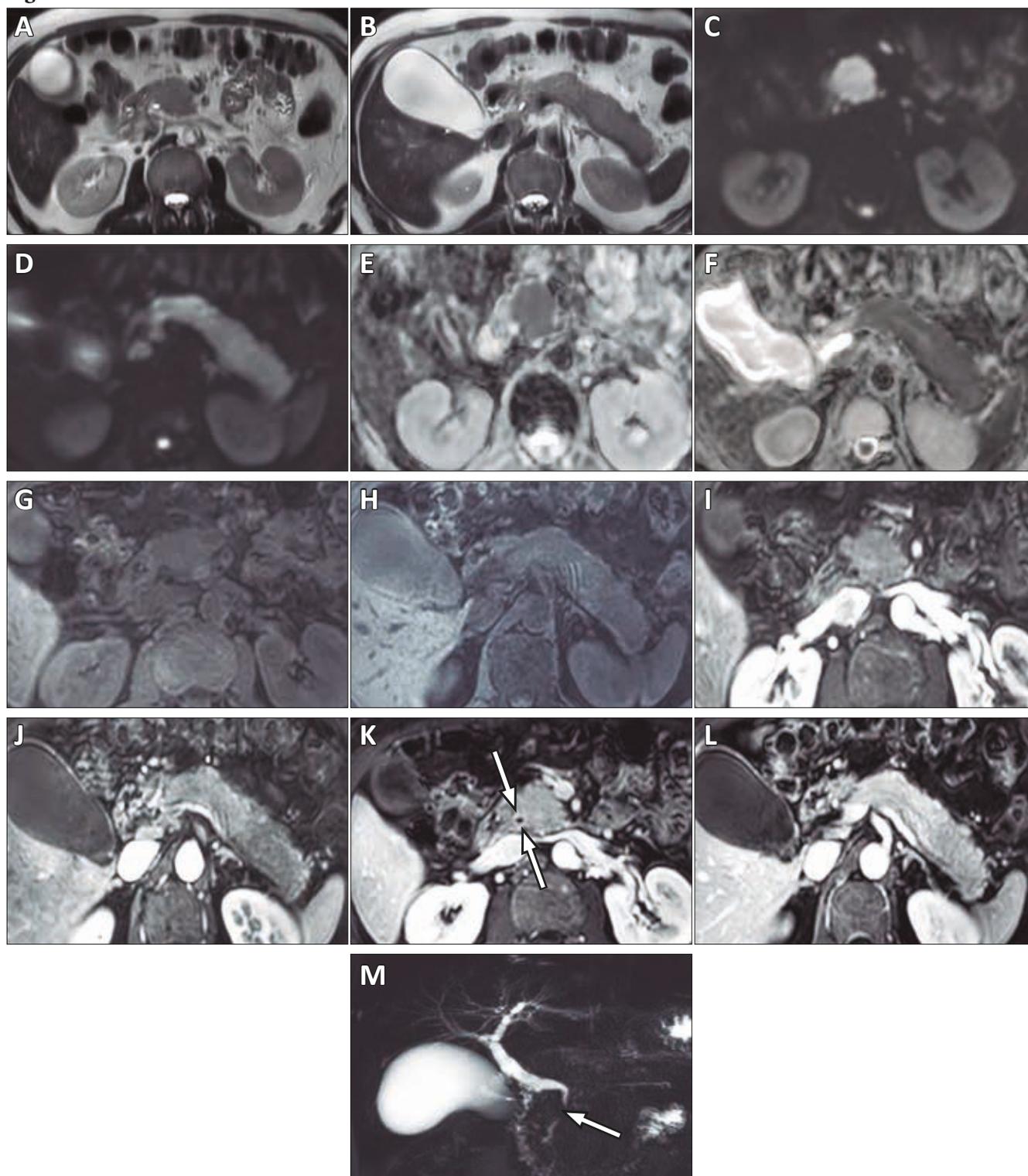
Paciente hombre de 48 años y nacido en Bolivia con antecedentes personales de sinusopatía, divertículos de colon, constipación e hipertrofia prostática. Sin antecedentes familiares de relevancia médica.

El paciente consultó por discomfort intermitente en hemiabdomen superior, a predominio derecho. Al interrogatorio dirigido, negó cualquier otra signo-sintomatología.

El laboratorio mostró, como datos relevantes: bilirrubina 1,65 mg/dL (directa 0,91), FAL 165 UI/l, TGO 366 UI/l, TGP 152 UI/l y amilasa 109 UI/l. La ecografía abdominal no mostró particularidades (evaluación limitada por interposición de gas intestinal).

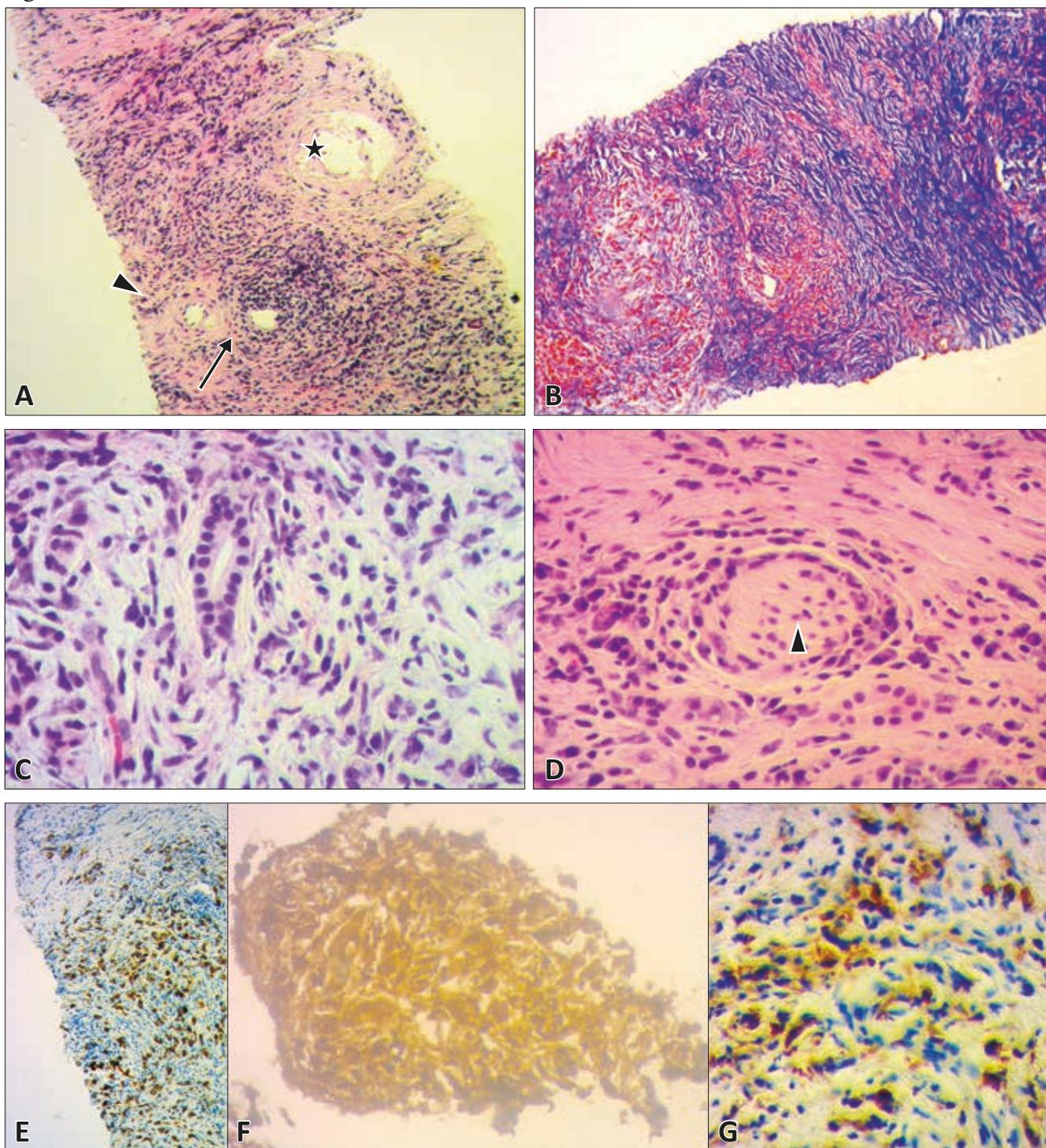
Se realizaron resonancia magnética de abdomen con contraste EV, difusión (DWI) y colangiopancreatografía, y se observó una vesícula distendida, el páncreas aumentado de tamaño difusamente, a predominio de la cabeza, con alteración de la señal parenquimatosa en secuencias T2, con restricción en secuencias de difusión y leve menor señal a la habitual en secuencias T1, con escaso realce tras la administración del contraste EV en fases tempranas, siendo el realce progresivo hacia las fases más tardías (Figura 1). La colangioRM mostró, además, una estenosis del colédoco en su porción intrapancreática.

Se solicitó un perfil de autoinmunidad y marcadores tumorales, destacándose el látex AR 110,75, IgE 125,8, IgG-1 8,69, IgG-4 > 3,32 (IgG total, FAN, CA-19-9 y CEA sin particularidades).

**Figura 1**

**A-B)** T2, **C-D)** difusión, **E-F)** mapa de ADC, **G-H)** T1, **I-J)** fase arterial, **K-L)** fase tardía, **M)** colangioRM.

Páncreas levemente aumentado de tamaño en forma difusa, con pérdida del patrón acinar habitual y alteración de la señal parenquimatosa hiperintensa en secuencias T2 (**A, B**) y difusión, (**C, D**) con leve restricción en los mapas de ADC e (**E, F**) hipointensidad en secuencias T1 (**G, H**). Tras la administración del contraste EV, se observa pobre realce glandular en fase arterial (**I, J**), el cual se hace más evidente en forma progresiva en los cortes más tardíos (**K, L**). Nótese, además, la estenosis focal en colédoco intrapancreático visible en secuencia de colangioRM (**flecha en M**), con engrosamiento parietal y realce tras la administración del contraste EV (**flecha en K**) a dicho nivel.

**Figura 2**

**A:** H&E 100X. Proceso inflamatorio mononuclear periductal (flecha). Daño vascular con esfacelo endotelial (estrella). Atrofia lobulillar. Arteriola adyacente a conducto pancreático interlobular (punta de flecha).

**B:** Tricrómico de Masson 100X. Fibrosis intersticial.

**C:** H&E 400X. Infiltrado linfoplasmocitario periductal. Ausencia de exocitosis neutrofílica.

**D:** H&E 400X. Infiltrado linfoplasmocitario perineural (punta de flecha).

**E:** CD 138 (plasmocitos).

**F:** IgG 100X. Positivo con background.

**G:** G. IgG-4 400X.

Se efectuó una ecoendoscopia biliopancreática, en la que se observó un páncreas con tamaño aumentado y ecogenicidad disminuida difusamente; se realizó una biopsia con aguja tipo Procore de 20 Gauge en el área cefálica. Además, se observaron adenopatías peripancreáticas de aspecto inflamatorio y un engrosamiento de la pared del colédoco en su segmento intrapancreático.

El estudio histopatológico reveló un parénquima con distorsión de la histoarquitectura lobulillar-acinar, debido a un proceso inflamatorio crónico caracterizado por un infiltrado mononuclear con predominio de plasmocitos (CD 138 positivo difuso) y hasta catorce células plasmáticas IgG-4 positivas por campo de alta resolución. No se observaron células atípicas en el material examinado. Las características histológicas relevantes se muestran en la Figura 2.

El cuadro se interpretó como una pancreatitis autoinmune de tipo 1 y se inició tratamiento con meprednisona 40 mg matutinos por día, pantoprazol 40 mg en ayunas

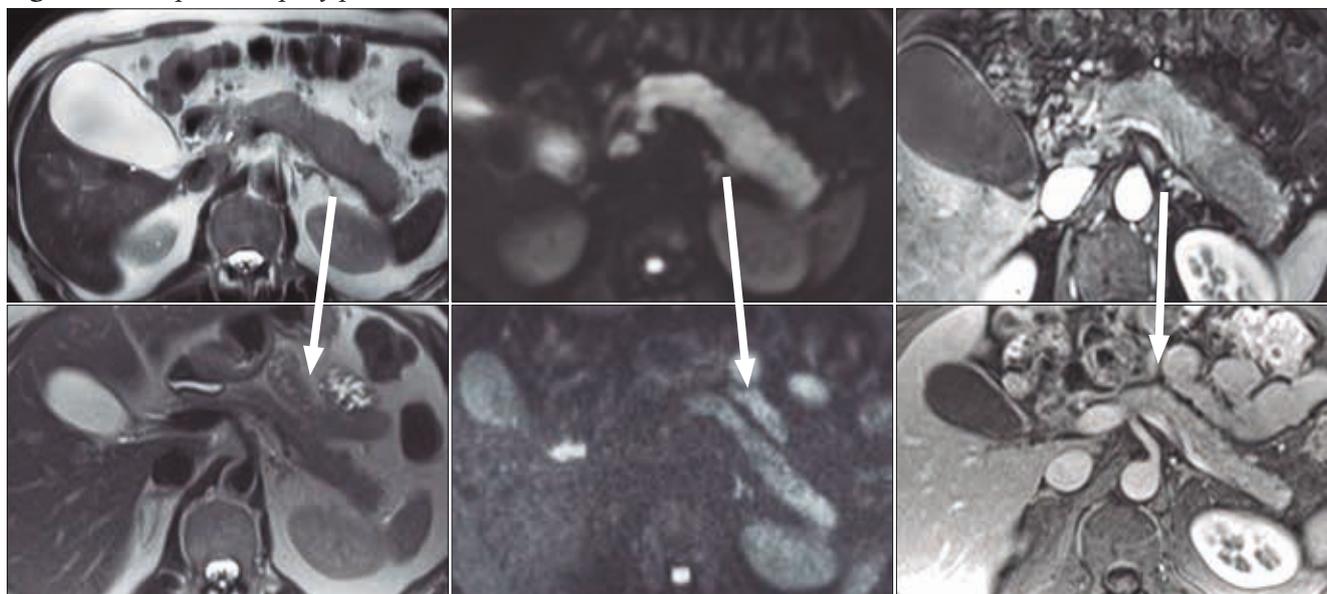
y trimetoprima-sulfametoxazol tres veces por semana. El paciente evolucionó favorablemente desde el punto de vista clínico, bioquímico y morfológico.

El estudio por resonancia realizado luego de cuatro semanas de tratamiento reveló un páncreas con marcada disminución de su tamaño y con persistencia de la alteración de la señal parenquimatosa hipointensa en T1 de forma difusa y del escaso realce en fase arterial, el cual se hacía más evidente en forma progresiva en los cortes más tardíos. Por otra parte, en este estudio solo se observó una sutil hiperintensidad en difusión, sin clara restricción en ADC a nivel de la cola, y disminución en número y tamaño de las estructuras ganglionares en relación con la cola del páncreas.

El paciente completó un tratamiento de inducción de la remisión con dosis decrecientes de meprednisona a partir de la quinta semana y está con dosis bajas de corticoides en un plan de tratamiento de mantenimiento.

La evolución radiológica se muestra en la Figura 3.

**Figura 3.** Comparación pre y postratamiento de inducción de la remisión



**Pretratamiento:** imágenes en fila superior. **Postratamiento:** imágenes en fila inferior.

Desde el punto de vista funcional endocrino, el paciente presentó antes del inicio del glucocorticoide valores de glucemia compatibles con diabetes. Por otra parte, dado que evolucionó con atrofia parenquimatosa pancreática en las imágenes y presentó elastasa en materia fecal de 95 microgramos/gramo y déficit de algunos parámetros bioquímicos, como la vitamina D y el magnesio, se inició tratamiento de reemplazo con enzimas pancreáticas a do-

sis de 600 mg (50.000 unidades de lipasa) de pancreatina durante las comidas principales y 300 mg (25.000 unidades de lipasa) con las ingestas menores.

### Caso clínico 2

Paciente mujer de 30 años, exfumadora y con cesárea un año antes de la consulta actual, refiere antecedentes familiares de adenomas de colon (vía materna).

La paciente consultó por presentar mucorrea en forma intermitente desde la cesárea y episodios de proctorragia de presentación más reciente.

Se realizó videocolonoscopia hasta íleon terminal y con limpieza óptima (Boston 9), donde se observó patología hemorroidal, áreas de mucosa congestiva intercaladas con otras de aspecto conservado desde el margen anal externo hasta la unión rectosigmoidea y mucosa congestiva con pérdida de patrón vascular y erosiones superficiales desde la unión rectosigmoidea hasta los 30 cm del margen anal externo. Se realizaron biopsias de íleon, colon derecho, izquierdo y recto, y el estudio histológico mostró un patrón de recto colitis crónica indeterminada con actividad inflamatoria aguda focal.

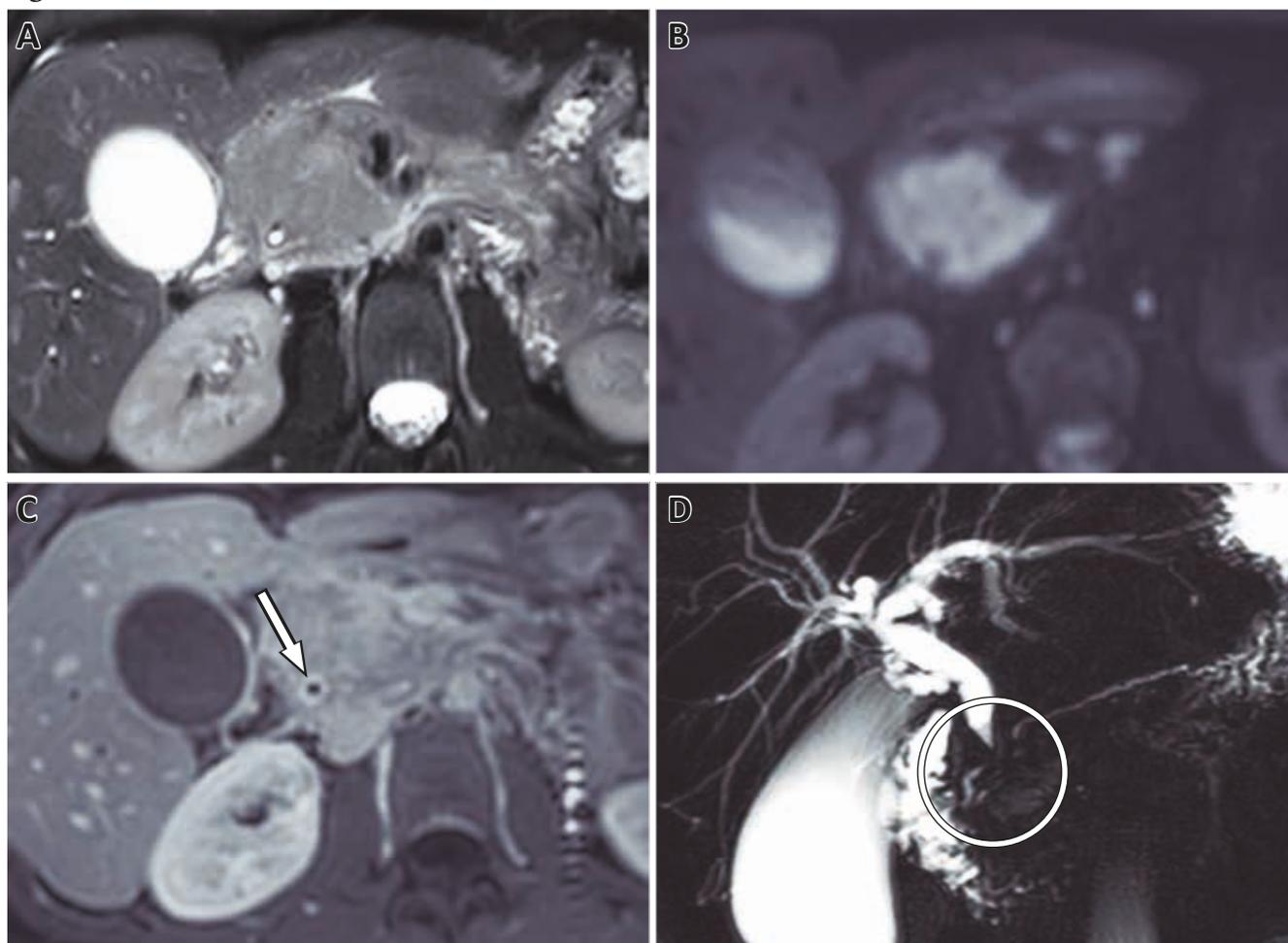
En contexto clínico-endoscópico, se interpretó como una enfermedad inflamatoria intestinal y se inició tratamiento con mesalazina (4 gramos vía oral + 1 gramo tópico en forma de supositorios), con buena respuesta clínica.

Un año después comenzó a presentar epigastralgia irradiada a dorso, que empeoraba con la ingesta y que no se modificaba con el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

La videoendoscopia digestiva alta mostró una duodenitis congestiva y se realizaron biopsias de antro en las que no se detectó *Helicobacter pylori*. El laboratorio mostró, como datos relevantes: FAL 492 UI/L, TGO 245 UI/L, TGP 416 UI/L y lipasa 308 U/L.

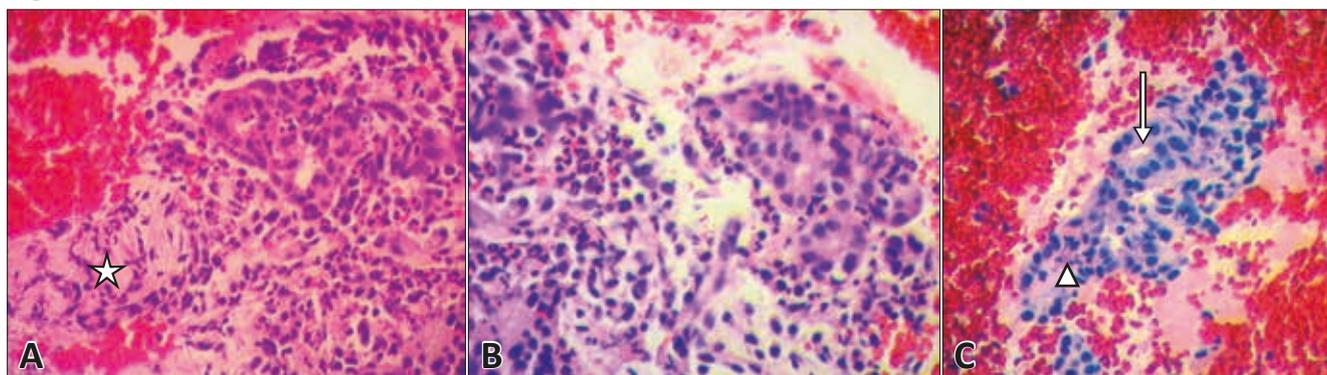
Se realizó resonancia magnética de abdomen con

**Figura 4**



**A)** T2, **B)** difusión, **C)** fase portal, **D)** colangioRM.

Aumento de tamaño de la cabeza pancreática, con pérdida del patrón acinar normal y alteración de la señal parenquimatosa hipointensa en T1 (no mostrado) y levemente hiperintensa en T2, **(A)** con marcada hiperintensidad en secuencias de difusión y **(B)** restricción en los mapas de ADC (no mostrado). Tras la administración del contraste EV, se observó leve realce no homogéneo en fase portal **(C)**. Dicho proceso genera estenosis del colédoco en la porción cefálica, **(círculo en D)** con engrosamiento parietal y realce con el contraste EV a dicho nivel **(flecha en C)**. Se observa, además, estenosis del conducto pancreático, con ligera dilatación retrógrada del mismo en cuerpo y cola.

**Figura 5**

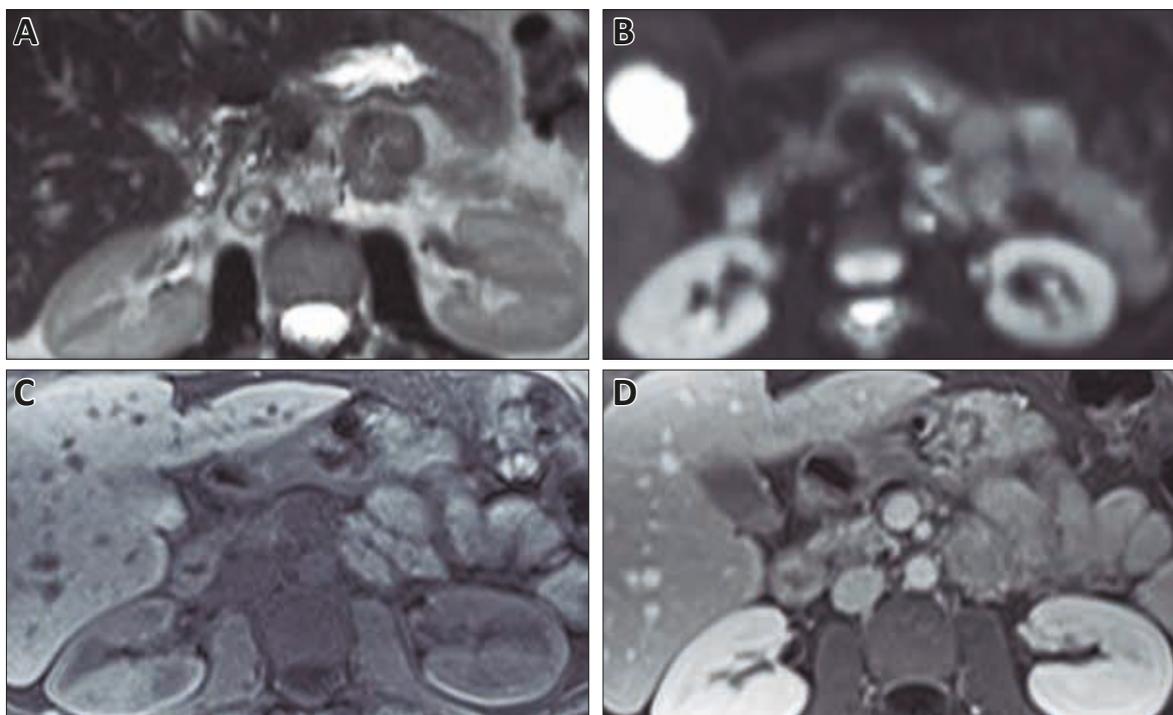
**A y B:** H&E 400X. Distorsión de la histoarquitectura lobulillar. Intenso infiltrado a predominio de neutrófilos. Ausencia de patrones de fibrosis parenquimatosa. Perineuritis (estrella).

**C:** Luz de conducto (flecha). Conducto biliar interlobular con exocitosis neutrofílica (punta de flecha).

contraste, difusión y colangiopancreatografía, y se observó distensión vesicular y dilatación de la vía biliar intra y extrahepática (9 mm máximo) con estenosis progresiva hacia distal. La cabeza del páncreas presentaba una formación lobulada de 48 mm, levemente heterogénea en T1 y T2, con marcada restricción en difusión y escaso realce no homogéneo, pero con realce marginal tardío. Dicha formación generaba una obstrucción del conducto pancreático, cuyo contorno era ligeramente

irregular en el resto de la glándula. El páncreas corpo-rocaudal presentaba tamaño disminuido. Además, se observaron pequeños ganglios peripancreáticos cefálicos (Figura 4).

Se solicitaron determinaciones bioquímicas adicionales, incluyendo proteinograma, IgG total y subclases, IgE, FAN, latex AR, ASMA, ANCA C y P, CA-19-9 y CEA, sin particularidades. Glucemia normal. Elastasa en materia fecal: > 200 microgramos/gramo.

**Figura 6**

**A)** T2, **B)** difusión, **C)** T1, **D)** fase portal.

Evolución radiológica favorable, con marcada disminución del tamaño de la cabeza pancreática y normalización de la señal en secuencias de difusión. Se observa, además, resolución del compromiso previamente descrito en colédoco y conducto pancreático.

Se decidió realizar ecoendoscopia biliopancreática, la cual evidenció el páncreas hipoeoico con aumento de tamaño en cabeza y cuello (región cefálica > 7 cm), que provocaba el desplazamiento de la vía biliar; se realizó punción con aguja de 19 Gauge en la región cefálica.

En el estudio histopatológico se observó un patrón de pancreatitis crónica con actividad inflamatoria aguda caracterizada por una notable presencia de abundantes neutrófilos. No se observaron plasmocitos IgG-4 positivos ni células epiteliales atípicas (Figura 5).

En contexto clínico-radiológico (y con la colopatía asociada) se interpretó como pancreatitis autoinmune de tipo 2 y se inició tratamiento con meprednisona 40 mg por día, pantoprazol 40 mg diarios y trimetoprima-sulfametoxazol tres veces por semana. La paciente evolucionó favorablemente desde el punto de vista clínico, bioquímico y radiológico en controles realizados a las cuatro semanas del inicio del tratamiento de inducción de la remisión, y al finalizar este, al cabo de doce semanas luego de una disminución gradual de la dosis de meprednisona (Figura 6).

No presentó evidencias de recaída después de un año de seguimiento.

Con respecto a la evolución funcional, conservó valores normales de glucemia, pero presentó una disminución de la secreción exocrina, valorada por determinación de elastasa en materia fecal, aunque con parámetros nutricionales bioquímicos conservados y ausencia de signo-sintomatología atribuible a maldigestión.

### Caso clínico 3

Paciente hombre, de 47 años, cursó internación por un cuadro interpretado como pancreatitis sin patología litiásica, con trigliceridemia y calcemia normales. Refería un consumo eventual de alcohol y nunca había fumado.

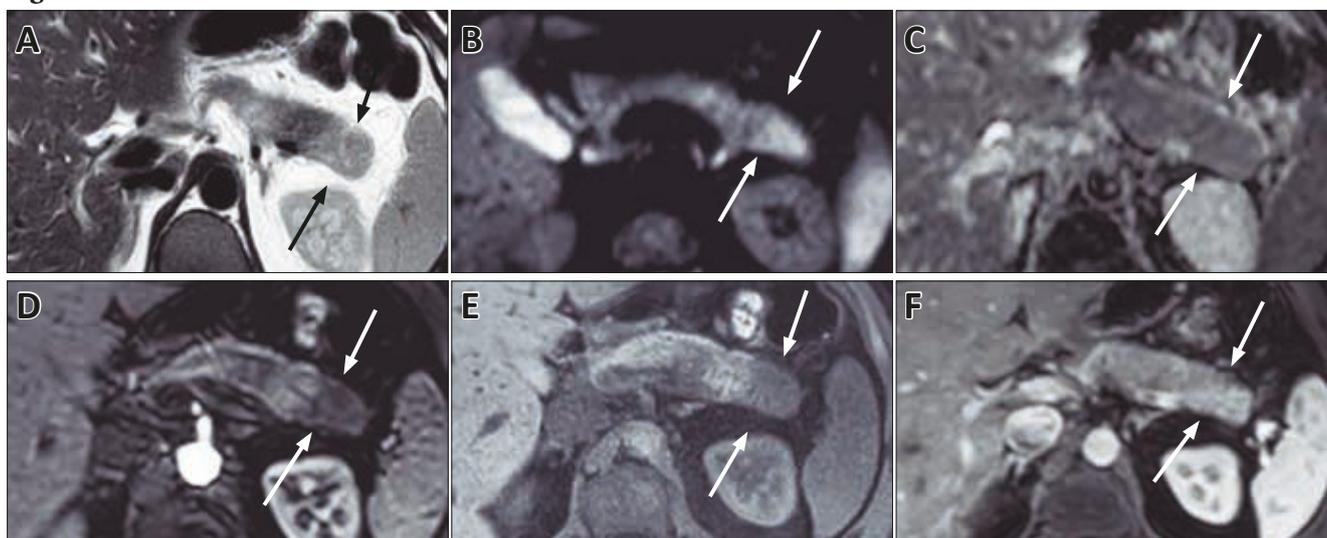
No presentaba antecedentes personales de enfermedades ni medicación crónicas. No tenía antecedentes familiares de enfermedades pancreáticas. Su abuelo paterno había tenido cáncer de colon (> 80 años al momento del diagnóstico).

Inmediatamente antes de esa internación, se le habían diagnosticado un broncoespasmo y una sinusopatía tras consultar por síntomas de reciente manifestación y se le había indicado montelukast.

Se realizó estudio por resonancia, el cual mostró dos imágenes focales pancreáticas mal definidas, una localizada en la cola, de 26,8 x 20,6 mm, y otra ubicada en el sector posterior del cuerpo, de 18,2 x 13,3 mm; ambas imágenes eran hipointensas en T1 y discretamente hiperintensas en T2 y DWI, aunque sin restricción en ADC, no realizaban en fase arterial y mostraban realce progresivo en fases portal y tardía (Figura 7).

Se efectuó una ecoendoscopia biliopancreática y se observó una lesión levemente hipoeoica respecto del parénquima, de 22 x 21 mm, con márgenes mal definidos, negativa al doppler y sin relación con estructuras vasculares, ubicada en la cola del páncreas. Se realizó elastografía con strain ratio 1,8 (tejido blando) y punción con agu-

**Figura 7**



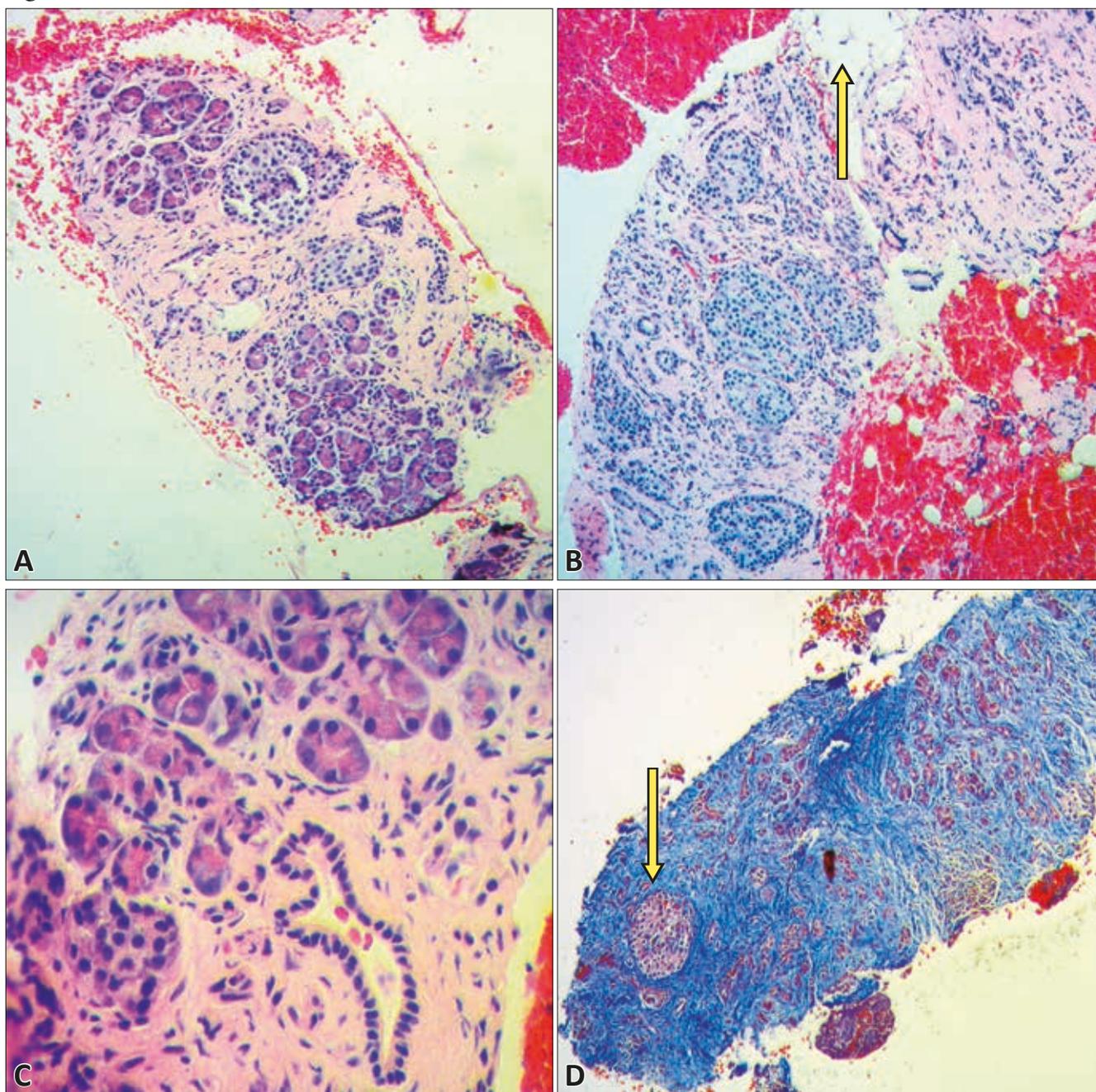
A) T2, B) difusión, C) mapa de ADC, D) T1, E) fase arterial, F) fase portal.

A nivel de la cola pancreática se observa una imagen focal mal definida hipointensa en T1 y discretamente hiperintensa en T2 y DWI, aunque sin restricción en ADC. La misma no realiza con el contraste EV en fase arterial y muestra realce progresivo en fase portal, siendo más evidente en los cortes más tardíos (flechas).

ja de histología de 22 Gauge. En el cuerpo proximal del páncreas se observó otra lesión de características similares, aunque menos definida, elongada, de 10 mm. En toda la glándula se observaron estrías y focos hiperecoicos. La vía biliar y el conducto pancreático principal eran de tamaño conservado, ambos con paredes hiperecoicas.

El estudio histopatológico evidenció una distorsión de la arquitectura lobulillar, atrofia lobulillar con fibrosis septal, peri e intralobulillar, hiperplasia de islotes de Langerhans con cambios reactivos de conductos pancreáticos, ausencia de plasmocitos IgG-4 positivos y ausencia de células atípicas (Figura 8).

**Figura 8**

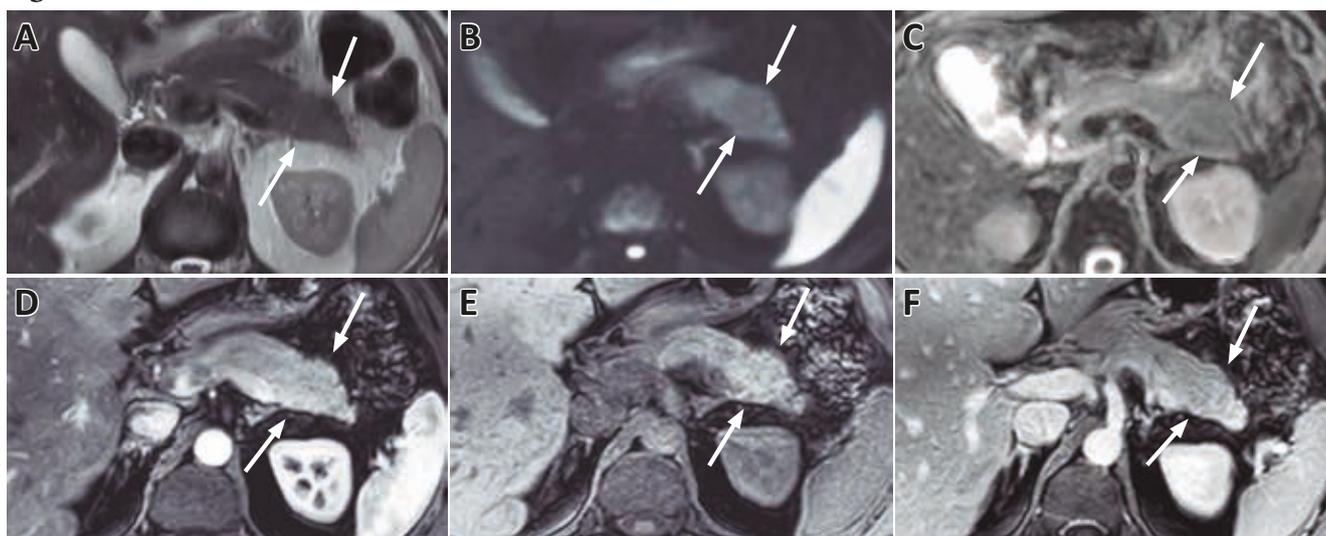


**A:** H&E 100X. Atrofia parenquimatosa, fibrosis peri e intralobular.

**B:** H&E 100X. Atrofia lobulillar y acinar con fibrosis-lipomatosis de sustitución (flecha).

**C:** H&E 400X. Atrofia acinar, fibrosis intersticial. Conducto interlobular sin actividad inflamatoria.

**D:** Tricómico de Masson 100X. Patrón de fibrosis parenquimatosa. Hipertrofia de islote de Langerhans (flecha).

**Figura 9**

**A)** T2, **B)** difusión, **C)** mapa de ADC, **D)** T1, **E)** fase arterial, **F)** fase portal.

Evolución radiológica favorable, con menor alteración de la señal parenquimatosa en secuencias T1, T2 y difusión de la imagen focal descrita en la cola del páncreas. Actualmente muestra realce homogéneo tras la administración del contraste EV, tanto en fase arterial como en portal y tardía.

En el laboratorio no presentó eosinofilia periférica. El panel de autoinmunidad (con IgG y subclases incluidas) y los marcadores tumorales solicitados (CA 19-9, CEA y cromogranina) fueron normales. La glucemia y la elastasa en materia fecal no presentaron particularidades.

Se discutió el caso en un ateneo multidisciplinario y, por impresión diagnóstica de patología inmunomediada, se decidió sugerir tratamiento con glucocorticoides, iniciando con 40 mg diarios de meprednisona.

El control con resonancia luego de cuatro semanas mostró una mejoría significativa por menor alteración de la señal y la disminución del tamaño de las dos imágenes focales pancreáticas (imagen caudal 19,6 x 15,8 mm e imagen del sector posterior del cuerpo de 14,6 mm).

El paciente completó el esquema de inducción de la remisión de doce semanas sugerido para las pancreatitis autoinmune clásicas, y se observó la resolución, casi por completo, de las imágenes pancreáticas, con menor representación del sector distal de la cola pancreática, de aspecto atrófico y persistencia de pequeño foco hipointenso en T1, que mostró una sutil hiperintensidad en DWI, de probable origen secular a dicho nivel.

La evolución radiológica favorable se muestra en la Figura 9.

Luego de un mes de suspendido el corticoide, el paciente evolucionó con inflamación de cornetes y broncoespasmo, un cuadro clínico similar al presentado justo antes de su internación por pancreatitis.

## Discusión y actualización bibliográfica

### Pancreatitis autoinmune tipo 1

La pancreatitis autoinmune tipo 1 es en realidad la manifestación pancreática de la enfermedad multisistémica relacionada con la subclase 4 de la inmunoglobulina G (IgG-4), en la cual el compromiso pancreático puede ser aislado o coexistir con la afección de otros órganos, de manera sincrónica o metacrónica, de manera tal que en la atención de pacientes con esta patología es mandatorio realizar una exhaustiva revisión de los antecedentes médicos del paciente y un seguimiento de por vida de forma multidisciplinaria.

Si bien el compromiso pancreático es uno de los más representativos de la enfermedad relacionada con la IgG-4, múltiples parénquimas pueden estar afectados, entre ellos la vía biliar, los riñones, el retroperitoneo, las glándulas salivares (sialoadenitis) y las lagrimales (dacrioadenitis).

Otras manifestaciones incluyen la hipofisitis, la paquimeningitis, la tiroiditis, la enfermedad pulmonar, la pericarditis, la adenitis, la prostatitis, la mastitis y el compromiso cutáneo, entre otras.<sup>3</sup>

Teniendo en cuenta publicaciones recientes basadas en una importante cohorte de pacientes con esta patología, existen cuatro fenotipos clínicos que permitirían categorizar a la mayoría de estos enfermos en pacientes con enfermedad hepato-bilio-pancreática aislada (31%), fibrosis retroperitoneal con o sin aortitis (24%), limitada a cabeza y cuello (24%) y síndrome de Mikulicz con

compromiso sistémico (22%).<sup>4</sup> Ha sido sugerido que la fibrosis retroperitoneal y la enfermedad limitada a cabeza y cuello son más fibróticas y, por lo tanto, más refractarias al tratamiento médico.

La manifestación clínica más habitual de la pancreatitis autoinmune tipo 1 es la ictericia obstructiva indolora, aunque, con menos frecuencia, puede presentarse como una masa pancreática, un aumento difuso del tamaño del páncreas, una estenosis del conducto pancreático principal o, infrecuentemente, una pancreatitis aguda.<sup>5</sup>

Epidemiológicamente, es el tipo descrito con más frecuencia en Asia y suele afectar a individuos que cursan la séptima década de la vida, en general hombres (relación hombre: mujer de 3:1).<sup>6</sup>

Radiológicamente, el compromiso pancreático puede ser difuso, focal/segmentario o multifocal; las formas focales/segmentarias son las que plantean el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma ductal de páncreas, por lo cual se sugiere que el proceso diagnóstico se enfoque inicialmente en descartar esta neoplasia mediante todos los medios (incluida la punción aspirativa con aguja fina guiada por ecoendoscopia), teniendo en cuenta que este tumor es más prevalente que la pancreatitis autoinmune y que su pronóstico es especialmente desfavorable.

Si bien la tomografía computada puede sugerir el diagnóstico, en especial en la forma de presentación difusa, a nuestro criterio, la resonancia magnética de abdomen con contraste EV, difusión y colangiopancreatografía es el método por imágenes de mayor utilidad, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de esta patología.

Las características clásicas/típicas son el aumento del tamaño pancreático, la pérdida de lobulaciones (bordes lisos) y del patrón acinar habitual, la conservación de los planos grasos peripancreáticos y la ausencia de compromiso de estructuras vasculares. Tras la administración del contraste EV, las zonas comprometidas muestran menor realce que el parénquima sano durante la fase arterial y un realce progresivo hacia las fases más tardías. Otros elementos característicos están representados por la presencia de una marcada restricción en secuencias de difusión y la visualización de un halo peripancreático que suele ser la manifestación de una combinación de tejido fibroso e inflamatorio a dicho nivel.<sup>7</sup>

Cuando existe compromiso ductal, lo clásico es la presencia de estenosis largas (afectan > 1/3 de la longitud total del conducto pancreático principal) o múltiples con ausencia de dilatación postestenótica.

La tomografía por emisión de positrones (PET / TC) muestra la captación de fluorodeoxiglucosa, por lo cual no permite *per se* diferenciar una pancreatitis autoinmune de una pancreatitis crónica focal o un tumor pancreático.

Este método podría ser de utilidad, en pacientes seleccionados, para valorar el compromiso en parénquimas típicamente afectados en el contexto de una enfermedad relacionada a IgG-4, tales como las glándulas salivales, los riñones y el retroperitoneo, entre otros.

Las manifestaciones hepatobiliares incluyen la colangiopatía, la colecistitis y la hepatopatía (incluido el pseudotumor inflamatorio) relacionadas a la IgG-4. La colangiopatía puede categorizarse en cuatro tipos, según el segmento del árbol biliar afectado, y se observa que el más frecuente (64%) es el tipo 1, caracterizado por la estenosis aislada del colédoco distal.<sup>8</sup>

En cuanto al estudio histopatológico, es importante señalar que es necesaria la obtención de tejido para una correcta evaluación de la arquitectura del órgano y la realización de las técnicas de inmunohistoquímica que permiten el estudio adecuado cuando se sospecha pancreatitis autoinmune.

Algunos de los rasgos histológicos que suelen observarse, en magnitud variable, en la pancreatitis autoinmune tipo 1 (también llamada “pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria”), son la infiltración linfoplasmocitaria periductal, la inflamación lobular, la fibrosis con una disposición “en remolinos”, la flebitis obliterativa, los folículos linfoides, > 10 plasmocitos IgG-4 (+) por campo de alta resolución (> 50 si el estudio se realiza en una pieza quirúrgica), una relación plasmocitos IgG-4 (+) / plasmocitos IgG (+) > 40% y la presencia de eosinófilos.<sup>8</sup>

Los patrones de fibrosis “en remolinos” y la venopatía obliterativa son difíciles de apreciar en el material de biopsia.

Desde el punto de vista de la histopatología, lo más dificultoso es establecer la relación IgG-4/plasmocitos IgG, dado que es técnicamente complejo correlacionar la coexpresión de ambos. Resulta práctico estimar la proporción de CD138/IgG-4 porque ambas técnicas son más específicas en la reacción y no presentan tanta dificultad de interpretación o la posibilidad de interpretaciones equívocas (especialmente en las formas no características).

Es importante tener en cuenta que en pacientes con tumores pancreáticos puede haber plasmocitos, incluso plasmocitos IgG-4 (+), a nivel peritumoral, por lo cual el esfuerzo en las biopsias de páncreas debe centrarse inicialmente en confirmar o descartar tumores.

El rol de la IgG-4 en la fisiopatología de la enfermedad no ha sido establecido con claridad. El valor de los niveles séricos de esta inmunoglobulina para el diagnóstico de esta enfermedad está definido por su especificidad (E) y sensibilidad (S), según los valores de corte considerados:

1,35-1,44 g/L	E: 82,6%	S: 87,2%
2,70-2,80 g/L	E: 94,8%	S: 63%

Ha sido descrito que el título suele tener correlación con la carga de la enfermedad.

Además, la relación IgG-4: IgG > 10% aumenta la especificidad diagnóstica en caso de IgG-4 normal, y los plasmablastos y células plasmáticas aumentan independientemente de la concentración de IgG-4.

Existen nuevos biomarcadores en etapa de validación, tanto para el diagnóstico como para el monitoreo de la respuesta al tratamiento y la predicción de las recaídas.<sup>4</sup>

Por otra parte, es importante tener en cuenta que los niveles de IgG-4 pueden estar elevados en la patología neoplásica, la infecciosa y en otras autoinmunes.

Otros hallazgos posibles en el laboratorio de estos pacientes son el aumento de otras subclases de la IgG, la presencia de anticuerpos inespecíficos (factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares) a bajos títulos, la eosinofilia discreta y un aumento de la IgE.

La Liga Europea y el Colegio Americano de Reumatología han publicado recientemente una propuesta para el diagnóstico de la enfermedad relacionada con la IgG-4, la cual tiene en cuenta criterios de inclusión (compromiso clínico o radiológico característico en órganos típicamente afectados o evidencia de inflamación linfoplasmocitaria en esos órganos), criterios de exclusión (datos de alarma o que sugieran diagnósticos alternativos) y un score que, sumando  $\geq 20$  puntos, permitiría el diagnóstico con una especificidad del 97,8% y una sensibilidad del 82% (aun en pacientes con IgG-4 sérica normal o con una histopatología que no reúna todos los elementos característicos, teniendo en cuenta las características clínicas y/o imagenológicas, por ejemplo).<sup>9</sup>

El paciente del caso clínico 1 era un varón, cuya imagen radiológica pancreatobiliar era típica y presentaba un aumento significativo de la IgG-4 sérica y, si bien el estudio histológico de las muestras obtenidas no reveló algunas de las características clásicamente descriptas en esta entidad –tales como la disposición arremolinada de la fibrosis o la venopatía obliterativa–, la suma de los datos clínicos, radiológicos, serológicos e histológicos permitió el diagnóstico de la entidad.

El tratamiento de inducción de la remisión de elección en pancreatitis autoinmune con los glucocorticoides orales y uno de los esquemas sugeridos es con prednisona a una dosis de 0,6-1,0 mg/kg/día durante cuatro semanas, con una posterior disminución gradual de la dosis diaria (tapering de a 5 mg por semana, por ejemplo) y una duración total del tratamiento de inducción de doce semanas.

Los pacientes con contraindicaciones para recibir corticoides podrían ser tratados con rituximab (anti CD20) en infusión endovenosa (dos dosis de 1 gramo separadas por dos semanas).

La necesidad de drenaje biliar por colangiografía retrógrada endoscópica debe evaluarse en cada caso particular.<sup>10</sup>

Es de buena práctica la consulta previa con infectología, para evaluar serologías, calendario de vacunación y necesidad de profilaxis antibiótica.

Con respecto a la historia natural de la enfermedad, la tasa de recaída esperada es de hasta el 60%. Las recaídas ocurren luego de discontinuar el tratamiento (67%), durante el mantenimiento (18%) o durante el tapering (15%).

Han sido descritos factores de riesgo para la recaída, los cuales son tenidos en cuenta en el momento de decidir indicar o no tratamiento de mantenimiento.

Los factores relacionados con recaídas son el compromiso pancreático difuso, la respuesta radiológica tardía o incompleta, una IgG-4 muy elevada ( $> \times 4$ ) antes del tratamiento de inducción o persistentemente alta luego de este, el compromiso de otros parénquimas ( $\geq 2$  órganos), la presencia de colangitis esclerosante relacionada con IgG-4 proximal y el antecedente de haber tenido una recaída previa.<sup>11</sup>

En el caso de nuestro paciente, se consideró que presentaba varios factores de riesgo para tener una recaída de la enfermedad, tales como la afección difusa del parénquima pancreático, los elevados niveles de IgG-4 sérica y la presencia de una estenosis focal en el colédoco intrapancreático con engrosamiento parietal y realce tras la administración del contraste EV, motivo por el cual se sugirió el tratamiento de mantenimiento.

Existen varios esquemas utilizados por los distintos grupos de trabajo, que incluyen a los glucocorticoides a bajas dosis (2,5-10 mg/día) o a los fármacos “ahorradores de corticoides”, entre los cuales están las drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad –DMARDs– (azatioprina, metotrexate, leflunomida, micofenolato, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus, 6-mercaptopurina, iguratimod) y el rituximab. La duración de los tratamientos de mantenimiento no ha sido ampliamente consensuada y algunos grupos de trabajo han sugerido una duración de tres años.

No existe un *gold standard* para tratar las recaídas y las posibilidades incluyen readministrar o aumentar la dosis de corticoides  $\pm$  DMARDs y rituximab.

Como se mencionó, se recomienda el seguimiento de por vida de los pacientes con enfermedad relacionada con IgG-4, ya que existen algunas evidencias de un aumento del riesgo de que se diagnostique una enfermedad maligna en ellos; esto ocurre, en general, dentro del primer año del diagnóstico de la pancreatitis autoinmune.

Es conveniente evaluar la suficiencia exocrina basal y

el postratamiento mediante la determinación de elastasa I inmunorreactiva en materia fecal y una combinación de parámetros nutricionales bioquímicos, para lo cual se utilizan paneles que incluyen vitaminas liposolubles (ADEK), zinc, calcio y magnesio, entre otros.

En el caso de nuestro paciente, el nivel de elastasa < 100 µg/gramo de materia fecal junto con la hipomagnesemia e hipovitaminosis D señalaron la necesidad de indicar tratamiento de reemplazo con enzimas pancreáticas para garantizar un adecuado proceso digestivo.

Por otra parte, es importante monitorear la función pancreática endocrina. La prevalencia de diabetes en esta entidad es del 21 al 77% y el seguimiento por endocrinología para su manejo (así como para el monitoreo del eje suprarrenal y la evaluación de la salud ósea) es mandatorio.

### **Pancreatitis autoinmune tipo 2**

Esta enfermedad es una entidad diferente a la de tipo 1 en cuanto a la epidemiología, el perfil serológico, la asociación con enfermedad en otros parénquimas, la fisiopatología, los rasgos histológicos y la evolución.

Desde un punto de vista epidemiológico, es más frecuentemente descripta en Occidente y suele afectar a individuos que cursan la quinta década de la vida y a ambos sexos por igual.<sup>6</sup>

Las manifestaciones clínicas incluyen pancreatitis aguda (≈ 50%), ictericia obstructiva indolora, masa pancreática y estenosis del conducto pancreático.<sup>5</sup>

Esta enfermedad pancreática ocurre de manera aislada o en asociación con una enfermedad inflamatoria intestinal (hasta en el 20%) como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, la cual puede manifestarse antes, en simultáneo o después de la manifestación de la pancreatitis.

Es importante tener en cuenta el diagnóstico diferencial entre una pancreatitis autoinmune de tipo 2 y una pancreatitis por azatioprina o 6-mercaptopurina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con estas drogas.

La pancreatitis autoinmune tipo 2 también se denomina “pancreatitis ducto céntrica idiopática” y la lesión epitelial granulocítica (infiltración neutrofilica del epitelio ductal y de la luz) es una característica típica; también puede haber inflamación periductal e infiltrado linfoplasmocitario, incluso con plasmocitos IgG-4 (+), aunque en concentraciones < 10 / campo de alta resolución.

La pancreatitis autoinmune tipo 2 no tiene ninguna particularidad bioquímica distintiva, pero es importante mencionar que ≈ 1/4 de los pacientes puede presentar IgG-4 sérica elevada.<sup>6</sup>

Teniendo en cuenta esta ausencia de un perfil serológico distintivo y que carece del contexto multisistémico que puede verse en la pancreatitis autoinmune tipo 1, la biopsia suele ser central para un diagnóstico definitivo.

La paciente del caso clínico 2 presentó una afección parenquimatosa focal-segmentaria del área cefálica, lo que hizo mandatoria la punción, cuyo primer y principal objetivo fue descartar el cáncer de páncreas. El intenso infiltrado inflamatorio a predominio de neutrófilos y la observación de conductos biliares interlobulares con excitosis neutrofilica, sumado al antecedente de una enfermedad inflamatoria intestinal diagnosticada un año antes como evidencia colateral, sugirieron el diagnóstico de una pancreatitis autoinmune tipo 2.

La respuesta de la PAI tipo 2 al tratamiento con corticoides es ≈100%, pero en su historia natural la tasa de recaída esperada es de < 10%, mucho menor a la de la tipo 1, por lo cual no suele plantearse el tratamiento de mantenimiento.

En el caso de nuestra paciente, tal como ha sido descrito, la evolución clínica, la bioquímica (hepatograma) y la radiológica fueron favorables y sostenidas en el tiempo.

### **Pancreatitis autoinmune respondedora a corticoides no tipo 1 – no tipo 2 y otros trastornos**

Las pancreatitis autoinmunes respondedoras a corticoides no tipo 1 – no tipo 2 son entidades complejas en las cuales existe un componente autoinmune, pero no reúnen los criterios para ser categorizadas como pancreatitis autoinmune tipo 1 ni tipo 2, por lo cual su diagnóstico y manejo representan un verdadero desafío.

En una reciente revisión sobre “pancreatitides” respondedoras a corticoides se hace referencia, entre otras, a las relacionadas con vasculitis/enfermedades del tejido conectivo, tales como la granulomatosis de Wegener, el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoidea, aunque se menciona que la información disponible es escasa y proveniente de reportes de casos aislados o de pequeñas series.<sup>12</sup>

Por otra parte, los trastornos pancreáticos relacionados con eosinófilos incluyen, principalmente, la pancreatitis eosinofílica, la pancreatitis autoinmune y el cáncer de páncreas. La pancreatitis eosinofílica es una entidad infrecuente y se caracteriza por la infiltración del páncreas por eosinófilos de forma focal o difusa; en el proceso diagnóstico debe tenerse en cuenta que puede simular una neoplasia pancreática y que puede asociarse con gastroenteritis eosinofílica o con síndrome hipereosinofílico, dado que esto impactará en el enfoque terapéutico.<sup>13</sup>

En la práctica es relativamente frecuente observar pacientes con pancreatopatías en los cuales se sospecha

un origen inmunomediado y que, luego de exhaustivas investigaciones, son tratados con corticoides y muestran una evolución favorable; en algunos de estos casos el compromiso pancreático es aislado y en otros existe un contexto sistémico que facilita la orientación diagnóstica.

El caso 3 es un ejemplo de esta situación. El paciente presentó un episodio que se interpretó como pancreatitis, sin haberse identificado una etiología biliar ni tóxico-metabólica o medicamentosa y con el antecedente de haber presentado broncoespasmo y una sinusopatía inmediatamente antes de este episodio. El estudio por resonancia mostró dos imágenes focales pancreáticas mal definidas cuyo comportamiento en algunas de las secuencias sugerían autoinmunidad. La evaluación ecoendoscópica con punción permitió, fundamentalmente, descartar una patología tumoral y en el estudio histológico no se observaron las características clásicas de la pancreatitis autoinmune tipo 1 ni de la tipo 2. El paciente tampoco presentaba particularidades en el panel de autoinmunidad en suero. Luego de un análisis minucioso y multidisciplinario de su caso, se decidió sugerir la administración de glucocorticoides por vía oral, a partir de lo cual se observó una respuesta casi completa, como fue detallado previamente.

## Conclusión

Impresiona la existencia de un espectro de pancreatopatías que responden al tratamiento con corticoides, algunas con criterios diagnósticos y terapéuticos bien definidos, como las autoinmunes tipo 1 y tipo 2, y otras indeterminadas que deben manejarse de manera individualizada, personalizada, con seguimientos estrictos por equipos multidisciplinarios.

**Consentimiento para la publicación.** Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

**Propiedad intelectual.** Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

## 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:** Pasqua AV, Spina JC, Mullen E. Pancreatitis autoinmune. Serie de casos y actualización bibliográfica. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021;51(3):300-13. <https://doi.org/10.52787/qfzz3586>

## Referencias

1. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, *et al.* International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011;40:352-8.
2. Whitcomb DC, for the North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(6):e00027.
3. Detlefsen S, Klöppel G. IgG4-related disease: with emphasis on the biopsy diagnosis of autoimmune pancreatitis and sclerosing cholangitis. *Virchows Archiv.* 2018;472:545-56.
4. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ.* 2020;369:m1067.
5. Majumder S, Takahashi N, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. Review. *Dig Dis Sci.* 2017;62:1762-9.
6. Nagpal SJS, Sharma A, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. Review Article. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1301-9.
7. Tang CSW, Sivarasan N, Griffin N. Abdominal manifestations of IgG4-related disease: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2018;9(4):437-48.
8. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, *et al.* European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterology Journal.* 2020;8(6):637-66.
9. Wallace ZS, Naden RP, Chari S. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):7-19.
10. Bi Y, Hart PA, Law R, Clain JE, Farnell MB, Gleeson FC, *et al.* Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting. *Pancreatology.* 2016;16:391-6.
11. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, *et al.* International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2017;17:1-6.
12. Pelaez-Luna M, Soriano-Rios A, Lira-Treviño AC, Uscanga-Domínguez L. Steroid-responsive pancreatitides. *World J Clin Cases.* 2020;8(16):3411-30.
13. Manohar M, Verma AK, Singh G, Mishr A. Eosinophilic pancreatitis: a rare or unexplored disease entity? Review paper. *Gastroenterology Rev.* 2020;15(1):34-8.

# Transient Hepatic Elastography in the Assessment of Liver Fibrosis in Patients After Liver Transplantation

Larisse Longo<sup>1,2</sup>  · Matheus Henrique Mariano Pereira<sup>1,3</sup>  · Deivid Cruz dos Santos<sup>3</sup>  · Matheus Trucollo Michalczuk<sup>2,4</sup>  · Carlos Thadeu Schmidt Cerski<sup>2,3,5</sup>  · Mário Reis Álvares-da-Silva<sup>1,2,3,4</sup> 

<sup>1</sup>Experimental Laboratory of Hepatology and Gastroenterology, Center for Experimental Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>2</sup>Graduate Program in Gastroenterology and Hepatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup>School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup>Division of Gastroenterology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>5</sup>Division of Surgical Pathology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):314-320

Received: 20/03/2021 / Accepted: 30/08/2021 / Published online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/wdom2933>

## Summary

**Introduction and Objectives.** Liver biopsy is the gold standard for assessing fibrosis and inflammation in liver transplant recipients. As this study has risks, the use of noninvasive tools has been proposed, including transient elastography, a method that needs further study in this population, which is the purpose of this research. **Material and methods.** Demographic and clinical data were collected retrospectively in patients who received a liver transplant, underwent liver biopsy and transient elastography less than 1 year apart. Sensitivity, specificity, diagnostic accuracy and Kappa concordance test between the two methods were determined. **Results.** Of 356 patients evaluated after transplantation, 45 underwent liver biopsy and transient elastography within 1 year; 60.0% were male and 75.6% had hepatitis C virus infection. At the time of transient elastography, laboratory values were:

mean total bilirubin 1.5 mg/dL, alanine aminotransferase 108.1 U/L, aspartate aminotransferase, 101.6 U/L, alkaline phosphatase, 96.0 U/L and gamma-glutamyl transferase 9.0 U/L. The main indications for liver biopsy were assessment for rejection, hepatitis C virus infection or both. According to liver biopsy, 82.2% presented absent or minimal fibrosis and 75.6% had no inflammation. Acute cellular rejection was present in 20.0% of cases. A cut-off point of > 9.5 kPa was used to define advanced fibrosis, while a value < 7.5 kPa was set to indicate absent or mild fibrosis. Poor agreement was found between transient elastography and liver biopsy for these categories (Kappa 0.125, sensitivity 69.5%, specificity 66.7%) and for specific stages of fibrosis (Kappa 0.095). **Conclusions.** Accuracy, sensitivity and specificity were low for fibrosis staging when comparing transient elastography with liver biopsy. In liver transplant recipients, transient elastography could overestimate fibrosis, probably due to inflammation secondary to other causes.

**Keywords.** Liver biopsy, liver transplant, transient elastography.

## Elastografía hepática transitoria en la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes después de un trasplante de hígado

### Resumen

**Introducción y objetivos.** La biopsia hepática es el estudio de referencia para evaluar la fibrosis y la inflamación en los

**Correspondence:** Larisse Longo  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil  
Email: [larisselongo@hotmail.com](mailto:larisselongo@hotmail.com)

receptores de un trasplante de hígado. Al ser un estudio que conlleva riesgos, se ha propuesto utilizar herramientas no invasivas, entre ellas la elastografía transitoria, método que requiere mayor investigación en esta población, propósito de esta investigación. **Material y métodos.** Se recopilaron en forma retrospectiva datos demográficos y clínicos de pacientes que recibieron un trasplante de hígado, se sometieron a una biopsia hepática y a una elastografía transitoria con menos de 1 año de diferencia. Se determinó la sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica y la prueba de concordancia Kappa entre los dos métodos. **Resultados.** De 356 pacientes evaluados luego del trasplante, 45 fueron sometidos a biopsia hepática y elastografía transitoria en el plazo de 1 año. El 60% eran varones y el 75,6% tenía infección por virus de la hepatitis C. Al momento de la elastografía transitoria, los valores de laboratorio fueron: bilirrubina total media 1,5 mg/dL, alanina aminotransferasa 108,1 U/L, aspartato aminotransferasa 101,6 U/L, fosfatasa alcalina 96,0 U/L y gamma-glutamilo transferasa 9,0 U/L. Las principales indicaciones para la biopsia hepática fueron la evaluación del rechazo, la infección por virus de la hepatitis C o ambos. Según la biopsia hepática, el 82,2% presentaba fibrosis ausente o mínima y el 75,6% no presentaba inflamación. En el 20% de los casos estuvo presente el rechazo celular agudo. Para definir fibrosis avanzada se utilizó un valor límite  $> 9,5$  kPa, mientras que para indicar fibrosis ausente o leve se fijó un valor  $< 7,5$  kPa. Se encontró baja concordancia entre la elastografía transitoria y la biopsia hepática para estas categorías (Kappa 0,125; sensibilidad 69,5%; especificidad 66,7%) y para etapas específicas de fibrosis (Kappa 0,095). **Conclusiones.** La precisión, sensibilidad y especificidad fueron bajas para la estadificación de la fibrosis al comparar la elastografía transitoria con la biopsia hepática. En los receptores de trasplante hepático la elastografía transitoria sobreestimaría la fibrosis, probablemente por inflamación secundaria a otras causas.

**Palabras claves.** Biopsia hepática, trasplante de hígado, elastografía transitoria

### Abbreviations

ALT: Alanine aminotransferase.  
 AST: Aspartate aminotransferase.  
 BMI: Body mass index.  
 CI: Confidence interval.  
 HCC: Hepatocellular carcinoma.  
 HCV: Hepatitis C virus.  
 IQR: Interquartile range.  
 INR: International normalized ratio.  
 kPa: Kilopascals.  
 LT: Liver transplant.  
 NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.  
 TE: Transient elastography.

### Introduction

The development of liver fibrosis and its progression to cirrhosis adversely affects the prognosis of any chronic liver disease and is one of the leading cause of mortality worldwide.<sup>1,2</sup> In the specific scenario of liver transplantation (LT), recurrent liver fibrosis leads to reduced graft survival and the need for a new transplant, which affects overall survival.<sup>3,4</sup> Therefore, early identification allows for risk stratification and prognosis providing a basis for interventions aimed at therapeutic management.<sup>1</sup> Liver biopsy is considered the gold standard for the diagnosis and staging of liver fibrosis and despite being a safe procedure, it is invasive, expensive and may cause complications.<sup>2,5,6</sup> These difficulties prompted the development of non-invasive, reproducible and highly accurate methods to assess the stage of liver fibrosis.<sup>5</sup>

Transient tissue elastography (TE) is a non-invasive method used to stage the degree of liver fibrosis in patients with acute and chronic liver disease.<sup>7,8</sup> It is a safer alternative to liver biopsy and has been increasingly incorporated into clinical practice, having recently been shown to be useful both in patients with early-stage liver disease and, to some extent, in post-LT patients.<sup>7,9</sup> Despite the advantages of being a non-invasive method with a short application time, there are several factors that can influence the results obtained, such as the elevation of aminotransferases, cholestasis, inflammatory processes and hepatic steatosis, as well as the presence of ascites, hepatic congestion and obesity, among others.<sup>7,10</sup> These factors may produce falsely elevated results and prevent their correct interpretation, leading to inconclusive results.<sup>7,10</sup> Immunosuppressive therapies can cause false negative results in the evaluation by TE, which may be related to the interference of necroinflammatory activity and overlap between the stages of liver fibrosis.

Therefore, there is a debate about the true role of TE in post-LT patients, since both inflammation and factors associated with the metabolic syndrome (frequently observed in this population) may influence the results.<sup>11-13</sup> Focusing on these issues, the aim of this study is to evaluate the performance of TE, compared with the METAVIR scoring system obtained by performing a liver biopsy, for the diagnosis of liver fibrosis in post-LT patients at a university hospital in southern Brazil.

### Patients and Methods

A retrospective cross-sectional study was performed, analyzing data from the medical records of patients who

underwent LT at a referral service of a university hospital in southern Brazil between 2002 and 2016. Post-LT patients who underwent liver biopsy and TE with an interval less than 365 days were included, regardless of underlying etiology. Percutaneous liver biopsy was performed accordingly clinical indication, for suspected rejection, acute hepatitis or disease recurrence. Patients underwent local anesthesia and the biopsy was performed with a cutting needle (16 G). Fragments with more than 15 mm and 10 portal triads were considered suitable for anatomopathological analysis. Fibrosis was assessed according to the METAVIR classification. Elastography was performed as indicated by the attending physician. The Fibrosan 502 (Echosens, Paris, France) device was used. Only results with 10 valid measurements and IQR/med less than 30,0% were considered.

Clinical, laboratory, and demographic data were collected from the medical records of these patients. Clinical and laboratory data were obtained from the registries closest to the date the TE was performed, since the aim was to evaluate the efficacy of TE. Body mass index (BMI) was calculated and classified as healthy weight (18.5 kg/m<sup>2</sup> - 24.9 kg/m<sup>2</sup>), overweight (25 km/m<sup>2</sup> - 29.9 kg/m<sup>2</sup>) or obesity I (30 kg/m<sup>2</sup> - 34.9 kg/m<sup>2</sup>) for adults (18 - 59 years), and normal weight (22 kg/m<sup>2</sup> - 26.9 kg/m<sup>2</sup>) or overweight (over 27 kg/m<sup>2</sup>) for elderly participants over the age of 60 years.<sup>14</sup>

This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE: 64393116.8.0000.5327) and conducted in accordance with guidelines for human studies.

## Statistical Analysis

Quantitative variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range (25th-75th). Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Data were stored and processed with the Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). This program was used to compare groups of continuous variables using the Kruskal-Wallis test. To evaluate the degree of concordance between the results obtained for fibrosis stage according to liver biopsy and TE, McNemar's test and the Kappa coefficient were used, with R Caret, version 6.0-85 (caret package). Results with  $p \leq 0.05$  were considered statistically significant.

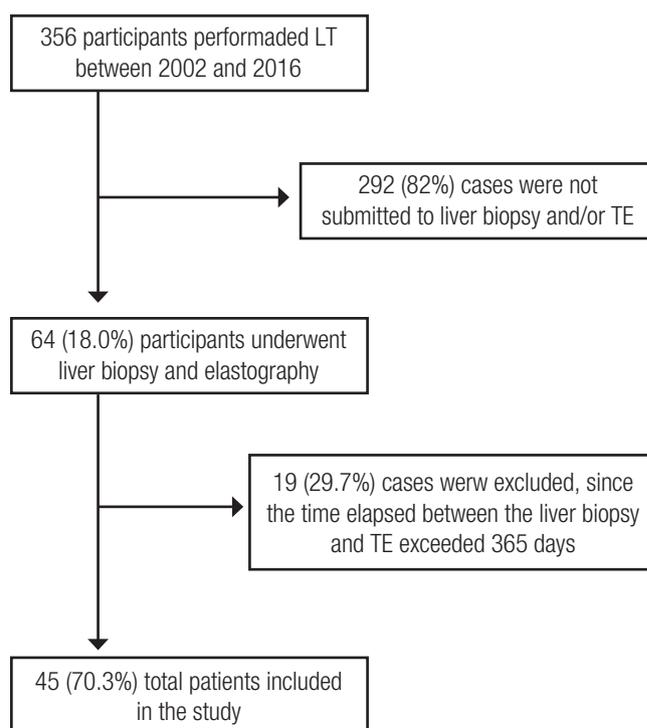
## Results

### General Characteristics of Patients

From 2002 to 2016, 356 LTs were performed in a referral service. Of these, 64 (18.0%) patients underwent at

least one liver biopsy and TE after receiving LT, regardless of etiology. However, 19 (29.7%) of these cases were excluded because the time elapsed between liver biopsy and TE exceeded 365 days, there was no description of the fibrosis stage or TE results were inconclusive. Therefore, a total of 45 (70.3%) patients were included in this study. The study participant selection flowchart is shown in Figure 1.

**Figure 1.** Algorithm for the selection of patients undergoing liver transplantation and subsequently liver biopsy and ET



LT: liver transplant; TE: transient elastography.

Among the participants included in this study, the median time between LT and liver biopsy was 2.1 (0.9 - 4.8) years and between the LT and the TE was 2.4 (1.0 - 12.0) years. Additionally, the median time between the liver biopsy after TE was 169 (19.5 - 303.5) days. Table 1 shows demographic, laboratory and clinical data of the patients. The mean age at which LT was performed was 58.0 (50.1 - 65.9) years and male sex was more frequent (60.0%). The most frequent underlying etiology responsible for causing LT was hepatitis C virus infection (HCV - 75.6%), followed by HCV along with alcohol abuse (20.0%). The mean BMI was 26.2 kg/m<sup>2</sup> and overweight was the most frequent category (51.1%)

**Table 1.** Baseline Patient Characteristics at the Time of Transient Elastography

Variables*	Patients (n = 45)
Age at Liver Transplant	58.0 (50.1 – 65.9)
Sex	
Male	27 (60.0)
Body Mass Index	26.2 (± 4.4)
Healthy weight	15 (33.4)
Overweight	23 (51.1)
Obesity I	6 (13.3)
Not available	1 (2.2)
Etiology	
HCV	34 (75.6)
HCV + Alcohol abuse	9 (20.0)
Alcohol abuse	1 (2.2)
NAFLD	1 (2.2)
Laboratory Parameters	
ALT (U/L)	108.1 (± 113.0)
AST (U/L)	101.6 (± 133.1)
Bilirubin (mg/dL)	1.5 (± 3.0)
Indirect bilirubin (mg/dL)	0.6 (± 0.8)
Albumin (g/dL)	4.3 (4.1 - 4.6)
Sodium (mEq/L)	141.0 (139.0 – 142.0)
Creatinine (mg/dL)	0.94 (0.80 – 1.05)
INR	1.0 (0.96 – 1.06)
Ascites	
Absent	40 (88.9)
Mild	3 (6.7)
Moderate	2 (4.4)
Encephalopathy	
Absent	43 (95.5)
Mild	2 (4.4)

\*Variables expressed as frequency (%), mean ± standard deviation or median (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentiles). Abbreviations: (ALT) alanine aminotransferase, (AST) aspartate aminotransferase, (HCV) hepatitis C virus, (INR) international normalized ratio and (NAFLD) nonalcoholic fatty liver disease.

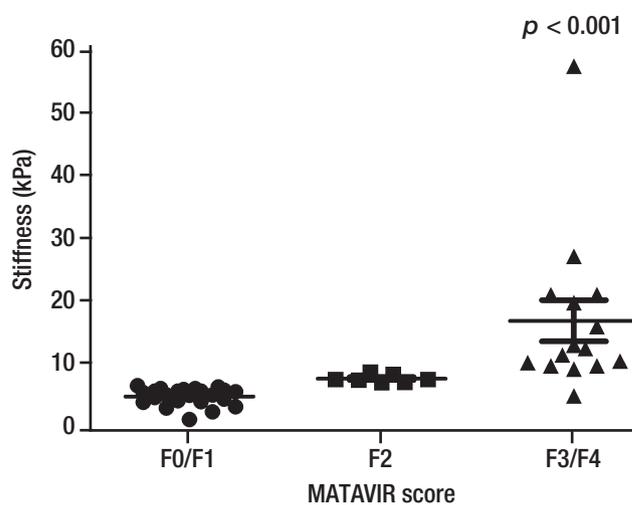
among the cases evaluated. The majority of the patients studied had no diagnosis of ascites (88.9%) or hepatic encephalopathy (95.5%) at the time of liver biopsy and TE.

### Relationship between Histological Findings and Liver Stiffness

Liver biopsy was indicated as an annual procedure as part of the institutional protocol in 15 (33.3%) cases. In another 15 (33.3%) cases it was indicated to assess acute

cellular rejection, in 8 (17.8%) patients the indication was to evaluate fibrosis staging and in 7 (15.6%) cases to assess viral recurrence. The METAVIR classification score was used to grade liver biopsy results, showing that 37 (82.2%) cases evaluated after LT had not fibrosis (F0) or minimal fibrosis (F1). Of the remaining cases, 5 (11.1%) had moderate fibrosis (F2) and 3 (6.7%) had advanced fibrosis or cirrhosis (F3/F4). Regarding necroinflammatory activity, used to estimate the degree of portal lesions and hepatocellular necrosis, an absence of acute inflammation was observed in 34 (75.6%) cases, while the remaining cases did have inflammatory activity (11 cases - 24.4%). Recurrence of hepatitis C after LT was found in 26 (57.8%) liver biopsy reports and acute cellular rejection was reported in 9 (20.0%) cases.

Figure 2 illustrates the distribution of stiffness values determined by TE, grouped by METAVIR scores. Liver stiffness values ranged from 1.7 to 57.1 kPa, with an overall median of 6.8 kPa (IQR: 11.3 - 20.0). Broken down by METAVIR scores, the median stiffness value for the 23 cases classified as F0/F1 was 5.3 kPa (IQR: 11.0 - 19.3), the median stiffness was 8.1 kPa (IQR: 11.5 - 18.7) for the 7 F2 cases, and the 15 cases classified as F3/F4 had median stiffness of 17.2 kPa (IQR: 12.0 - 21.0). The median stiffness values, obtained from the analysis by TE, were significantly lower among patients

**Figure 2.** Distribution of liver stiffness values assessed by elastography, stratified by METAVIR scores

The top and bottom of the boxes are the 1st and 3rd quartiles. The length of the box represents the interquartile range (IQR), within which 50% of the values are located. The lines through the center of the boxes represent the median.

with F0/F1 METAVIR scores than among F3/F4 cases ( $p < 0.001$ ) and were lower among F2 patients than among F3/F4 cases ( $p < 0.001$ ).

The cut-off points for TE were established to assess the different degrees of liver fibrosis. Thus, employing a cut-off point of  $> 9.5$  kPa to predict the presence of advanced fibrosis and a cut-off point of  $< 7.5$  kPa for absence of fibrosis or mild fibrosis, we demonstrated an accuracy of 0.689 (95% CI: 0.53 - 0.82), a sensitivity of 69.5%, a specificity of 66.7%, a positive predictive value of 96.7%, and a negative predictive value of 13.3%. The Kappa coefficient of agreement was calculated to assess the degree of agreement between the results obtained for fibrosis stage by METAVIR score and by TE. A low agreement (Kappa 0.125) was demonstrated between the results obtained. We achieved a McNemar's test p-value of 0.0033, rejecting the null hypothesis and showing a significant divergence between the results obtained for fibrosis stage by biopsy and by liver stiffness test.

Table 2 lists the TE results stratified by degree of fibrosis. The cut-off point used to separate stages F0/F1 from higher grades was  $< 7.5$  kPa, which yielded a sen-

**Table 2.** Diagnostic Performance of Transient Elastography vs. Liver Biopsies for the Assessment of Fibrosis in Post-Liver Transplant Patients

Variables*	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
F0/F1	56.8	75.0	91.3	27.3
F2	0	82.5	0	86.9
F3/F4	66.7	69.0	13.3	96.7

\*Cut-off points adopted: for stages F0/F1, liver stiffness  $< 7.5$  kPa, for stage F2, liver stiffness  $> 7.5$  and  $< 9.5$  kPa, and for F3/F4  $> 9.5$  kPa.

sitivity of 56.8% and a specificity of 75.0%. The cut-off values adopted for stage F2 were  $> 7.5$  and  $< 9.5$  kPa and the cut-off for F3/F4 stages was  $> 9.5$  kPa. Based on the results of the study sample, we observed an accuracy of 0.511 (95% CI: 0.36 - 0.66) for TE against liver biopsy. Analysis of the Kappa coefficient showed a low agreement (Kappa = 0.095) between the results obtained for liver stiffness by TE and liver biopsy findings, which are considered the gold standard tests. A McNemar's test p-value of 0.0019 was obtained, showing a significant divergence between the fibrosis stages results obtained with the two methods in the population assessed after LT.

## Discussion

In recent decades LT has been used as a curative option for patients with end-stage liver disease.<sup>15</sup> Survival of LT recipients has been extended by advances in surgical techniques and patient management after the surgical procedure, but strict follow-up must be maintained for early detection of any complications.<sup>8</sup> Liver biopsy is traditionally considered the gold standard for assessing the degree of fibrosis and steatosis in patients with chronic liver disease, but it has limitations.<sup>10</sup> Non-invasive methods, including TE, have been routinely implemented in the diagnosis and follow-up of these liver lesions, but in the context of post-LT patients, there are few reports available in the literature. In this study, carried out with the aim of evaluating the accuracy of liver fibrosis staging in a post-LT scenario in a referral center in southern Brazil, it was demonstrated that TE overestimates the stage of liver fibrosis when compared with the results obtained by liver biopsy.

In this study, liver disease caused by HCV was the main reason for LT, which was more frequent among males and was performed at a mean age of 58 years. Despite the steady increase in the prevalence of non-alcoholic steatohepatitis, the main indication for LT remains HCV in cirrhotic patients with or without hepatocellular carcinoma (HCC).<sup>16</sup> Recurrence of HCV after LT is frequent and deposition of fibrosis is accelerated in these cases and may be responsible for development of graft cirrhosis in up to 30% of patients five years after the procedure.<sup>1,3,17,18</sup> The deposition of collagen fibers in liver tissue is the main determinant of long-term graft survival; for this reason, surveillance programs for fibrosis staging and early identification of HCC are extremely important to intervene in the therapeutic management of this population.

Performing a liver biopsy after LT is a tool employed as part of protocols in many clinical centers; however, it is subject to limitations such as the associated risk of morbidity, including the possibility of bleeding and perfusion, increased financial costs, and both intraobserver and interobserver disagreement in interpretation.<sup>2, 10, 18</sup> These considerations are important, given the need for longitudinal follow-up of recurrent fibrosis. These limitations led to the development of noninvasive methods that have gained popularity in current clinical practice. One of them is TE, used for analysis of liver stiffness and steatosis.<sup>5, 10, 19</sup>

In this study, we observed that the result obtained for liver stiffness by TE overestimates the stage of liver fibrosis and demonstrated low agreement between techniques, intermediate sensitivity, and intermediate specificity. It is worse for advanced fibrosis stages (F3/F4) compared

to mild and intermediate cases. It is worth mentioning that this result may be influenced by the retrospective and observational nature of the present study. Furthermore, another limitation of the study is the restricted sample size, especially for cases with advanced fibrosis, and this may influence the results obtained. Steadman *et al.* performed a systematic review with the aim of evaluating the efficacy of TE compared to liver biopsy for staging fibrosis in adults undergoing LT for different liver etiologies, demonstrating a sensitivity ranging from 0.67 to 0.92% and a specificity ranging from 0.72 to 0.95%, results similar to those found by our group.<sup>20</sup> A prospective study that compared indirect markers in contrast to liver biopsy for the detection and staging of fibrosis in allografts in patients undergoing living donor LT for HCV-related complications, concluded that there was no statistical correlation between the results obtained for stiffness and liver biopsy, and TE should not be recommended as an alternative technique in this situation.<sup>18</sup> Also similar to our data, Barrault *et al.* observed a significant difference between stages F0/F1 and F2 versus F3/F4 in the diagnostic value of liver stiffness. Nevertheless, they concluded that the performance of TE is able to accurately identify LT recipients with significant fibrosis.<sup>21</sup> Nascimbeni *et al.*, in a retrospective study, examined the variability of short-term TE measurements in patients with no or minimal progression/regression of chronic liver disease. Patients were appropriately selected for stable fibrotic disease and well-documented for confounding profibrotic factors and confounders of liver stiffness. The authors demonstrated a large intrinsic variability of repeated elastography measurements that was not related to changes in fibrosis but to operator-related and patient-related factors, reporting that elastography alone may not be sufficient for a reliable fibrosis follow-up in patients with chronic liver diseases.<sup>22</sup>

Several studies in the literature report that TE provides good accuracy for the identification of patients with significant fibrosis, and can be considered an alternative to liver biopsy, reducing the number of invasive procedures in the post-LT population; however, in this study, low accuracy was observed using TE for fibrosis staging.<sup>6,9,17,23</sup> Moreover, the diagnostic performance of TE was less accurate in patients with obesity and/or large amounts of chest wall fat and in cirrhotic with ascites (although ascites itself is considered as a sign of cirrhosis/portal hypertension in most cases).<sup>5,23</sup> In our study, most of the cases evaluated were overweight or grade I obese, which partly explains the low accuracy obtained for fibrosis staging when comparing the two techniques. Additionally, we observed a substantial increase in serum aminotransferase levels.

## Conclusion

In summary, our data demonstrate that TE overestimates the stage of liver fibrosis compared to the gold standard, with low agreement, sensitivity, and specificity for the ability to distinguish individual fibrosis stages. We believe that there is a need to standardize specific TE values for each histological stage, in order to make it a more effective examination for assessment of the degree of fibrosis and to offer some benefit and comfort to post-LT patients. However, adequate clinical judgment is extremely important for the interpretation of the results obtained, and liver biopsy remains the main tool for the analysis of complex disease and when there are discrepancies between clinical symptoms and the extent of fibrosis assessed by non-invasive approaches.

**Declaration of Interest.** *Authors have nothing to disclose.*

**Consent for Publication.** *Anonymized data were used for the elaboration of this article, which did not distort its scientific value.*

**Intellectual Property.** *The authors declare that the data, figures and tables that appear in this article are original and were made in their belonging institutions.*

## 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:** Pereira Matheus HM, dos Santos DC, Trucollo Michalczuk M, et al. Transient Hepatic Elastography in the Assessment of Liver Fibrosis in Patients After Liver Transplantation. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021;51(3):314-20. <https://doi.org/10.52787/wdom2933>

## References

1. Bhat M, Tazari M, Sebastiani G. Performance of transient elastography and serum fibrosis biomarkers for non-invasive evaluation of recurrent fibrosis after liver transplantation: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185192.
2. Hagan M, Asrani SK, Talwalkar J. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(10):1251-60.

3. Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrión JA, Mariño Z, Londoño MC, *et al.* Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant.* 2014;14(2):375-83.
4. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagstrom H, Nasr P, Schattenberg JM, *et al.* Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020.
5. Lambrecht J, Verhulst S, Mannaerts I, Reynaert H, van Grunsven LA. Prospects in non-invasive assessment of liver fibrosis: Liquid biopsy as the future gold standard? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt A):1024-36.
6. Della-Guardia B, Evangelista AS, Felga GE, Marins LV, Salvaggio PR, Almeida MD. Diagnostic Accuracy of Transient Elastography for Detecting Liver Fibrosis After Liver Transplantation: A Specific Cut-Off Value Is Really Needed? *Dig Dis Sci.* 2017;62(1):264-72.
7. Winters AC, Mittal R, Schiano TD. A review of the use of transient elastography in the assessment of fibrosis and steatosis in the post-liver transplant patient. *Clin Transplant.* 2019;33(10):e13700.
8. Liu WY, Wang JH, Guo Y, Wang X, Wu XD, Xu CS, *et al.* Transient elastography for assessment of fibrosis and steatosis of liver grafts from brain-death donors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020.
9. Lutz HH, Schroeter B, Kroy DC, Neumann U, Trautwein C, Tischendorf JJ. Doppler Ultrasound and Transient Elastography in Liver Transplant Patients for Noninvasive Evaluation of Liver Fibrosis in Comparison with Histology: A Prospective Observational Study. *Dig Dis Sci.* 2015;60(9):2825-31.
10. Liver EAfSo, Higado ALpeEd. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-64.
11. Pfeiffenberger J, Hornuss D, Houben P, Wehling C, Von Haken R, Loszanowski V, *et al.* Routine Liver Elastography Could Predict Actuarial Survival after Liver Transplantation. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2019;28(3):271-7.
12. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkas J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl.* 2011;17(1):15-22.
13. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int.* 2010;30(7):948-57.
14. ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016/ABESO. 4.ed. - São Paulo SdS-.
15. Lv T, Kong L, Yang J, Wu H, Wen T, Jiang L. The postoperative hepatic artery resistance index after living donor liver transplantation can predict early allograft dysfunction. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(4):e18677.
16. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148(3):547-55.
17. Corradi F, Piscaglia F, Flori S, D'Errico-Grigioni A, Vasuri F, Tamé MR, *et al.* Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis.* 2009;41(3):217-25.
18. El-Meteini M, Sakr M, Eldorriy A, Mohran Z, Abdelkader NA, Dabbous H, *et al.* Non-Invasive Assessment of Graft Fibrosis After Living Donor Liver Transplantation: Is There Still a Role for Liver Biopsy? *Transplant Proc.* 2019;51(7):2451-6.
19. Nacif LS, Paranagua-Vezozzo DC, Matsuda A, Alves VAF, Carilho FJ, Farias AQ, *et al.* Higher Values In Liver Elastography and Meld Score Are Mortality Predictors On Liver Transplant Waiting List. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(1):e1360.
20. Steadman R, Myers RP, Leggett L, Lorenzetti D, Noseworthy T, Rose S, *et al.* A health technology assessment of transient elastography in adult liver disease. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(3):149-58.
21. Barrault C, Roudot-Thoraval F, Tran Van Nhieu J, Atanasiu C, Kluger MD, Medkour F, *et al.* Non-invasive assessment of liver graft fibrosis by transient elastography after liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(4):347-52.
22. Nascimbeni F, Lebray P, Fedchuk L, Oliveira CP, Alvares-da-Silva MR, Varault A, *et al.* Significant variations in elastometry measurements made within short-term in patients with chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):763-71.e1-6.
23. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(12):1791-8.

# Plasma CCL16 Chemokine Secretion and Expression in Liver Tissue of Patients with Autoimmune Hepatitis: A Pilot Study

Adriana Fabiola Romano-Munive<sup>1</sup>  · Carlos Moctezuma-Velázquez<sup>2</sup>  · Daniel Keil-Ríos<sup>2</sup>   
Sara Sixtos-Alonso<sup>2</sup>  · Rodolfo Isidro Que-Rodríguez<sup>2</sup>  · David Kershenobich-Stalnikowitz<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Doctor of Medical Science candidate (DMSc) in medical, odontological and health sciences, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico (UNAM), Mexico City, Mexico.

<sup>2</sup> Gastroenterology Department, National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubiran. Mexico City, Mexico.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):321-326

Received: 12/01/2021 / Accepted: 04/09/2021 / Published online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/mmne5431>

## Summary

**Introduction and aims.** CCL16 is a recently discovered chemokine, mainly synthesized in the liver. Its expression in autoimmune hepatitis is still unknown. The main objective of this investigation is to determine the levels of CCL16 in plasma and liver tissue of patients diagnosed with autoimmune hepatitis. **Materials and methods.** Patients with clinical and serologic findings consistent with probable autoimmune hepatitis, who underwent a percutaneous liver biopsy, were included. Tissue expression of CCL16 messenger RNA was assessed with real-time polymerase chain reaction. Plasma CCL16 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Controls had normal liver function tests and a Fibroscan-502<sup>®</sup> with no signs of fibrosis or steatosis. **Results.** Liver biopsy was performed in 14 patients: in 10 cases was confirmed the diagnosis of autoimmune hepatitis and in 4 cases the biopsy was compatible with steatosis/

steatohepatitis. Twenty-two patients were included in the control group. No statistically significant differences were found between the groups in terms of plasma CCL16 levels ( $p = NS$ ). Its concentration was not associated with the presence of liver fibrosis in the biopsy ( $p = 0.28$ ) or with the response after 6 months of treatment ( $p = 0.90$ ). **Conclusion.** This is a study that has determined the expression of chemokine CCL16 in patients with autoimmune hepatitis. It was observed that the plasma secretion of CCL16 decreased in the autoimmune hepatitis group, compared to the control group, but this difference was not statistically significant.

**Keywords.** CCL16 protein, human, CC chemokines, hepatitis autoimmune, fatty liver.

## Secreción de quimioquina CCL16 en plasma y expresión en el tejido hepático en pacientes con hepatitis autoinmune: un estudio piloto

### Resumen

**Introducción y objetivos.** CCL16 es una quimioquina de reciente descubrimiento, que se sintetiza principalmente en el hígado. Aún se desconoce su expresión en la hepatitis autoinmune. El principal objetivo de esta investigación es determinar la secreción plasmática de CCL16 y su expresión

**Correspondence:** Adriana F Romano-Munive  
Médica Sur, Puente de Piedra 150, Tlalpan (ZP 14050). Mexico City, Mexico. / Tel.: +52 1 5520826588  
Email: [fab\\_romanom@hotmail.com](mailto:fab_romanom@hotmail.com)

en tejido hepático de pacientes diagnosticados con hepatitis autoinmune. **Materiales y métodos.** Se incluyeron pacientes con hallazgos clínicos y serológicos consistentes con una probable hepatitis autoinmune, a los que se les realizó una biopsia hepática percutánea. La expresión del ARN mensajero de CCL16 en tejido fue determinada por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Los niveles plasmáticos de CCL16 se determinaron mediante un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas. Los controles presentaron pruebas de función hepática normales y un Fibroscan-502® sin fibrosis ni esteatosis. **Resultados.** Se realizó la biopsia hepática en 14 pacientes, en 10 casos se confirmó el diagnóstico de hepatitis autoinmune y en 4 casos la biopsia fue compatible con esteatosis/esteatohepatitis. En el grupo control fueron incluidos 22 pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la secreción plasmática de CCL16 ( $p = NS$ ). Ésta no se asoció con la presencia de fibrosis en la biopsia hepática ( $p = 0,28$ ) ni con la respuesta al tratamiento a los 6 meses de seguimiento ( $p = 0,90$ ). **Conclusión.** Este es un estudio que ha determinado la expresión de CCL16 en pacientes con hepatitis autoinmune. Se observó que la secreción plasmática de CCL16 estaba disminuida en el grupo con HAI en comparación con el grupo control, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

**Palabras clave.** Proteína CCL16, humano, quimioquina CC, hepatitis autoinmune, hígado graso.

### Abbreviations

AIH: Autoimmune hepatitis.

IBS: Irritable bowel syndrome.

UC: Ulcerative colitis.

IAIHG: The International Autoimmune Hepatitis Group.

ANA: Antinuclear antibodies.

ASMA: Anti-smooth muscle antibodies.

ALKM-1: Anti-liver-kidney microsomal type 1 antibodies.

LSM: Liver stiffness measurement.

CAP: Controlled attenuation parameter.

mRNA: Messenger RNA.

RT-PCR: Real Time polymerase chain reaction.

cDNA: Complementary strand of DNA.

G6PD: Glucose 6 phosphate dehydrogenase.

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay.

TE: Transient elastography.

IQR/M: Interquartile range/median.

ALT: Alanine aminotransferase.

AST: Aspartate aminotransferase.

ALP: Alkaline phosphatase.

CONACYT: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (National Council of Science and Technology).

### Introduction

CCL16 is a recently discovered chemokine, which is mainly produced in the liver. CCL16 is found in the plasma but not in the serum of healthy adults.<sup>1</sup> It has been evaluated in some inflammatory diseases, such as preeclampsia, endometriosis, eosinophilic pneumonia, irritable bowel syndrome (IBS) and ulcerative colitis (UC). However, its expression in autoimmune hepatitis (AIH) is unknown.

In the pathophysiology of AIH, it is observed that in a genetically predisposed individual exposed to an environmental factor that triggers the formation of antigens, these, when recognized by T lymphocytes, cause their activation. CD4 lymphocytes promote the differentiation of cytotoxic T lymphocytes, Th17 cells and the differentiation of B cells into plasma cells. In addition, there are deficiencies in the number and function of regulatory T lymphocytes, which favors the loss of self-tolerance and allows chronic inflammation in liver tissue. Since CCL16 chemokine works on the receptors of the involved cells, promotes the activation of T lymphocytes and monocytes, and stimulates the differentiation of T lymphocytes into cytotoxic T lymphocytes, it could have a role in this disease.<sup>2-4</sup>

The aim of this study was to determine CCL16 levels in plasma and liver tissue of patients diagnosed with AIH, to assess whether CCL16 plasma levels are associated with the presence of fibrosis on liver biopsy or response to treatment, and to compare CCL16 plasma levels between patients with AIH and controls.

### Material and methods

This is a pilot, case-control study, which was approved by our institutional review board. It included patients in whom clinical and serologic findings were consistent with probable AIH, according to the revised International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) score, and underwent percutaneous liver biopsy from March 2013 to August 2014 at the National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán.<sup>5,6</sup> Patients were tested for viral hepatitis, immunoglobulin G, antinuclear antibodies (ANA), anti-smooth muscle antibodies (ASMA) and anti-liver-kidney microsomal type 1 antibodies (ALKM-1). A serum titer of 1:80 or higher was considered positive for ANA and ASMA, and a titer of 1:40 or higher was considered positive for ALKM-1.

We excluded patients who had received treatment prior to liver biopsy, had history of hepatotoxic drugs intake, chronic hepatocellular damage on ultrasound, contraindications for liver biopsy (platelets < 50,000, INR > 1.4,

suspected hemangioma or vascular tumor, morbid obesity or hemophilia). In all patients, a percutaneous liver biopsy with ultrasound marking was performed, a part of the liver tissue was fixed with paraformaldehyde and paraffin sections were obtained; an experienced gastropathologist confirmed or ruled out the HAI diagnosis and evaluated the degree of portal inflammation and fibrosis. Another section of the tissue was preserved in RNAlater solution (Ambion Life Technology, USA) at  $-70^{\circ}\text{C}$  until CCL16 expression was analyzed.

For the control group, we included subjects over 18 years of age without alcohol or hepatotoxic drug intake, no obesity or overweight, with normal liver function tests and a Fibroscan-502<sup>®</sup> (Echosens, Paris) showing no fibrosis or steatosis [i.e. liver stiffness measurement (LSM)  $< 5.5$  kPa and controlled attenuation parameter (CAP)  $< 233$  dB/m]. Controls were selected from medical staff or healthy relatives of the cases.

### Measure of CCL16 expression

The messenger RNA (mRNA) level of CCL16 was measured by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Total RNA was obtained from each liver biopsy. The liver tissue was crushed and homogenized with electric polytron (Kinematica AG, PT-1300D Dispersing and Mixing Technology, Bohemia, NY) in guanidine HCL and sodium phosphate solution according to the manufacturer's instructions of the High Pure RNA Tissue Kit (Roche Diagnostics GmbH, Germany). Quantity and purity of total RNA obtained was assessed by spectrophotometry in Epoch 2.0 (Biotek Instruments, Inc. USA).

The complementary DNA (cDNA) strand was synthesized by reverse transcription with 2.5  $\mu\text{g}$  of total RNA according to the instructions in the Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche Diagnostics GmbH, Germany) on a Light Cycler 2.0. Thermalcycler Instruments (Roche Diagnostics GmbH, Germany).

The expression of CCL16 mRNA in cDNA was assessed by RT-PCR. The primers sequence for the CCL16 gene was designed with the online program *Probe Finder* <http://www.universalprobelibrary.com>. The sequences were CCL16 right primer:  $-5'$  ggT gTT CAC CCA CTC Agg A $-3'$ ; CCL16 left primer:  $-5'$  CTg CCC TgT CTC TCC TTg TC $-3'$  with TaqMan probe No 71 from Universal ProbeLibrary Set, Human (Roche Diagnostics GmbH, Germany). The reaction mixture contained 200 nM of each primer, 100 nM of TaqMan probe, 0.5 U uracil glycosylase, and 2  $\mu\text{l}$  of cDNA according to Light Cycler TaqMan Master reaction mix IX (Roche Diagnostics GmbH, Germany). According to the amplification protocol, 45 cycles of am-

plification were performed, each including: denaturation at  $95^{\circ}\text{C}$  for 10 seconds, annealing at  $60^{\circ}\text{C}$  for 10 seconds and extension at  $72^{\circ}\text{C}$  for 1 second. The protocol was finished with a cooling cycle at  $40^{\circ}\text{C}$  for 30 seconds, on Light Cycler 2.0 Instruments (Roche Diagnostics GmbH, Germany).

A relative quantification of CCL16 was determined by the software once the amplification was performed using the simultaneous expression of the reference gene. Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD), the sequences specific primers for the G6PD gene were: G6PD right  $-gC$  ATT TCA ACA CCT TgA CC  $-3'$ , G6PD left  $-5'$ -CTg CAg ATg CTg TgT CTg gT $-3'$  and TaqMan probe No 22 of Universal Probe-Library Set, Human (Roche Diagnostics GmbH, Germany)

### CCL16 in plasma

On the day of liver biopsy, a peripheral blood sample was taken from each participant and centrifuged to obtain plasma (clinical centrifuge, Thermo Scientific ST 26 Sorvall). CCL16 level was measured in plasma according to CCL16 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Human) kit, (Abnova, USA), with a lower limit of detection of 8 pg/ml, reading of the colorimetric reaction was performed on the Epoch2TC microplate reader (BioTek Instruments Inc., USA).

### Transient elastography (TE)

LSM was performed with TE through the FibroScan 502<sup>®</sup> device (Echosens, Paris, France). All examinations were made with the M probe according to the skin-capsule distance, as recommended. Patients had to be fasting for at least 4 hours before the study. A study was considered technically unreliable if it had fewer than 10 valid measurements, a success rate  $< 60\%$ , and/or an IQR/M (interquartile range/median)  $> 30\%$ . All studies were performed by the same operator, who had performed more than 500 LSMs. In addition to LSM, this device also measures CAP.

Fibroscan was performed as previously described. Briefly, with the patient lying in dorsal decubitus, the right arm in maximum abduction, the probe tip was covered with coupling gel and placed perpendicular to the skin between the rib bones, at the intersection between the mid-axillary line and a line drawn at the level of the xyphoid process. The operator, assisted by ultrasound motion time images, located a portion of the liver free of large vascular structures and obtained the acquisitions.<sup>7</sup>

### Statistical methods

Using the formula for two means of two independent groups it was estimated that 32 patients (16 in each arm) would be needed to detect a difference of 5 ng/mL, with

a power of 80% and a two-tailed alpha of 5%. Numerical variables were presented as mean and standard deviation or median and IQR, and categorical variables as absolute and relative frequencies, excluding observations from the denominator when missing. The Mann-Whitney U test was used to compare medians between groups. The association between a categorical variable (degree of fibrosis on liver biopsy or 6-month response to treatment) and a continuous variable (plasma CCL16 level) was resolved with logistic regression analysis, with a P value of  $\leq 0.05$  considered statistically significant. Data analysis was performed with Stata 14 (College Station, TX, USA).

**Results**

Liver biopsy was performed in 14 patients, of which 10 confirmed AIH, while in 4 the biopsy was compatible with steatosis/steatohepatitis. Twenty-two patients were included in the control group, 81.8% (18/22) were women and the mean age was 29 (IQR, 27-31) years. There were differences in sex, age, proportion of fibrosis, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) between the control group and the study groups (Table 1).

**Table 1.** Characteristics of groups

Characteristics	Controls n = 22	AIH n = 10
Sex, female, n (%)	18 (81.8)	10 (100)*
Age, years median (IQR)	29 (27-31)	42 (23-56)*
FO, n (%)	22 (100)	4 (40)*
Total bilirubin, mg/dL median (IQR)	0.62 (0.38-0.82)	0.95 (0.41-2.60)
Direct bilirubin, mg/dL median (IQR)	0.13 (0.1-0.19)	0.24 (0.1-1)
ALT, U/L median (IQR)	6 (4-7.75)	57.5 (13.5-96)*
AST, U/L median (IQR)	15 (12.75-18.5)	44 (22.5-86.5)*
ALP, U/L median (IQR)	44.5 (38-55.25)	113 (74.5-270)*
Albumin, g/dL median (IQR)	4.5 (3.3-4.7)	4.25 (3.8-4.5)
Globulin, g/dL median (IQR)	2.8 (2.5-3.2)	3.5 (2.8-3.8)

FO: no fibrosis; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase.

\*p-value not significant (NS) control vs HAI.

The secretion of CCL16 in plasma of patients with AIH was 60.25 (IQR, 28.72-289.75) ng/mL and mRNA expression in liver tissue was 14.51 (IQR, 6.08-18.52). Plasma CCL16 secretion in the control group was 77.98 (IQR, 57.05-122.69) ng/mL.

The CCL16 plasma secretion was not associated with the presence of liver fibrosis on biopsy ( $p = 0.28$ ) or with 6-month response to treatment ( $p = 0.90$ ) in patients with AIH. The expression of mRNA in liver tissue was not associated with the degree of fibrosis, F0-F1 vs F3-F4,  $p = 0.74$ .

No statistically significant differences were found between groups in terms of CCL16 plasma secretion ( $p = NS$ ). Table 2.

**Table 2.** Expression of CCL16 in plasma and liver tissue

	Control group n = 22	AIH group n = 10
CCL16 in plasma, ng/mL, median (IQR)	77.98 (57.05-122.69)	60.25* (28.72-289.75)
mRNA in liver tissue, median (IQR)	ND	14.51 (6.08-18.52)

AIH: Autoimmune hepatitis; mRNA: Messenger RNA; ND: Not determined. \*p-value not significant (NS) control vs HAI.

**Discussion**

CCL16 plasma secretion was decreased in the AIH group, compared to controls, but this difference was not statistically significant. Its expression was not associated with the presence of liver fibrosis on biopsy or 6-month response to treatment.

In a study, umbilical cord blood samples were taken of 163 preterm deliveries and 107 immunoproteins were analyzed, 34% of the patients had preeclampsia and, in these patients, a statistically significant association was found between the disease and the presence of CCL16, CCL24 and CCL23, with CCL16 showing the highest relationship (OR 24.5). This chemokine was also associated with severe intrauterine growth retardation.<sup>8</sup>

In another study, 22 chemokines were measured in the glandular epithelium of healthy women and patients with endometriosis. It was found that CCL16 and CCL22 were elevated in patients with endometriosis, with CCL16 being higher in the ectopic endometrial tissue than in eutopic tissue. This suggested that these two chemokines were involved in the inflammation associated with endometriosis.<sup>9</sup>

In a study conducted in Japan, CCL16 was measured in the bronchoalveolar lavage of 33 patients with eosinophilic pneumonia, 26 patients with sarcoidosis and 10

healthy patients. It was observed that the values were higher in the first group of patients and that these levels correlated with the number of eosinophils and lymphocytes found in the bronchoalveolar lavage. In patients who presented remission of the disease, a new measurement of CCL16 was performed and it was observed that the values had significantly decreased. These data suggest that this chemokine induces the accumulation of eosinophils and lymphocytes in the lung tissue of patients affected by this pathology.<sup>10</sup>

In IBS, CCL16 has been found to be elevated 7.46-fold compared to controls, and 130-fold in IBS patients with constipation vs IBS cases with diarrhea.<sup>11</sup>

In a study conducted in patients with active UC, biopsy macrophages were found to have significant expression of CCL16 compared to inactive patients; therefore, researchers injected tumor cells into mice that produced CCL16, which induced alterations compatible with UC in these animals.<sup>12</sup>

These studies have shown that CCL16 is elevated in several diseases with an inflammatory component in its pathophysiology, which could indicate that this chemokine acts as an anti-inflammatory and/or hepatoprotective factor in these groups of patients.

Our study has several limitations, the most important being the small sample size, and the fact that healthy controls did not have liver biopsy. However, we think that normal liver tests in addition to completely normal LSM-TE and CAP results are a good surrogate of a normal biopsy. Moreover, there was an imbalance in variables such as sex and age between controls and cases.

Nonetheless, our study also has several strengths. First, compared with two previous studies in which plasma concentrations of CCL16 were determined in healthy patients, we included a larger sample size and patients with normal liver function tests and a normal FibroScan. This could be used as a reference when comparing CCL16 levels in other conditions. Second, this is the first study to assess CCL16 levels in liver tissue of patients with AIH.

## Conclusion

In conclusion, plasma secretion of CCL16 was numerically lower in patients with AIH compared to healthy controls; however, the difference was not significant. Further investigation is required to know if this was due to the small sample size. In addition, the secretion of CCL16 in plasma was not associated with liver fibrosis or 6-month response to treatment.

**Conflicts of interest.** *The authors declare that they have no conflicts of interest.*

**Funding.** *Master's scholarship from National Council of Science and Technology (CONACYT). The study sponsors were not involved in the study design, collection, analysis, interpretation of data, writing of the report or the decision to submit this article.*

**Acknowledgment.** *To CONACYT (CVU 429684).*

**Consent for Publication.** *Written informed consent was obtained from the patient or their parent, guardian, or relative to publish the data and/or clinical images for the benefit of science. A copy of the consent form is available to the editors of this journal.*

**Intellectual property.** *The authors declare that the data and tables that appear in this article are original and were made in their belonging institutions.*

## 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:** *Romano-Munive AF, Moctezuma-Velázquez C, Keil-Ríos D, et al. Plasma CCL16 Chemokine Secretion and Expression in Liver Tissue of Patients with Autoimmune Hepatitis: A Pilot Study. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(3):321-6. <https://doi.org/10.52787/mmne5431>*

## References

1. Nomiya H, Hieshima K, Nakayama T, Sakaguchi T, Fujisawa R, *et al.* Human CC chemokine liver-expressed chemokine/CCL16 is a functional ligand for CCR1, CCR2 and CCR5, and constitutively expressed by hepatocytes. *Int Immunol.* 2001;13:1021-9.
2. Cappello P, Caorsi C, Bosticardo M, De Angelis S, Novelli F, *et al.* CCL16/LEC powerfully triggers effector and antigen-presenting functions of macrophages and enhances T cell cytotoxicity. *J Leukoc Biol.* 2004;75:135-42.
3. Kim IS, Jang SW, Sung HJ, Lee JS, Ko J. Differential CCR1-mediated chemotaxis signaling induced by human CC chemokine HCC-4/CCL16 in HOS cells. *FEBS Lett.* 2005;579:6044-8.

4. Nakayama T, Kato Y, Hieshima K, Nagakubo D, Kunori Y, *et al.* Liver-expressed chemokine/CC chemokine ligand 16 attracts eosinophils by interacting with histamine H4 receptor. *J Immunol.* 2004;173:2078-83.
5. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, *et al.* International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929:38.
6. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, *et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48(1): 169-76.
7. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, Garcia-Pagán JC, *et al.* Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(1):102-11.
8. Mäkikallio K, Kaukola T, Tuimala J, Kingsmore SF, Hallman M, *et al.* Umbilical artery chemokine CCL16 is associated with preterm preeclampsia and fetal growth restriction. *Cytokine.* 2012;60:377-84.
9. Chand AL, Murray AS, Jones RL, Hannan NJ, Salamonsen LA, *et al.* Laser capture microdissection and cDNA array analysis of endometrium identify CCL16 and CCL21 as epithelial derived inflammatory mediators associated with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007;5:18.
10. Nureki S, Miyasaki E, Usagawa Y, Ueno T, Ando M, *et al.* Elevated concentrations of liver-expressed chemokine/CC chemokine ligand 16 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with eosinophilic pneumonia. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 150:282-90.
11. Del Valle-Pinero AY, Martino AC, Taylor TJ, Majors BL, Patel NS, *et al.* Proinflammatory chemokine C-C motif ligand 16 (CCL-16) dysregulation in irritable bowel syndrome (IBS): a pilot study. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:1092-7.
12. Pannellini T, Lezzi M, Di Carlo E, Eleuterio E, Coletti A, *et al.* The expression of LEC/CCL 16, a powerful inflammatory chemokine, is upregulated in ulcerative colitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2004;17:171-80.

# Disección endoscópica con técnica de bolsillo submucoso. ¿Puede reemplazar a la disección convencional?

Martín Yantorno<sup>1</sup> • Gustavo Javier Correa<sup>1</sup> • Sebastián Esteves<sup>2</sup> • Florencia Giraud<sup>1</sup>  
Agustina Redondo<sup>1</sup> • Emiliana Rocío Martínez<sup>2</sup> • Pablo Cura<sup>1</sup> • Augusto Villaverde<sup>1</sup>  
Fernando Baldoni<sup>1</sup> • Francisco Tufare<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico especialista en Gastroenterología. Hospital Interzonal General de Agudos "General José de San Martín" de La Plata, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Médico especialista en Gastroenterología. Clínica CMIC, Neuquén, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):327-332

Recibido: 25/06/2021 / Aceptado: 17/08/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/ujns2488>

## Resumen

La disección submucosa endoscópica es una técnica compleja que permite la resección en bloque de lesiones de gran tamaño. Se la asocia a procedimientos técnicamente complejos, de larga duración y alto riesgo de complicaciones. La creación de un bolsillo submucoso es una variante de la técnica convencional que permite reducir estas dificultades, generando una alta tasa de resección completa, con menor tiempo de procedimiento, mayor velocidad de disección y menor tasa de eventos no deseados. Si bien esta variante fue descripta inicialmente en el estómago, su aplicación se ha generalizado a otros sectores del tubo digestivo. Presentamos dos casos donde se utilizó esta variante para el tratamiento de lesiones tempranas de gran tamaño, con éxito técnico.

**Palabras claves.** Neoplasias colorrectales, disección, resección endoscópica de la mucosa, neoplasias gastrointestinales, cirugía.

## Endoscopic Dissection with Submucosal Pocket Technique. May it place Conventional Dissection?

### Summary

Endoscopic submucosal dissection is a complex technique that allows en bloc resection of large lesions. It is associated with long-term, technically complex procedures and a high risk of complications. The creation of a submucosal pocket is a variant of the conventional technique that reduces these difficulties, generating a high rate of complete resection with a shorter procedure time, a faster dissection speed and a lower rate of adverse events. Even though this variant was initially described in the stomach, its application has been generalized to other areas of the digestive tract. We present two cases where this variant technique was applied to treat large early lesions, with technical success.

**Keywords.** Colorectal neoplasms, dissection, endoscopic mucosal resection, gastrointestinal neoplasms, surgery.

### Abreviaturas

DSE: Disección submucosa endoscópica.

RME: Resección mucosa endoscópica.

DSE-TBS: Disección submucosa endoscópica con técnica de creación de bolsillo submucoso.

**Correspondencia:** Martín Yantorno  
Correo electrónico: [martinyantorno@hotmail.com](mailto:martinyantorno@hotmail.com)

### Puntos claves

- DSE convencional asociada a una alta dificultad técnica y complicaciones.
- Variante DSE-TBS como estrategia para mejorar la eficacia y la seguridad.
- En comparación a la DSE convencional demostró menores eventos adversos, mayor velocidad de disección con menor tiempo de procedimiento y mayor tasa de resección en bloque.

### Introducción

La disección submucosa endoscópica (DSE) es una técnica endoscópica avanzada para el tratamiento de lesiones preneoplásicas o neoplásicas tempranas, independientemente de su tamaño y localización. Es un procedimiento complejo, que requiere de la adquisición de habilidades técnicas, con curvas de aprendizajes extensas.<sup>1</sup>

Numerosos estudios señalan que la DSE convencional se asocia a procedimientos de larga duración con un riesgo elevado de complicaciones, como el sangrado y la perforación.<sup>1,2</sup> La presencia de fibrosis, sumada a la orientación de la lesión al endoscopio y los movimientos respiratorios dificultan las maniobras necesarias para lograr la resección completa, prolongando el tiempo del procedimiento y aumentando el riesgo de eventos no deseados.<sup>3</sup>

Se han reportados distintas alternativas para superar estas dificultades, como los métodos de tracción interna (*clips*, bandas elásticas) o externa (pinzas, hilo dental), endoscopios con doble canal de trabajo y hasta métodos asistidos por robot. Sin embargo, estas variantes necesitan de dispositivos o equipos adicionales, que pueden resultar en un costo y un inconveniente adicional para el operador.<sup>4</sup> Con el fin de evitar estas dificultades, se ha descrito una alternativa a la DSE convencional, inicialmente en lesiones gástricas y luego extendida a colon y otros sectores del tracto digestivo: la creación de un bolsillo submucoso (DSE-TBS), que consiste en realizar una incisión mucosa mínima, para entrar en el plano submucoso con el endoscopio, continuando la disección de este plano por debajo de la lesión a modo de bolsillo. Una vez finaliza-

do, se amplía en forma lateral y se completa la disección periférica de la circunferencia. Esta alternativa se ha asociado a un menor riesgo de complicaciones y tiempo de procedimiento.<sup>3,5,6</sup> Además, distintos expertos postulan que requiere curvas de aprendizajes menos dificultosas en comparación con la técnica convencional. Si bien se ha desarrollado en Oriente, aún no cuenta con estudios prospectivos de calidad en Latinoamérica.<sup>6</sup>

Presentamos a continuación dos casos, donde se utiliza esta técnica para la resección de lesiones gastrointestinales.

### Caso 1

Mujer de 58 años, derivada para tratamiento de una lesión plano-elevada con centro deprimido ubicada en la cara posterior del antro gástrico, con biopsias que informaban adenoma con displasia de alto grado. Se evaluó la lesión con gastroscopio (Olympus EVIS EXERA® 180H) utilizando luz blanca y, posteriormente, cromoendoscopia digital con NBI® (*narrow band imaging*). Se objetivó una lesión de 30mm, con cicatriz central asociada a biopsia previa. Por cromoendoscopia digital, se evidenció el límite de demarcación de la lesión con patrón vascular y de superficie irregular, lo cual sugería una alta probabilidad de un cáncer gástrico temprano. Se realizó ultrasonografía endoscópica radial con minisonda de 12MHz (Olympus®) descartando invasión de la submucosa. Dadas las características de la lesión y la clasificación de Gotoda, se decidió realizarle una resección en bloque mediante la DSE-TBS. Se le realizó una limpieza gástrica con n-acetilcisteína y simeticona, insuflación con CO<sub>2</sub>, con administración endovenosa de hioscina para disminuir el peristaltismo gástrico. Se utilizó fuente electroquirúrgica ERBE® VIO 300 (Tabla 1). Se realizó la marcación de la lesión 3 mm por fuera, utilizando un *knife* (*Flush knife* BTS®, FUJI Film®) y un capuchón punta cónica (ST Hood Fuji Film®). Se efectuó una incisión en el lado proximal (oral) a modo de ojal, previa elevación con solución coloidal (Voluven®) e índigo carmín. Se accedió al plano submucoso, continuando la disección

**Tabla 1.** Fuente electroquirúrgica

Etapa de la DSE	Fuente electroquirúrgica
Marcación	Soft coag, E4, 60-100 W
Incisión "ojal"	ENDOCUT I, E2-4, D1-3, I1-3
Disección submucosa	Coagulación forzada, Swit coag, Dry Cut, E2-3, 35-100W
Hemostasia (pinza hemostática)	Soft coag, E5, 60-100 W

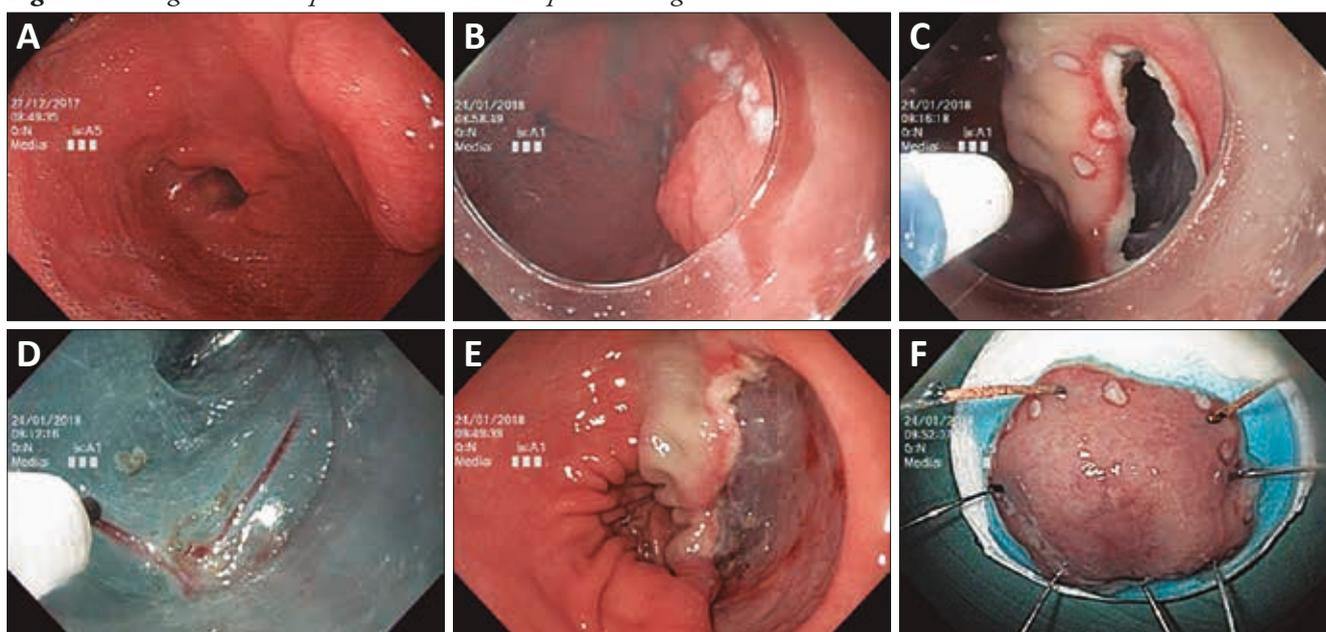
por debajo de la lesión a modo de bolsillo (Tabla 1). Se coagularon pequeños vasos con la punta del *knife* y los de mayor calibre con la pinza hemostática (Coagrasper, Olympus®) y coagulación suave. Se continuó el bolsillo hasta observar, desde la luz gástrica, la coloración azulada en el lado distal de la lesión. Una vez completado, se disecaron los bordes laterales utilizando un chuchillo de punta aislada (IT-knife Olympys®) (ver Figura 1, Video 1). La lesión fue recuperada. No se observaron signos de injuria muscular profunda. El tiempo total del procedimiento fue de 47 minutos. La paciente inició la

alimentación oral a las 24h del procedimiento con buena tolerancia y fue dada de alta a las 48h, bajo tratamiento con inhibidor de la bomba de protones.

El estudio histopatológico informó una lesión de 30 x 28 x 6 mm en la que se evidenció un adenoma con displasia epitelial de alto grado y metaplasia intestinal completa focal, con márgenes de resección libres de displasia.

Se realizaron controles endoscópicos a los 3 y 6 meses, evaluando cicatriz con luz blanca y cromoendoscopia digital, sin evidenciar lesión y con biopsias de la cicatriz sin recurrencia microscópica.

**Figura 1.** Imágenes endoscópicas de la DSE-TBS para lesión gástrica



A) Evaluación con luz blanca. B) Marcación de la lesión. C) Incisión proximal, a modo de ojal, para ingresar al bolsillo submucoso. D) Coagulación de vasos de pequeño calibre con punta del *knife*, dentro del bolsillo submucoso. E) Lecho de resección. F) Extendido de la pieza resecada.

### Video 1. Caso de la DSE-TBS gástrica

[https://www.youtube.com/watch?v=YVn7A9zN1ls&ab\\_channel=ActaSage](https://www.youtube.com/watch?v=YVn7A9zN1ls&ab_channel=ActaSage)

### Caso 2

Paciente femenina de 62 años. Se le realiza una video-colonoscopia por un dolor abdominal. Se observa, en el recto medio, una lesión de crecimiento lateral no granular, pseudodeprimida, de 30 mm de diámetro. Fue evaluada bajo visión con luz blanca, cromoendoscopia vital con índigo carmín y digital con i-Scan® (PENTAX®), clasificándose como Kudo IIIs (a nivel del centro de la lesión) y con patrón vascular y de superficie irregular. Dado que presentaba signos sugestivos de invasión submucosa superficial, se decidió realizarle la resección en bloque, mediante la DSE-TBS. Se utilizó una pre-

paración colónica con polietilenglicol, un gastroscopio (PENTAX® Serie EG29-i10) e insuflación con CO<sub>2</sub>. Se utilizó una fuente electroquirúrgica ERBE® VIO 300 (Tabla 1). Se realizó la marcación por fuera de la lesión con *knife* (Flush knife BTS, FUJI Film®), elevación con solución coloide (Voluven®) e índigo camín y un ojal en el sector distal (anal). Con la ayuda de un capuchón de punta cónica (ST Hood FUJI Film®), se ingresó al plano submucoso y se comenzó la dissección en forma de bolsillo, hacia el sector proximal (cecal) de la lesión. Se coagularon vasos utilizando la técnica de coagulación suave con la punta del *knife* en aquellos vasos de peque-

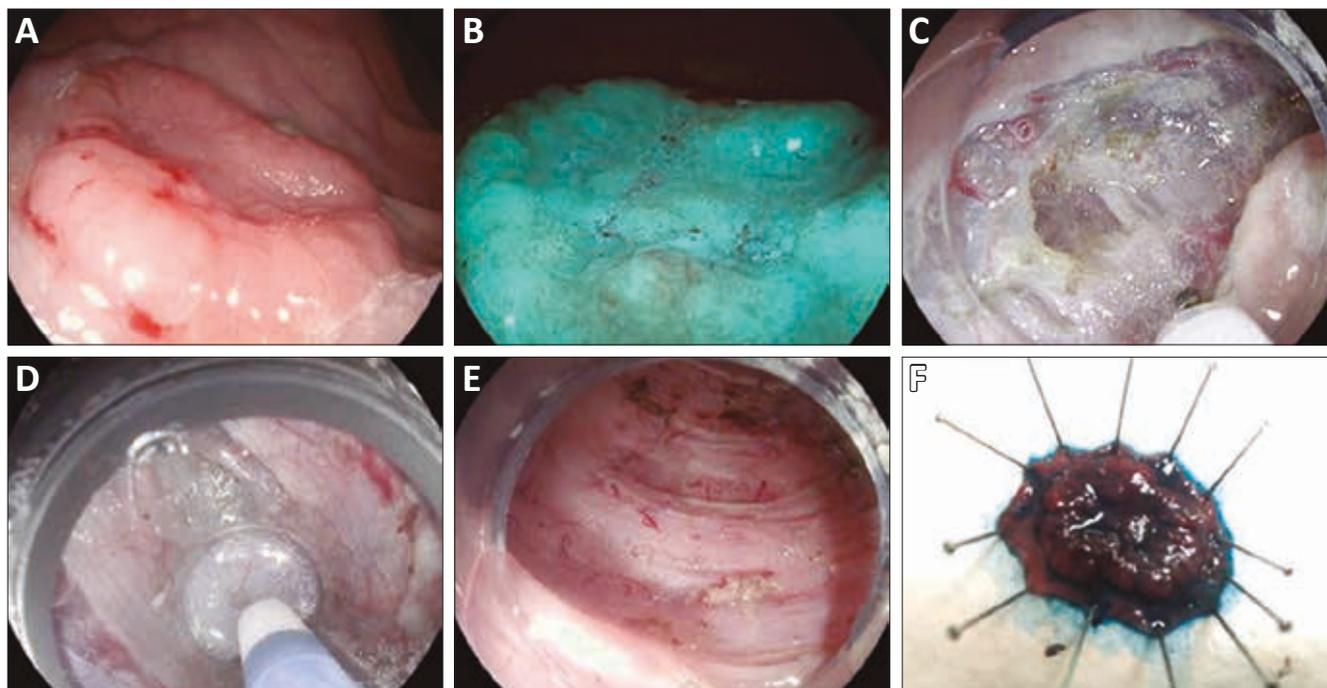
ño calibre y con pinza hemostática los de mayor tamaño. Una vez completado el bolsillo, al evidenciar el color azulado desde la luz rectal sobre su sector proximal, se realizó la disección lateral, con capuchón blando, completando la resección en bloque de la lesión. El tiempo de disección fue de 104 minutos (ver Figura 2, Video 2). La paciente permaneció en observación y presentó, a las 24 horas del procedimiento, un sangrado tardío que fue

controlado exitosamente por vía endoscópica con la colocación de un *clip*.

El análisis histológico informó una lesión serrada sesil (42 mm x 28 mm x 4 mm) con focos de displasia epitelial de alto grado, con bordes en profundidad y laterales libres de lesión.

Se le realizó un control endoscópico a los 3 meses, sin signos macroscópicos ni microscópicos de recurrencia.

**Figura 2.** Imágenes endoscópicas de la DSE-TBS del recto



A) Evaluación con luz blanca. B) Evaluación con cromoendoscopia digital. C) Incisión proximal, a modo de ojal, para ingresar al bolsillo submucoso. D) Disección del bolsillo submucoso. E) Lecho de resección. F) Extendido de la pieza resecada.

**Video 2.** Caso de la DSE-TBS en el recto

[https://www.youtube.com/watch?v=5Whca\\_NaXOE&feature=youtu.be](https://www.youtube.com/watch?v=5Whca_NaXOE&feature=youtu.be)

**Discusión**

La técnica de creación del bolsillo submucoso surge como una alternativa a la disección convencional, mostrando ser eficaz y segura para todo el tracto gastrointestinal. Yamamoto y colaboradores describen este procedimiento a partir de la modificación de la técnica del túnel submucoso, la cual priorizaba la disección submucosa sobre la incisión de la mucosa.<sup>7,8</sup>

Esta variante presenta varias ventajas en comparación con la DSE convencional: permite mantener una capa submucosa amplia con una mínima incisión en la mucosa, lo que evita la fuga de la solución inyectada y proporciona un mejor plano de disección. También, facilita la

tracción tisular, lo que resulta en una disección submucosa rápida y la visualización estable de la muscular, incluso ante la presencia de fibrosis severa. Cuando el endoscopio se introduce en el bolsillo creado, alivia los problemas asociados con el movimiento respiratorio, de los latidos cardíacos o del peristaltismo al sincronizar el endoscopio en el bolsillo, mientras se mantiene una buena maniobrabilidad. La DSE con la creación del bolsillo submucoso facilita el reconocimiento de la muscular propia ajustando su ángulo de aproximación, lo que resulta en una línea de disección segura y apropiada, justo por encima de la muscular propia. Esto minimiza el daño tisular debido a la termocoagulación en la muestra resecada. Estos facto-

res facilitan la resección de una capa submucosa gruesa con un menor trauma tisular, asegurando una evaluación patológica precisa.<sup>3, 7, 9, 10</sup>

Los estudios en distintos órganos (esófago, estómago, duodeno y colon) mostraron buenos resultados, con menor tiempo de procedimiento, mayor tasa de resección R0 y ventajas en el tratamiento de la fibrosis.

En el primer caso, se realizó la resección de una lesión plano-elevada con centro deprimido, ubicada en la cara posterior del antro gástrico, con un tamaño de 30 mm. Se logró la resección en bloque en un tiempo estimado de 47 minutos y sin complicaciones. La evaluación histológica demostró márgenes laterales y en profundidad libres de lesión. Se calculó el área de la muestra resecada con la siguiente fórmula: eje mayor (mm)/2 x eje menor (mm)/2 x 3,14. El tiempo de disección fue definido con el tiempo entre la incisión inicial de la mucosa y la finalización de la resección. Se calculó la velocidad de disección con la siguiente fórmula: el área de la muestra (mm<sup>2</sup>)/ tiempo de disección (minutos).<sup>9</sup> En este caso, la superficie resecada fue de 659,4 mm<sup>2</sup>, con una velocidad de disección de 14,02 mm<sup>2</sup>/ minuto; con controles endoscópicos posteriores libres de lesión.

Zhang y colaboradores compararon la DSE convencional con la DSE-TBS para lesiones grandes de la curvatura menor gástrica, en un total de 87 procedimientos. La DSE-TBS evidenció mayores tasas de velocidad de disección (8,0 mm<sup>2</sup>/ min vs. 7,8 mm<sup>2</sup>/min,  $p < 0,01$ ), de resección en bloque (100% vs. 87,3%,  $p = 0,035$ ) y de resección curativa (100% vs. 85,5%,  $p = 0,024$ ) en comparación con el grupo DSE convencional. No se produjo perforación o lesión muscular en el grupo DSE-TBS y su tasa de hemorragia intraprocedimiento fue menor (59,4% vs. 100%,  $p < 0,01$ ).<sup>11</sup>

La DSE colorrectal se considera más difícil que la gástrica. Esto se relaciona, por un lado, a la presencia de una pared colorrectal más delgada que el estómago y, por otro lado, a la dificultad de maniobrar el endoscopio debido a la presencia de pliegues, angulaciones fisiológicas, peristaltismo y movimientos respiratorios. Es importante aclarar que el recto es un segmento fijo, sin haustras y angulación, lo que permite mantener más estable el endoscopio.

En el segundo caso que presentamos, se logró realizar una resección R0 sobre una lesión rectal de crecimiento lateral, con un componente deprimido asociado, con éxito técnico. Se presentó un sangrado posterior que fue resuelto satisfactoriamente. El estudio histopatológico evidenció márgenes de resección libres de lesión. El área resecada fue de 913,16 mm<sup>2</sup> y se logró realizar el procedimiento en un tiempo de 104 minutos con una velocidad de disección de 8,87 mm<sup>2</sup>/minuto.

Diferentes estudios han evaluado los resultados de la variante de DSE-TBS frente a la técnica convencional, con resultados favorables. Yamamoto y colaboradores compararon la técnica convencional con el método de creación de bolsillo, en un total de 126 lesiones de crecimiento granular no homogéneas (LST-NG). En 73 realizaron DSE-TBS y en 53 DSE con técnica convencional. Mostraron una mayor tasa de resección en bloque (100% DSE-TBS vs. 92% DSE convencional,  $p = 0,03$ ) y una velocidad de disección más rápida para el grupo de DSE-TBS (mediana de 9 [13-24] vs. 14 [10-22] mm<sup>2</sup>/ min,  $p = 0,03$ ).<sup>12</sup> Yamashina y colaboradores realizaron una revisión retrospectiva de 90 grandes tumores colorrectales sésiles en 89 pacientes sometidos a la DSE. Las tasas de resección en bloque y resección R0 fueron similares, pero con la DSE-TBS aumentó la tasa de márgenes verticales negativos de forma considerable. El tiempo de disección fue significativamente más corto y la velocidad de disección fue más rápida en el grupo de la DSE-TBS. No hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos (perforación intraprocedimiento y hemorragia tardía).<sup>13</sup> Un estudio retrospectivo evaluó la seguridad y efectividad de la DSE-TBS en lesiones colorrectales, comparando 47 pacientes que se trataron con la DSE-TBS, con 49 tratados con técnica convencional: se evidenciaron tasas de resección en bloque más altas (100% vs. 84%  $p = 0,015$ ) y resección endoscópica curativa (100% vs. 84%  $p = 0,0030$ ) en el grupo tratado con la DSE-TBS. No hubo diferencias significativas en las tasas de efectos adversos. Sin embargo, el grupo de la DSE-TBS tuvo menor incidencia de perforación.<sup>14</sup>

Recientemente, Pei Q y colaboradores publicaron un metaanálisis con un total de 1481 pacientes, demostrando que la DSE-TBS logra una tasa de resección R0 más alta (93,5% vs. 78,1%; *odds ratio* [OR] 3,4; intervalo de confianza [IC] 95% [1,3-8,9];  $I^2 = 58\%$ ), una mayor tasa de resección en bloque (99,8% vs. 92,8%; OR 9,9; IC 95% [2,7-36,2];  $I^2 = 0$ ), con un menor tiempo de procedimiento, una velocidad de disección más rápida y una tasa global de eventos adversos más baja (4,4% vs 6,6%; OR 0,6; IC 95% [0,3-1,0];  $I^2 = 0$ ), en comparación con la DSE convencional.<sup>15</sup>

Por lo tanto, la evidencia disponible señala que la DSE-TBS permite mejorar la calidad de la DSE al aumentar la tasa de resección en bloque, mejorar la velocidad de disección (sin aumentar la incidencia de los efectos adversos) y facilitar la superación de las dificultades asociadas.

En ambos casos, se logró una resección completa de las lesiones, con tiempos cortos de procedimiento y sin complicaciones mayores.

## Conclusión

La DSE-TBS es una alternativa eficaz y segura, que disminuye el riesgo de complicaciones y de complejidad técnica para lesiones gastrointestinales. Existen pocas publicaciones al respecto en centros de Latinoamérica, en general, y en Argentina, en particular. La correcta selección de las lesiones, basada en una semiología endoscópica correcta, y el entrenamiento continuo en estas técnicas avanzadas son de gran importancia para poder brindar tratamiento endoscópico curativo en este tipo de lesiones. Futuros estudios serán necesarios para determinar si esta estrategia será considerada como la variante de primera línea para el abordaje endoscópico de lesiones de gran tamaño.

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

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

**Consentimiento para la publicación.** Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

**Propiedad intelectual.** Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

## 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:** Yantorno M, Correa GJ, Esteves S y col. Dissección endoscópica con técnica de bolsillo submucoso. ¿Puede reemplazar a la dissección convencional? Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(3):327-32. <https://doi.org/10.52787/ujns2488>

## Referencias

1. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, *et al.* Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. Dig Endosc. 2020;32(2):219-39.
2. Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJ. Endoscopic Submucosal Dissection: Indications and Application in Western Endoscopy Practice. Gastroenterology. 2018;154(7):1887-900.e5.
3. Miura Y, Hayashi Y, Lefor AK, Osawa H, Yamamoto H. The pocket-creation method of ESD for gastric neoplasms. Gastrointest Endosc. 2016;83(2):457-8.
4. Kume K. Endoscopic therapy for early gastric cancer: standard techniques and recent advances in ESD. World J Gastroenterol. 2014;20(21):6425-32.
5. Takezawa T, Hayashi Y, Shinozaki S, Sagara Y, Okada M, Kobayashi Y, *et al.* The pocket-creation method facilitates colonic endoscopic submucosal dissection (with video). Gastrointest Endosc. 2019;89(5):1045-53.
6. Yamamoto H. Endoscopic Submucosal Dissection of Early Cancers and Large Flat Adenomas. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(7):S74-6.
7. Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, Sasaki A, Nakazawa K, Miyata T, *et al.* Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood. Endoscopy. 2003;35(8):690-4.
8. Yamamoto H, Miura Y, Shinozaki S, Hayashi Y, Sakamoto H, Lefor AK. Reply to Tan *et al.* Endoscopy. 2017;49(4):401.
9. Takezawa T, Hayashi Y, Shinozaki S, Sagara Y, Okada M, Kobayashi Y, *et al.* The pocket-creation method facilitates colonic endoscopic submucosal dissection (with video). Gastrointest Endosc. 2019;89(5):1045-53.
10. Castillo Bustamante FA, Makoto Sakai C, Horneaux de Moura EG, Sakai P. Técnica de dissección endoscópica de "bolsillo submucoso" modificada. Experiencia en porcinos. Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(2):106-9.
11. Zhang X, Shi D, Yu Z, Li R, Chen W, Bai F, *et al.* A multicenter retrospective study of endoscopic submucosal tunnel dissection for large lesser gastric curvature superficial neoplasms. Surg Endosc. 2019;33(6):1910-9.
12. Sakamoto H, Hayashi Y, Miura Y, Shinozaki S, Takahashi H, Fukuda H, *et al.* Pocket-creation method facilitates endoscopic submucosal dissection of colorectal laterally spreading tumors, non-granular type. Endosc Int Open. 2017;5(2):E123-9.
13. Yamashina T, Nemoto D, Hayashi Y, Fukuda H, Okada M, Takezawa T, *et al.* Prospective randomized trial comparing the pocket-creation method and conventional method of colorectal endoscopic submucosal dissection. Gastrointest Endosc. 2020;92(2):368-79.
14. Kanamori A, Nakano M, Kondo M, Tanaka T, Abe K, Suzuki T, *et al.* Clinical effectiveness of the pocket-creation method for colorectal endoscopic submucosal dissection. Endosc Int Open. 2017;5(12):E1299-305.
15. Pei Q, Qiao H, Zhang M, Wang G, Feng H, Pan J, *et al.* Pocket-creation method versus conventional method of endoscopic submucosal dissection for superficial colorectal neoplasms: a meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2021;93(5):1038-46.e4.

# Hepaticogastrostomía guiada por ecoendoscopia en pacientes con estenosis biliares malignas proximales. Serie de casos

Diego Miconi  · Leandro N Manzotti  · Rafael López Fagalde  · Gonzalo Ramacciotti   
Leandro Amieva  · Arturo Barbero  · Martín Dolan  · Nicolás Ruiz  · Victoria Sayanes   
Diego Naiderman  · Gastón Jury 

Centro de Estudios Digestivos. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2021;51(3):333-340

Recibido: 02/11/2020 / Aceptado: 30/08/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/fngp3001>

## Resumen

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es el método de elección en el drenaje de la obstrucción biliar tanto benigna como maligna. Ante el fracaso o imposibilidad de este procedimiento, las opciones para drenar el árbol biliar se limitan al drenaje percutáneo, la derivación biliar quirúrgica o el drenaje de la vía biliar guiado por ecoendoscopia. El drenaje biliar ecoendoscópico es una alternativa eficaz ante el fracaso de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, y en los últimos años ha ido tomando un lugar cada vez más importante por ser menos invasivo y presentar menor tasa de complicaciones. Nuestro objetivo es comunicar una serie de casos de pacientes con estenosis biliares malignas proximales tratados mediante una hepático-gastrostomía guiada por ecoendoscopia, como tratamiento paliativo.

**Palabras claves.** Drenaje biliar ecoguiado, ecoendoscopia, endosonografía, hepático-gastrostomía, CPRE, colangitis, estenosis biliar, colangiocarcinoma.

## Endoscopic Ultrasound-Guided Hepaticogastrostomy in Patients with Proximal Malignant Biliary Stenosis. A Case Series

### Summary

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is the method of choice for draining both benign and malignant biliary obstruction. Given the failure or impossibility of this procedure, the options for draining the biliary tree are limited to percutaneous drainage, surgical biliary diversion, or endoscopic ultrasound-guided bile duct drainage. Echo-endoscopic biliary drainage is an effective alternative to endoscopic retrograde cholangiopancreatography failure and in recent years, it has been taking an increasingly important place because it is less invasive and has a lower rate of complications. Our aim is to report a series of cases of patients with proximal malignant biliary strictures, treated by means of an endoscopic ultrasound-guided liver-gastrostomy, as palliative treatment.

**Keywords.** Ultrasound-Guided Biliary Drainage, Echo-endoscopy, Endosonography, Hepatic-Gastrostomy, ERCP, Cholangitis, Biliary Stricture, Cholangiocarcinoma.

### Abreviaturas

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.  
DBP: Drenaje biliar percutáneo.

**Correspondencia:** Diego Miconi  
Correo electrónico: [diegomiconi@gmail.com](mailto:diegomiconi@gmail.com)

DB-EE: Drenaje biliar guiado por ecoendoscopia.

CED: Centro de Estudios Digestivos.

TC: Tomografía computada.

C-RNM: Colangiografía resonancia magnética.

VB: Vía biliar.

PAE: Prótesis metálica autoexpandible.

HG-EE: Hepaticogastrostomía guiada por ecoendoscopia.

VBIH: Vía biliar intrahepática.

VEDA: Videoendoscopia digestiva alta.

## Introducción

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es el método de elección en el drenaje de la obstrucción biliar benigna y maligna, con una tasa de éxito del 90-97% y un riesgo de complicaciones menor al 10%.<sup>1</sup>

Ante el fracaso de la CPRE, reportado en el 10%, debido a la obstrucción duodenal, patología ampular, periampular, alteraciones anatómicas, litiasis gigante, etc.,<sup>2</sup> el drenaje biliar percutáneo (DBP) es el procedimiento de rescate tradicional. Sin embargo, presenta significativa morbilidad, con efectos adversos que varían hasta el 33% según las series (colangitis, abscesos, hemorragia, fuga de bilis, neumotórax, desplazamiento del catéter, peritonitis y alteraciones de la calidad de vida).<sup>3,4</sup> Desde hace más de una década, desde el primer informe de Giovannini *et al.* en el 2001 de drenaje biliar guiado por ecoendoscopia (DB-EE), este procedimiento ha surgido como una alternativa al DBP ante el fracaso de la CPRE, con tasas de éxito técnico y clínico similares, pero con menor tasa de complicaciones y de reintervenciones.<sup>5,6</sup>

Existen diferentes técnicas de drenaje de la vía biliar mediante ecoendoscopia que utilizan diferentes rutas de acceso, ya sea por vía transduodenal o transgástrica.<sup>7,8</sup>

Si bien es un procedimiento de suma utilidad en escenarios complejos, no está exento de complicaciones, entre ellas: neumoperitoneo, peritonitis biliar, migración de la prótesis, hemorragia y sepsis.

## Objetivos

Comunicar la primera serie de casos en nuestro país de pacientes con estenosis biliares proximales malignas tratados con hepático-gastrostomía guiada con ecoendoscopia como tratamiento paliativo.

## Material y métodos

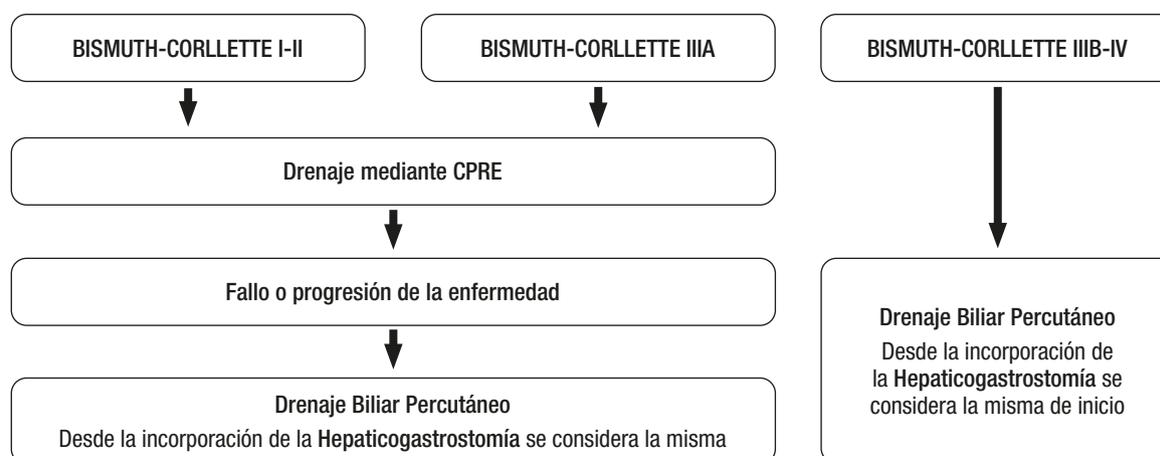
Se realizó un estudio descriptivo y observacional basado en los reportes endoscópicos y las evoluciones de historias clínicas del centro ambulatorio de endoscopia Centro de Estudios Digestivos (CED), de Mar del Plata.

Se incluyó a pacientes con estenosis biliares malignas proximales no factibles de ser tratadas por CPRE, que consultaron al CED de Mar del Plata desde septiembre de 2019 a julio de 2020, a los cuales se les propuso realizar la derivación biliodigestiva guiada por ecoendoscopia, explicando riesgos y beneficios del procedimiento, así como otras alternativas, incluyendo la derivación biliar percutánea y la opción quirúrgica, según el algoritmo utilizado en nuestro servicio (ver algoritmo en Figura 1).

A todos los pacientes se les solicitó la firma de un consentimiento informado antes de la realización del procedimiento.

Las ecoendoscopías terapéuticas se hicieron con equi-

Figura 1. Algoritmo



po Pentax lineal (EG-3870UTK) con canal de trabajo de 3.8 mm, con torre Hitachi Hi Vision Avius, y fueron realizadas por médicos especialistas en gastroenterología pertenecientes al staff del CED, bajo sedación anestésica administrada y monitoreada por un médico anestesiólogo. Las punciones de la vía biliar fueron realizadas con agujas de 19G.

Se definió como éxito técnico el posicionamiento de la prótesis proximal a la estenosis con adecuada salida de bilis y material de contraste, y éxito clínico al descenso de al menos el 50% de los valores iniciales de la bilirrubina a la semana del procedimiento.

Se definió como complicación temprana aquella ocurrida dentro de las 24 h del procedimiento (obstrucción, migración, perforación, sangrado e infección); y complicación tardía, a la ocurrida luego de las 24 h de su realización.

### Caso 1

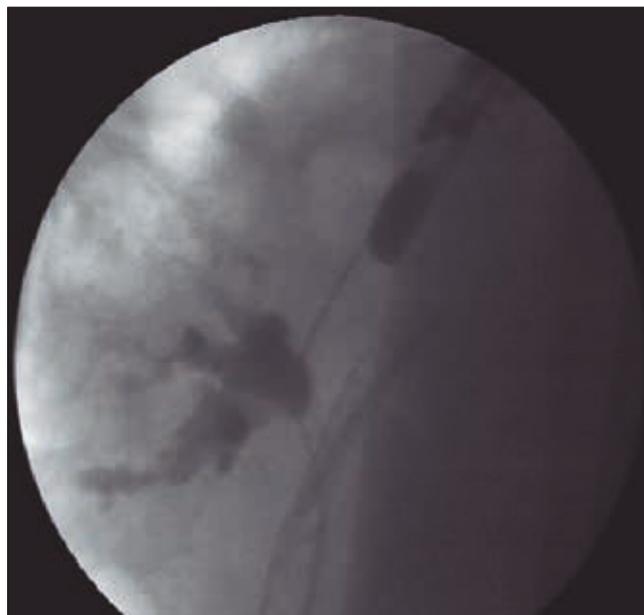
Paciente masculino de 84 años que consultó por síndrome coledociano y prurito de 2 semanas de evolución, sin otra sintomatología. La tomografía computada (TC) de abdomen presentaba dilatación de la vía biliar intrahepática y una imagen compatible con un colangiocarcinoma hiliar. En la colangiorresonancia (C-RNM) se evidenció stop de la vía biliar a nivel del hepático común, tumor de Klatskin (Bismuth I). Se realizó CPRE con cepillado de la vía biliar (VB), que fue positivo para adenocarcinoma, y se colocó prótesis metálica auto expansible (PAE) descubierta hacia el conducto hepático derecho, con buen drenaje y con mejoría del prurito. A los 3 meses, tras presentar reiterados episodios de colangitis, requirió la colocación de *stent* plástico de 7 fr dentro de la PAE. En los siguientes 6 meses por nuevos cuadros compatibles con colangitis requirió dos nuevas CPRE para recambio de *stent* plásticos intra *stent*. Por persistir con cuadro de colangitis aun bajo tratamiento con antibiótico y marcada dilatación de la vía biliar intrahepática izquierda, demostrada por ecografía, sin poder resolverse mediante CPRE por progresión del tumor, se decidió realizar hepaticogastrotomía guiada por ecoendoscopia (HG-EE) a fin de drenar el lóbulo hepático izquierdo.

Con el ecoendoscopio lineal posicionado a nivel de la curvatura menor gástrica, visualizando conducto biliar intrahepático de 9 mm, se punza bajo visión ecográfica con una aguja de 19G y se aspira el contenido para corroborar su correcta posición, extrayendo material purulento que se envió a cultivo (Figura 2), y luego, tras la inyección de contraste, se visualizó la VB intrahepática (VBIH) (Figura 3). Montado sobre un alambre guía de 0,035", se efectuó el trayecto fistuloso mediante cistótomo de 6 fr y

**Figura 2.** Jeringa con extracción de contenido purulento, tras punzar la vía biliar.



**Figura 3.** Imagen fluoroscópica de punción ecoendoscópica de la vía biliar.





El procedimiento fue realizado de forma exitosa, sin complicaciones inmediatas, quedando la prótesis posicionada de forma satisfactoria, con adecuado drenaje biliar hacia la cavidad gástrica. La paciente evolucionó favorablemente, siendo externada a las 24 h del procedimiento. A la semana del estudio los valores de bilirrubina habían descendido más del 50%.

A las 5 semanas, por presentar nuevo episodio de colangitis y deterioro del estado general, se constató mediante TC, PAE in situ. Consecuentemente se realizó endoscopia (VEDA), lavando la prótesis con balón, drenando abundante cantidad de barro biliar y litiasis, tras lo cual mejoró el cuadro clínico (Figura 7).

Sin nuevos episodios de colangitis, la paciente fallece tras 95 días de la HG-EE.

**Figura 7.** Imagen endoscópica en retroflexión, se observa abundante barro biliar y litiasis emergiendo por el stent tras su limpieza (reintervención).



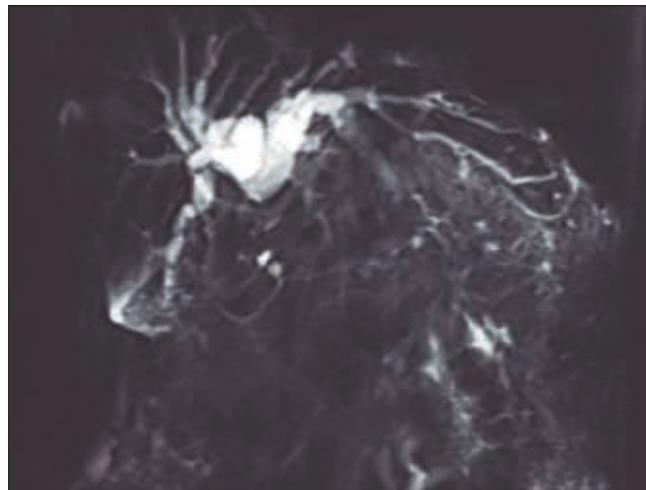
### Caso 3

Paciente masculino de 83 años, que consultó por cuadro de 2 meses de evolución con ictericia, prurito incapacitante (10/10), pérdida de peso no cuantificada y anorexia. En el laboratorio se evidenciaba colestasis y en la C-RMN presentaba marcada dilatación de la vía biliar intrahepática con obstrucción abrupta a nivel del hilio hepático (del hepático común y bifurcación) a expensas de formación mal delimitada compatible con colangiocarcinoma en primer término, e imagen en segmento V compatible con infiltración secundaria por contigüidad versus secundarismo (Figura 8).

Ante la baja posibilidad de drenar la vía biliar por CPRE y riesgo de colangitis, la presencia de una lesión tumoral hiliar irresecable, con un lóbulo hepático izquierdo hipertrofiado y la sintomatología del paciente,

se decidió realizar un drenaje biliar transgástrico guiado por ecoendoscopia (Figura 9).

**Figura 8.** Imagen de colangiorrresonancia que evidencia la estenosis hiliar.



**Figura 9.** Imagen ecoendoscópica que evidencia dilatación de la vía biliar intrahepática.

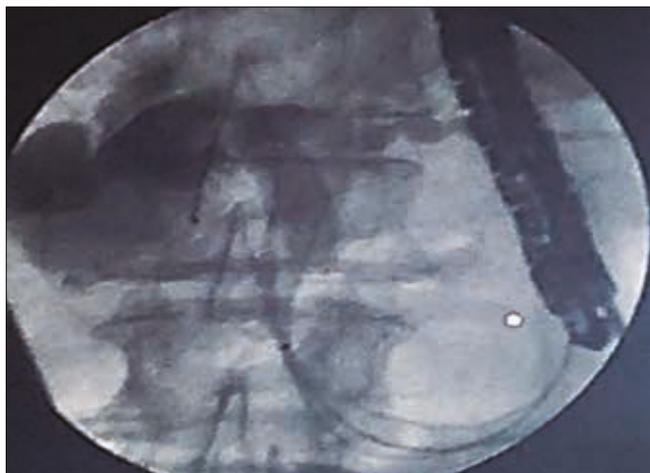


Respecto de la técnica de la HG-EE (Figura 10), fue similar a los casos previos, solo varió al momento posterior a la confección de la fístula con el cystótomo de 6 fr, al ampliarse el trayecto con un dilatador de Soehendra de 7 fr y al fijar con un clip la PAE (parcialmente cubierta de 10 x 80 mm) a la pared gástrica, a fin de disminuir el riesgo de su migración (Figuras 11 y 12).

El paciente permaneció en observación por 24 horas, sin presentar complicaciones, por lo que se decidió su egreso hospitalario. La mejoría del prurito fue prácticamente inmediata. A los 10 días del procedimiento el paciente presentaba disminución de la ictericia, mejoría en los exámenes de laboratorio (descenso del 75% de los valores de bilirrubina) y no presentaba más prurito.

Al momento de esta publicación, el paciente de encuentra con vida, anictérico, y sin prurito luego de 100 días de la HG-EE.

**Figura 10.** Imagen fluoroscópica en el momento de la liberación del stent dentro de la vía biliar.



**Figura 11.** Imagen endoscópica que evidencia extremo proximal del stent fijado con un clip a la pared gástrica.



**Figura 12.** Imagen radiológica que evidencia el stent correctamente posicionado tras su liberación.



## Discusión

El drenaje de los pacientes con obstrucción biliar maligna del hilio hepático es un desafío, debido a la dificultad de lograr el drenaje de ambos lóbulos y a la naturaleza de estas estenosis, que impide, en un elevado porcentaje, el drenaje adecuado del volumen hepático. Cuando se logra drenar al menos el 50% de este disminuyen las complicaciones, pudiendo ofrecer a los pacientes tratamiento oncológico y paliativo para mejorar la calidad de vida.

Si bien contamos con un algoritmo terapéutico para los tumores del hilio hepático, no siempre es posible seguirlo debido a la realidad de nuestro medio (inconvenientes en la logística y/o falta de disponibilidad de materiales), situación que muchas veces nos obliga a adecuar el accionar médico a la realidad de cada paciente, e impide el cumplimiento de los lineamientos ideales.

Como se ve en el algoritmo mencionado, la CPRE es el método de elección en la mayoría de estos casos. El drenaje biliar por esta vía se realiza mediante la colocación de prótesis, que pueden ser plásticas o metálicas autoexpansibles: la elección se basa en el performance status del paciente, siendo de elección las metálicas para los pacientes con mayor expectativa de vida gracias a su mayor permeabilidad. En los casos de los tumores de Klatskin Bismuth II-IV se intenta el drenaje de ambos lóbulos o del lóbulo hipertrofiado, en caso de que existiera. Si bien la CPRE es el método de elección, en ciertas ocasiones presenta un elevado número de reintervenciones por obstrucción de las prótesis y cuadros de colangitis a repetición. En los últimos 5 años, en centros de experiencia, las derivaciones biliares guiadas por ecoendoscopia se han convertido en la alternativa de elección cuando no se logra el drenaje biliar mediante CPRE, ya que presentan ventajas con respecto a las complicaciones, número de reintervenciones y días de internación versus el DBP. Estas ventajas están publicadas en el trabajo presentado por Adrien Sportes *et al.*, donde se compara la HG-EE vs. DBP con CPRE fallidas.<sup>9</sup>

La ecoendoscopia nos ofrece diferentes vías de acceso (transgástrica o transduodenal), que se elegirán basándose en la patología del paciente. En los casos de obstrucción biliar hiliar el acceso transgástrico es la vía de elección (hepaticogastrostomía). Por otro lado, la punción eco guiada del árbol biliar se realiza en tiempo real, y con la utilización de la función Doppler disminuye el riesgo lesión vascular. Además, al no ser necesaria la colocación de un drenaje externo, mejora el equilibrio electrolítico y la absorción de los nutrientes, debido al flujo natural de la bilis desde el estómago al duodeno, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

De esta forma el drenaje exitoso de la vía biliar, con la

consecuente mejoría de la hiperbilirrubinemia, del prurito incapacitante y de los cuadros de colangitis a repetición permitiría, en caso de ser necesario, el inicio del tratamiento oncológico.

Un punto no despreciable es el menor tiempo hospitalario que requieren estas intervenciones, y en estos tiempos de pandemia, tratándose generalmente de pacientes añosos, poder externar rápidamente a estos pacientes claramente podría tener ese beneficio secundario.

Con respecto a nuestra serie, se realizaron las HG-EE en tres pacientes con colangiocarcinoma irresecable, como tratamiento paliativo, con éxito técnico y clínico (ver Tabla 1).

La estancia hospitalaria fue de 24 horas, permitiendo reiniciar en forma precoz la alimentación, con notable mejoría del performance status. No hubo complicaciones tempranas. Dos pacientes presentaron complicaciones tardías y tuvieron que ser reintervenidos, con buena resolución de las mismas. En uno de ellos se realizó limpieza de la prótesis; mientras que en otro que presentó una migración de la prótesis, probablemente relacionada con la

elección de esa prótesis (totalmente cubierta) y no por el método en sí mismo, se realizó una nueva HG-EE. Ambas complicaciones fueron manejadas en forma endoscópica con una internación menor de 24 h.

Debido a que no contamos en nuestro país con las prótesis específicas para este tipo de procedimientos, la colocación de algún método de fijación, como la colocación de una prótesis plástica doble pig-tail por dentro de la PAE, o la colocación de un clip (como se hizo en el tercer caso), podrían ser de utilidad a fin de evitar la migración de las prótesis.

La buena evolución de los pacientes y la experiencia técnica obtenida nos alientan a tener presente esta técnica como primera elección ante una CPRE fallida por un tumor hiliar, como tratamiento paliativo.

Sin embargo, creemos que es fundamental la evaluación individual de cada paciente.

Si bien en este trabajo no se realizó análisis de costo/efectividad, del hecho de acortar los tiempos de internación y la disminución el número de reintervenciones se puede extrapolar que este tipo de procedimiento podría bajar significativamente los costos en salud.

**Tabla 1**

	Edad	Asa	Bismuth	N° CPRE	Stents plásticos x CPRE	PAE x CPRE	HG-EE temprana	Reintervenciones Post HG-EE	Días de sobrevida
<b>Caso 1</b>	84	III	I	6	4	1	NO	1 (PAE)	169
<b>Caso 2</b>	80	II	IIIb	7	6	1	NO	1 (limpieza)	95
<b>Caso 3</b>	83	I	II	0	0	0	SÍ	NO	> 100 (vive)

## Conclusión

Creemos que la HG-EE es un método seguro, eficaz y reproducible en nuestro medio, con beneficios conocidos sobre el DBP, que hacen que la HG-EE se convierta en la primera alternativa, ante CPRE fallidas, para los drenajes de la vía biliar en los pacientes con colangiocarcinoma hiliar no resecable, y en casos seleccionados podría ser de primera elección en este grupo de pacientes.

**Conflicto de intereses.** No hay conflicto de intereses de ninguno de los autores.

**Sostén financiero.** No hubo financiamiento externo.

**Consentimiento para la publicación.** Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

**Propiedad intelectual.** Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

## 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:** Miconi D, Manzotti LN, López Fagalde R y col. Hepaticogastrotomía guiada por ecoendoscopia en pacientes con estenosis biliares malignas proximales. Serie de casos. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(3):333-40. <https://doi.org/10.52787/fngp3001>

## Referencias

- Schöfl R. Diagnostic Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Endoscopy*. 2001;33(2):147-57.
- Ponchon T. Diagnostic Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Endoscopy*. 2000;32(3):200-8.
- Beissert M, Wittenberg G, Sandstede J, Beer M, Tschammier U, Burghardt W, Jahns R, Hahn D. Metallic stents and plastic endoprotheses in percutaneous treatment of biliary obstruction. *Z Gastroenterol*. 2002;40(7):503-10.
- Kühn JP, Busemann A, Lerch MM, Heidecke CD, Hosten N, Puls R. Percutaneous biliary drainage in patients with nondilated intrahepatic bile ducts compared with patients with dilated intrahepatic bile ducts. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(4):851-7.
- Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delpero JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy*. 2001;33(10):898-900.
- Sharaiha Reem Z, Khan M, Kamal F, Tyberg A, Tombazzi CR, Ali B, Tombazzi C, Kahaleh M. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;85:904-14.
- Artifon ELA, Marson FP, Gaidhane M, Kahaleh M, Otoch JP. Hepaticogastrotomy or choledochoduodenostomy for distal malignant biliary obstruction after failed ERCP: Is there any difference? *Endosc gastrointestinal*. 2015;81(4):950-9.
- Perez-Miranda M, De la Serna-Higuera C. EUS Access to the Biliary Tree. *Current Gastroenterology Reports*. 2013;15(10).
- Sportes A, Camus M, Greget M, *et al*. Endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrotomy versus percutaneous transhepatic drainage for malignant biliary obstruction after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a retrospective expertise-based study from two centers. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017;10:483-93.

# Resección endoscópica de hamartoma gigante de glándulas de Brunner. Reporte de un caso

Karina Yonamine<sup>1</sup> • Cecilia Curvale<sup>1</sup> • Raul Matanó<sup>2</sup> • Alejandro Hensel<sup>1</sup> • María Fernanda Yankowycz<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Gastroenterología.

<sup>3</sup> Médico de planta Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital de Alta Complejidad El Cruce. Florencio Varela, provincia de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):341-346

Recibido: 03/04/2021 / Aceptado: 02/07/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/gput6166>

## Resumen

El hamartoma o hiperplasia de glándulas de Brunner es una neoplasia benigna poco frecuente del intestino delgado, generalmente pequeña, cuyo hallazgo es incidental en una endoscopia digestiva alta o en estudios por imágenes. En el caso de que alcance un gran tamaño puede originar una hemorragia digestiva o una obstrucción intestinal. La patogénesis es desconocida. La presentación endoscópica puede ser nodular, polipoides o una proliferación glandular difusa con engrosamiento de la pared duodenal y confundirse con una neoplasia maligna. La resección endoscópica de los hamartomas de glándulas de Brunner de gran tamaño en duodeno se encuentra poco reportada en la bibliografía debido a su baja incidencia y su dificultad diagnóstica. El abordaje quirúrgico se asocia con mayor morbilidad en comparación con

el abordaje endoscópico. Se reporta el caso de una paciente de 62 años, que debutó con melena y anemia sintomática, secundarias a un pólipo gigante en bulbo duodenal. El pólipo fue resecado exitosamente por vía endoscópica, sin complicaciones, lo que permitió evitar un procedimiento quirúrgico de mayor envergadura. El examen histopatológico de la pieza completa reveló un hamartoma de glándulas de Brunner. Conclusión: la hiperplasia o hamartoma de glándulas de Brunner es una neoplasia benigna que rara vez produce síntomas. Las lesiones grandes pueden tornarse sintomáticas y son necesarias una alta sospecha clínico-endoscópica y una evaluación de la extensión antes de aplicar cualquier procedimiento terapéutico, para así evitar cirugías complejas y favorecer una resección endoscópica completa y segura.

**Palabras claves.** Glándulas de Brunner, pólipo duodenal, hamartoma, resección endoscópica.

## Endoscopic Resection of Giant Hamartoma of Brunner's Glands. A Case Report

### Summary

Brunner's gland hamartoma or hyperplasia is a rare benign neoplasm of the small intestine, usually small, that is discovered incidentally on an upper digestive endoscopy or imaging tests. When it reaches a large size, it can cause digestive bleeding or intestinal obstruction. The pathogenesis is unknown. The endoscopic presentation can be nodular, polypoid or a

**Correspondencia:** Karina Yonamine  
Correo electrónico: yonaminekarina@gmail.com

*diffuse glandular proliferation with thickening of the duodenal wall, and may be mistaken for a malignant neoplasm. Endoscopic resections of large Brunner's gland hamartomas in the duodenum is little reported in literature, due to its low incidence and diagnostic difficulty. The surgical approach is associated to greater morbidity compared to an endoscopic approach. The case of a 62-year-old patient is reported, who presented melena and symptomatic anemia, secondary to a giant polyp in the duodenal bulb. The polyp was successfully resected endoscopically without complications, which made it possible to avoid a more extensive surgical procedure. Histopathological examination of the whole specimen showed a Brunner's gland hamartoma. Conclusion: Brunner's gland hyperplasia or hamartoma is a benign neoplasm that rarely produces symptoms. Large lesions can become symptomatic and a high clinical-endoscopic suspicion and an evaluation of the extension are necessary before applying any therapeutic procedure, in order to avoid complex surgeries and favor a complete and safe endoscopic resection.*

**Keywords.** Brunner's gland; duodenal polyp; hamartoma; endoscopic resection.

### Abreviaturas

EDG: Endoscopia digestiva alta.

TC: Tomografía axial computada.

RM: Resonancia nuclear magnética.

EUS: Ecoendoscopia.

TNE: Tumor neuroendócrino.

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal.

EMR: Resección mucosa endoscópica.

ESD: Disección submucosa endoscópica.

### Introducción

Los pólipos o lesiones duodenales son hallazgos poco frecuentes en la endoscopia digestiva alta (EDG) y corresponden a menos del 1% de todos los tumores gastrointestinales.<sup>1</sup> Pueden clasificarse, según la capa de la pared que les da origen, en subepiteliales o mucosos, y el tipo de lesión orienta la posible opción terapéutica. Los métodos por imágenes como la tomografía computada (TC), la resonancia magnética (RM) o la ecoendoscopia (EUS) son útiles en el diagnóstico y la caracterización, principalmente de las lesiones subepiteliales.<sup>2</sup>

Las glándulas de Brunner son glándulas de secreción alcalina localizadas en la mucosa y la submucosa, de mayor concentración en el bulbo duodenal, aunque también pueden encontrarse en el píloro, en el resto del duodeno y en el yeyuno. Su rol en la digestión es controversial.<sup>3</sup>

La hiperplasia y el hamartoma de glándulas de Brunner son lesiones polipoides o masas poco frecuentes, de naturaleza benigna y con una incidencia estimada de menos del 0,01%. Generalmente es un hallazgo incidental de un pólipo pediculado único en una EDG, con un promedio de tamaño de 2 cm. La nomenclatura en relación con las lesiones de las glándulas de Brunner es confusa. No existen casos reportados de displasia (adenoma) o carcinoma que se asienten sobre una proliferación de glándulas de Brunner. Aunque algunos reportes describen casos raros de adenocarcinoma, la mayoría no muestra de manera inequívoca una neoplasia *de novo* dentro de estas glándulas, sino más bien el compromiso secundario por displasia o carcinoma que surge desde la superficie mucosa. Por lo tanto, se prefiere el uso del término hiperplasia de glándulas de Brunner (más que adenoma) para describir la mayoría de las lesiones proliferativas de estas glándulas, debido a que esta terminología refleja mejor la naturaleza no neoplásica de esta entidad.<sup>4,5</sup>

El acuerdo entre patólogos para la distinción entre hiperplasia de glándulas de Brunner y hamartoma es arbitrario. Si la lesión es menor de 5-10 mm de tamaño, ya sea solitaria o múltiple, se denomina *hiperplasia*. Si la lesión es mayor de 10 mm, habitualmente pediculada, se denomina *hamartoma*. El tamaño es el parámetro más útil para el manejo clínico, debido a que las lesiones grandes y solitarias son las que generalmente producen síntomas.<sup>2,4,6</sup>

Los pólipos resultantes de la hiperplasia de glándulas de Brunner son típicamente pequeños y se caracterizan por ser lobulaciones de las glándulas, las cuales se hallan incrementadas en tamaño y número. Los pólipos pediculados mayores a 2 cm compuestos por glándulas de Brunner, causantes de síntomas de obstrucción, intususcepción, melena o anemia, son detectados ocasionalmente. Algunos investigadores han elegido el término de *hamartoma* de glándulas de Brunner para enfatizar sus características inusuales, que incluyen abundante tejido fibromuscular, tejido adiposo, glándulas quísticas dilatadas y una proliferación florida de las glándulas de Brunner. El diagnóstico es sencillo en piezas de resección completa, aunque dificultoso en las biopsias endoscópicas de la superficie mucosa.<sup>5</sup>

Estas lesiones benignas son pasibles de resección endoscópica en aquellos casos sintomáticos y cuya localización y tamaño permitan adecuadamente la técnica resectiva por esta vía. Su diagnóstico diferencial, muchas veces complejo, en especial con lesiones malignas, requiere una evaluación exhaustiva por métodos de imágenes que permitan determinar su extensión y la planificación multidisciplinaria de su resección.

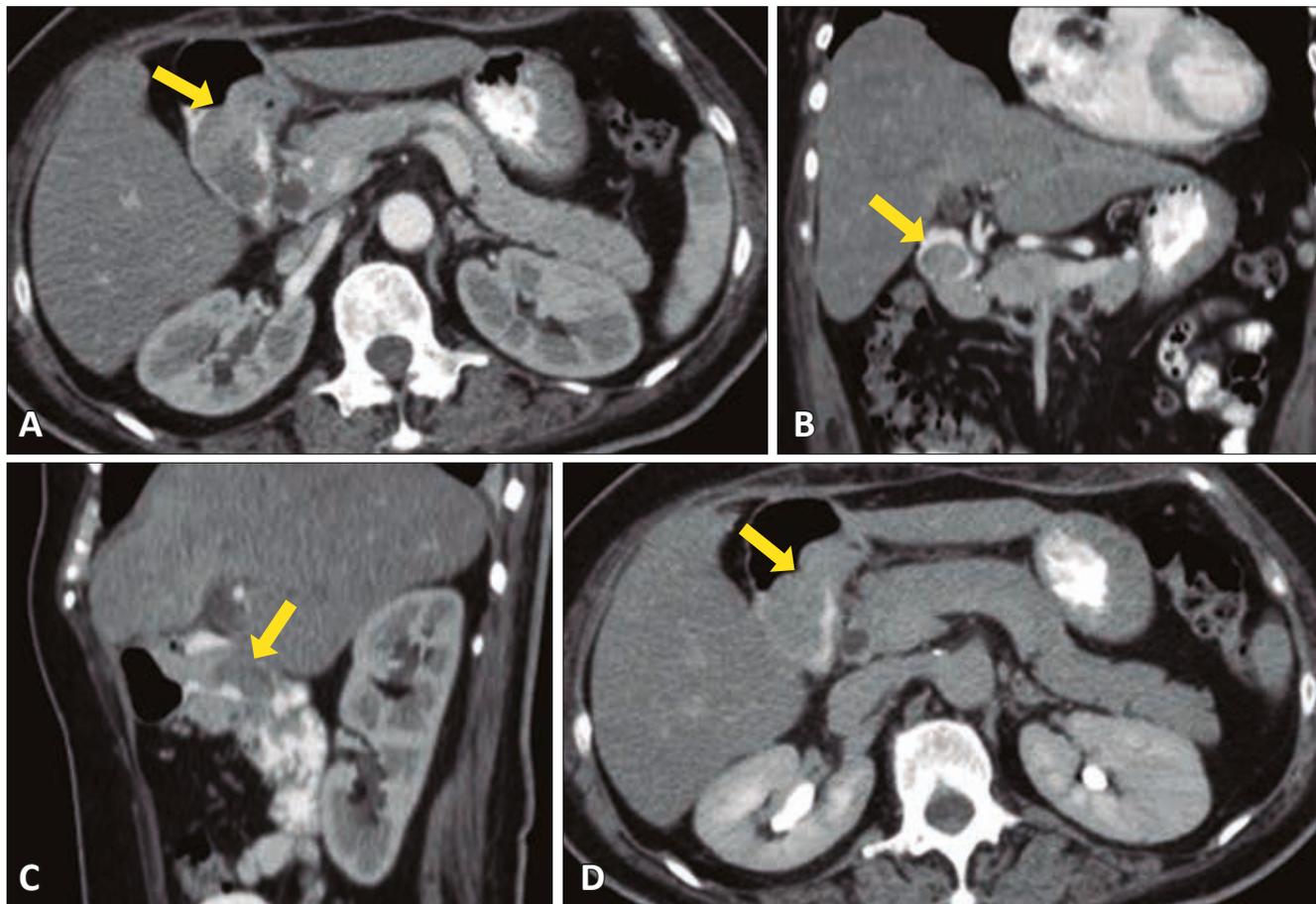
### Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 62 años, con antecedentes de aneurisma cerebral operado hace varios años, hipertensión arterial y diabetes con requerimientos de insulina. Consultó en varias oportunidades, meses previos a la internación, por saciedad precoz, distensión y dolor abdominal ocasional. En una oportunidad se le realizó EDG, en la que se evidenció una lesión polipoide en bulbo duodenal de 50 x 20 mm, cuya biopsia informó pólipo hiperplásico con cambios adenomatosos focales (displasia de bajo grado). La paciente no continuó con las visitas médicas y seis meses más tarde agregó episodios de melena y anemia sintomática, por lo que se derivó su consulta al servicio de emergencias. Ingresó con una hemoglobina de 7 g/dL. Se le realizó en la sala de emergencias una endoscopia que evidenció la lesión polipoide en el bulbo duodenal, previamente descrita, de aproximadamente 50 x 20 mm, congestiva y móvil, con restos hemáticos escasos. La paciente fue derivada al servicio de cirugía de nuestra insti-

tución para la resolución quirúrgica del cuadro. Al ingreso se constató melena franca en el tacto rectal y una hemoglobina de 9 gr/dL postransfusión de sedimento globular. Se solicitó una TC de abdomen con doble contraste, en la que se observó una lesión polipoide en bulbo duodenal, con extensión a la segunda porción y crecimiento intraluminal de 50 x 20 mm, con realce heterogéneo tras la administración de contraste endovenoso, alcanzando el equilibrio en fase tardía (Figura 1). No se encontró evidencia de extensión hacia la profundidad de la pared duodenal ni presencia de adenomegalias patológicas.

Se analizaron los diagnósticos diferenciales (Tabla 1)<sup>2</sup> y se decidió realizar un intento endoscópico de resección, ya que se encontraba en una posición accesible y sin evidencia endoscópica ni imagenológica de compromiso del espesor parietal duodenal. La base de implantación ancha del pólipo se encontró en bulbo, de aproximadamente 25 mm, hacia la pared superior y anterior, con su extremo móvil en segunda porción duodenal (Figura 2).

**Figura 1.** Tomografía computada: los hamartomas de glándulas de Brunner son predominantemente isodensos en relación con el páncreas en TAC sin contraste, e hipodensos luego de la administración de contraste yodado.



Puede visibilizarse un anillo periférico de realce durante la fase arterial y luego homogeneizarse durante la fase tardía. **A)** Corte axial, fase arterial. **B)** Corte coronal. **C)** Corte sagital. **D)** corte axial, fase tardía.

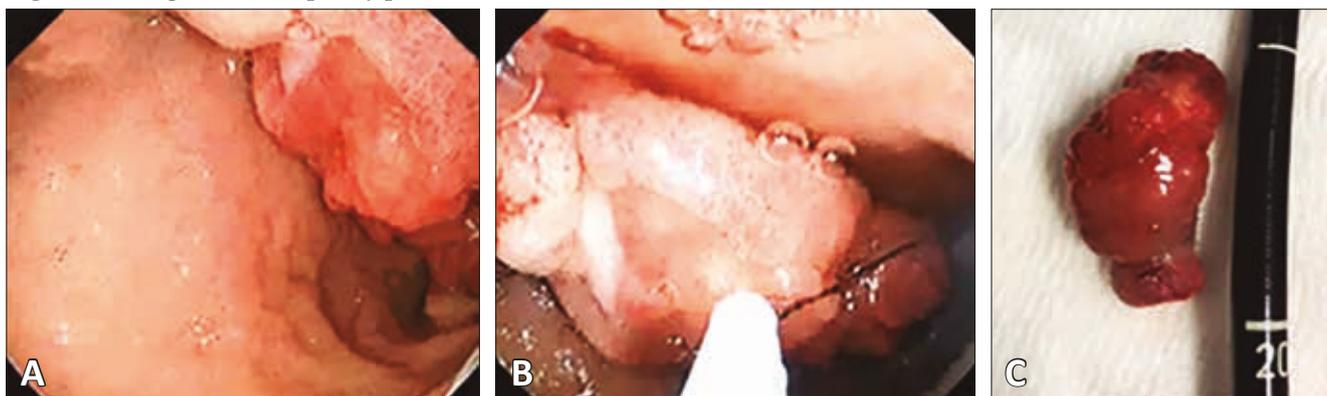
**Tabla 1.** Diagnósticos diferenciales de pólipo duodenal<sup>2</sup>

Tipo de lesión duodenal	Capa de la pared duodenal (según EUS)	Potencial maligno	Requiere resección	Pasible de resección endoscópica
Lipoma	Tercera capa (submucosa)	NO	NO	Sí
GIST	Cuarta capa (muscular propia)	Sí	Sí	Sí, en lesiones pequeñas. La mayoría es quirúrgica
TNE	Tercera capa (submucosa)	Sí	Sí	Es posible si es una lesión solitaria y pequeña
Hamartoma de glándulas de Brunner	Primera a tercera capa (mucosa y submucosa)	NO	Si se vuelven sintomáticos	Sí
Hamartoma solitario de Peutz-Jeghers	Primera capa (mucosa)	Sí	Sí	Sí
Adenoma	Primera capa (mucosa)	Sí	Sí	Sí

GIST: tumor del estroma gastrointestinal; TNE: tumor neuroendocrino.

Con el objetivo de prevenir la complicación principal, que es la hemorragia pospolipectomía, se realizó profilaxis doble mediante la inyección de adrenalina 1:10.000 en la base del pólipo, e inmediatamente posterior a la resección completa con asa diatérmica en única pieza, se

colocó un clip hemostático aproximando los márgenes. Debido al gran tamaño de la lesión, se dificultó su extracción a través del píloro, logrando su exteriorización completa mediante la utilización de una canastilla rígida extractora de cálculos.

**Figura 2.** Imágenes endoscópicas y pieza reseçada

A) Pólipo con base de implantación en bulbo duodenal. B) Extensión del pólipo hacia segunda porción duodenal. Enlazado con asa multifilamento de 25 mm. C) Pólipo reseçado de 55 x 25 mm de diámetro máximo.

No se presentaron complicaciones durante el procedimiento ni posteriormente. La paciente fue dada de alta a las 24 horas.

### Seguimiento y resultados

La paciente recuperó la hemoglobina y no repitió los episodios de sangrado luego de cuatro meses de seguimiento. Continuó totalmente asintomática. El control endoscópico demostró la presencia de una cicatriz en el sitio de resección, sin recidiva (Figura 3).

El informe de la anatomía patológica describió en la macroscopía una formación polipoide, de color pardo

**Figura 3.** Cicatriz de resección

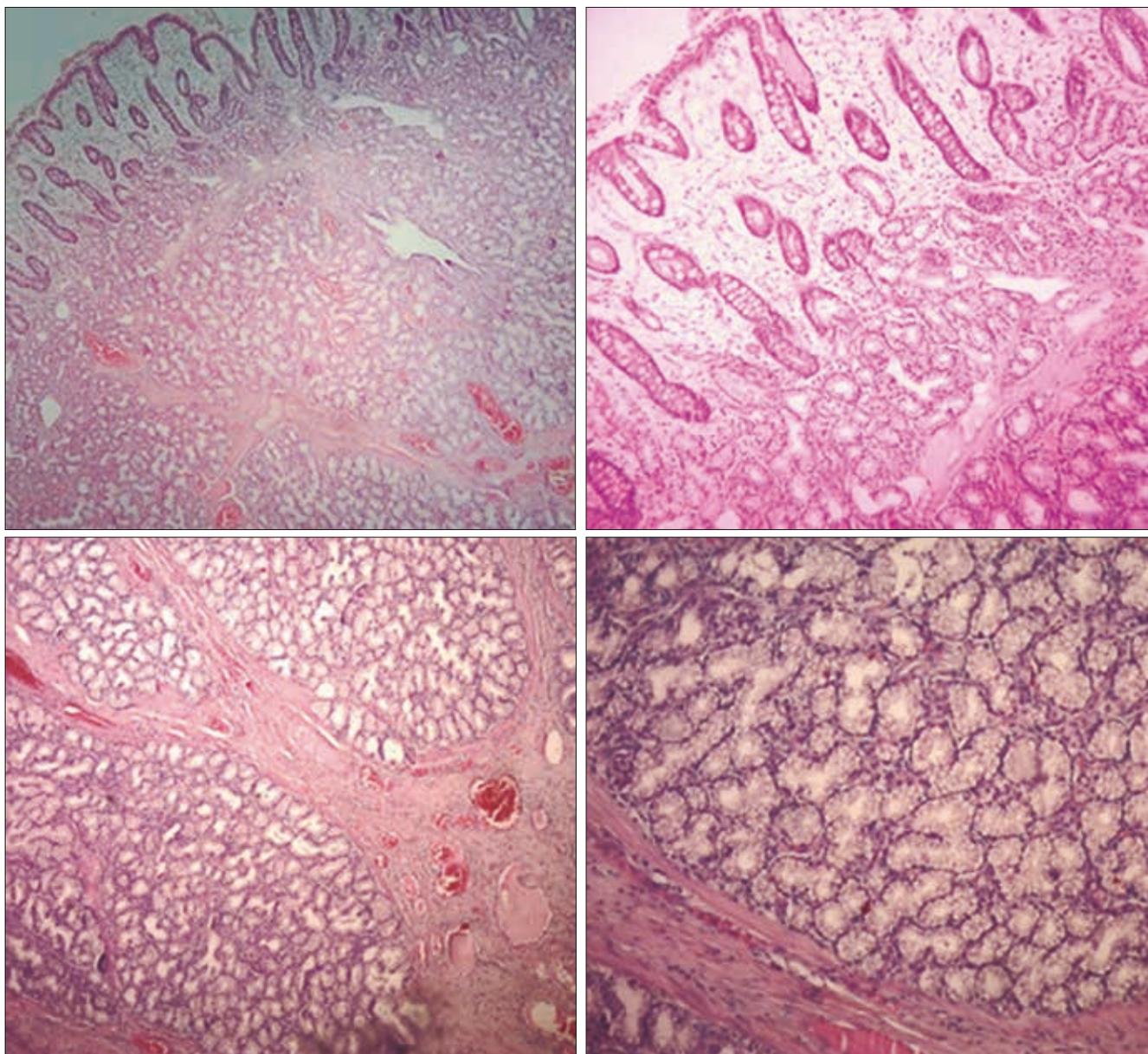
claro, de 55 x 25 x 25 mm. Al corte resultó blanquecino heterogéneo, de consistencia duro-elástica.

En la microscopía se observó una proliferación benigna compacta de células de Brunner, dispuestas en lóbulos, separados por tejido fibroconectivo y delicados haces de músculo liso. Por sectores se observaron tabiques de colágeno y un estroma mixoide laxo (Figura 4). Los hallazgos histológicos fueron vinculables a hamartoma de glándulas de Brunner.

## Discusión

El duodeno, a diferencia de otros sitios del tracto digestivo, es asiento de un grupo diverso y heterogéneo de desórdenes con diferente riesgo de transformación maligna o de presentación sintomática. La mayoría de las estructuras polipoides duodenales provienen de la capa mucosa, dando lugar a los adenomas premalignos, aunque, en ciertas ocasiones, determinadas patologías subepiteliales pueden causar protrusión de tejido dentro de

**Figura 4.** Proliferación benigna compacta de células de Brunner dispuestas en lóbulos, separados por tejido fibroconectivo y delicados haces de músculo liso. Tabiques de colágeno y estroma mixoide laxo, con ocasionales histiocitos, distorsión y dilatación glandular, quistificación focal y células epiteliales de revestimiento de aspecto reactivo. Microfocos de hemorragia, congestión vascular y algunos vasos trombosados y recanalizados. Epitelio de revestimiento intestinal con áreas de exulceración y cambios reactivos y regenerativos.



la luz intestinal, simulando pólipos mucosos. Dentro de este subgrupo se incluyen las masas subepiteliales benignas como el hamartoma de glándulas de Brunner o los lipomas. Otras lesiones subepiteliales menos frecuentes con riesgo de malignización incluyen los TNE (carcinoides, gastrinomas, paragangliomas) y los GISTs.<sup>7</sup>

Los hamartomas de glándulas de Brunner son ramificaciones acinotubulares de localización submucosa que se encuentran preferentemente entre el anillo pilórico y la ampolla de Vater. Son lesiones benignas, poco frecuentes, generalmente incidentales, pero que pueden presentarse asociadas a síntomas según su tamaño.<sup>1</sup>

Las células que constituyen las glándulas son pequeñas y contienen abundante mucina neutral y un núcleo localizado basalmente con mínima o ausencia de actividad mitótica.<sup>5</sup> El diagnóstico final de esta patología se realiza mediante la evaluación de la pieza completa, ya que se origina esencialmente en la tercera capa (submucosa), la cual no puede evidenciarse en las biopsias endoscópicas habituales.

Dado el riesgo de confusión potencial con lesiones neoplásicas en imágenes radiológicas o en el examen endoscópico, es importante considerar estas entidades dentro de los diagnósticos diferenciales, ya que implican diferentes estrategias terapéuticas. El riesgo de complicaciones mayores en la resección endoscópica duodenal se encuentra incrementado, principalmente para la hemorragia pospolipectomía o la perforación, en comparación con la resección de lesiones en otras localizaciones del tubo digestivo. Por otro lado, la opción quirúrgica se asocia con un riesgo no desestimable de mortalidad perioperatoria y morbilidad digestiva a largo plazo, debido a la disrupción de la anatomía y la fisiología normales, incluso en centros de gran volumen.<sup>7</sup>

Hoy en día, la remoción endoscópica de las lesiones duodenales es electiva y se ha instalado como una modalidad terapéutica segura si se utiliza un adecuado equipamiento endoscópico en operadores con experiencia. Las técnicas de resección de lesiones polipoides mediante utilización de asa, previa inyección o utilización de Endoloop como método preventivo de hemorragia pospolipectomía, o las técnicas de EMR (resección mucosa endoscópica) o ESD (disección submucosa endoscópica) para las lesiones planas, han sido introducidas como métodos de resección seguros para las lesiones benignas. Sin embargo, tanto la EMR como la ESD son procedimientos que requieren un endoscopista experto, no solo por la dificultad técnica en sí misma, sino también por la anatomía de la región.<sup>1,2</sup>

En conclusión, las técnicas de resección pueden ser endoscópicas, quirúrgicas o combinadas, y la decisión acerca de cuál usar depende de múltiples factores.

Este caso resultó interesante ya que un procedimien-

to mínimamente invasivo como es la endoscopia, previa planificación de su extirpación, permitió la resección de la lesión y evitó la realización de un procedimiento quirúrgico de mayor envergadura y morbilidad.

La alta sospecha clínica, la planificación terapéutica (endoscópica/quirúrgica) y un patólogo avezado son fundamentales para el diagnóstico y la buena evolución de estas patologías poco frecuentes.

**Consentimiento para la publicación.** Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

**Propiedad intelectual.** Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

#### 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:** Yonamine K, Curvale C, Matanó R y col. Resección endoscópica de hamartoma gigante de glándulas de Brunner: reporte de un caso. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(3):341-6. <https://doi.org/10.52787/gput6166>

#### Referencias

1. Sorleto M, Timmer-Stranghöner A, Wuttig H, Engelhard O, Gartung C. Brunner's Gland Adenoma - A Rare Cause of Gastrointestinal Bleeding: Case Report and Systematic Review. Case Rep Gastroenterol. 2017;11(1):1-8.
2. Gaspar JP, Stelow EB, Wang AY. Approach to the endoscopic resection of duodenal lesions. World J Gastroenterol. 2016;22(2):600-17.
3. Hur S, Han JK, Kim MA, Bae JM, Choi BI. Brunner's gland hamartoma: Computed tomographic findings with histopathologic correlation in 9 cases. J Comput Assist Tomogr. 2010;34(4):543-7.
4. Patel ND, Levy AD, Mehrotra AK, Sobin LH. Brunner's gland hyperplasia and hamartoma: Imaging features with clinicopathologic correlation. Am J Roentgenol. 2006;187(3):715-22.
5. Odze RD, Goldblum JR. Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. In: Elsevier Health Sciences. 2014:722-36.
6. Barat M, Dohan A, Dautry R, Barral M, Boudiaf M, Hoefel C, et al. Mass-forming lesions of the duodenum: A pictorial review. Diagn Interv Imaging. 2017;98(10):663-75.
7. Bourke MJ. Endoscopic resection in the duodenum: Current limitations and future directions. Endoscopy. 2013;45(2):127-32.

## Fascioliasis: una causa infrecuente de obstrucción de vía biliar. Reporte de un caso

Amada Belén Geldres Molina<sup>1</sup> · Juan Luis Romero García<sup>2</sup> · Laura Isabel García Honores<sup>2</sup> · Christian Eduardo Alcántara Figueroa<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

<sup>2</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

<sup>3</sup> Docente de la Universidad Privada Antenor Orrego. Médico Gastroenterólogo del Hospital Belén de Trujillo.

Perú

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):347-352

Recibido: 13/01/2021 / Aceptado: 04/06/2021 / Publicado online: 27/9/2021 / <https://doi.org/10.52787/werx8637>

### Resumen

La fascioliasis hepática es una enfermedad parasitaria producida por el trematodo *Fasciola hepatica*. En la fase crónica de la enfermedad, la forma adulta del parásito adopta los conductos biliares como el ambiente ideal para desarrollarse, causando la dilatación de estos y simulando un proceso icterico obstructivo. Se presenta el caso de una mujer de 48 años, que ingresó por ictericia, coluria y pérdida de peso. Luego de que se realizaran los estudios complementarios correspondientes, se llevó a cabo una colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) en la que se extrajo el parásito adulto de *Fasciola hepatica* de la vía biliar. Posteriormente, se inició tratamiento antihelmíntico con triclabendazol, lo que resultó en una evolución favorable y en la resolución del cuadro.

**Palabras claves.** *Fasciola hepatica*, colestasis, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

### Fascioliasis: an Uncommon Cause of Bile Duct Obstruction. A Case Report

#### Summary

Hepatic fascioliasis is a parasitic disease caused by the fluke *Fasciola hepatica*. In the chronic phase of the disease, the adult form of the parasite adopts the bile ducts as the ideal environment to develop, causing them to dilate and simulating an obstructive jaundice process. The case of a 48-year-old woman is presented, who was admitted for jaundice, choloria and weight loss. After the corresponding complementary studies had been carried out, an endoscopic retrograde cholangiography (ERCPC) was performed and an adult *Fasciola hepatica* parasite was extracted from the biliary tract. Subsequently, anthelmintic treatment with triclabendazole was started, resulting in a favorable evolution and resolution of the condition.

**Keywords.** *Fasciola hepatica*, cholestasis, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

#### Abreviaturas

CPRE: Colangiografía retrógrada endoscópica.

ERCPC: Endoscopic retrograde cholangiography.

#### Introducción

La fascioliasis hepática es una enfermedad parasitaria distribuida mundialmente, causada por los trematodos

**Correspondencia:** Amada Belén Geldres Molina  
Correo electrónico: [ageldresm1@upao.edu.pe](mailto:ageldresm1@upao.edu.pe)

*Fasciola hepatica* y *Fasciola gigantia*, siendo el primero el de mayor distribución global. Estos parásitos platelmintos tienen una predilección por el árbol biliar intrahepático o extrahepático. Los factores que contribuyen a la distribución geográfica dependen del hospedador intermediario –*Lymnaea spp*– y de algunas condiciones, tales como las conductas alimentarias, los animales infectados, la falta de educación, la pobreza y el clima. Los *Fasciola hepatica* y *Fasciola gigantia* se notifican principalmente en zonas templadas y en regiones tropicales respectivamente. A nivel mundial, la zona andina de América del Sur es la zona más afectada por *Fasciola hepatica*, por lo que, en Cajamarca, Perú, es una parasitosis endémica. Las tasas de prevalencia en este lugar oscilan entre el 6% y el 68%.<sup>1</sup> Actualmente, la fascioliasis no solo se reporta en las zonas rurales, sino que también hay casos en ciudades industrializadas, lo que se asocia con hábitos higiénico-dietéticos, como no lavarse las manos y el consumo de vegetales contaminados. También influyen en este sentido las nuevas técnicas de diagnóstico. La infección por *Fasciola hepatica* y sus complicaciones son más frecuentes en el género femenino. En el Perú, el 71% de las regiones del territorio andino estarían afectadas por esta zoonosis.<sup>2</sup>

Es infrecuente pensar en *Fasciola hepatica* como una etiología de obstrucción biliar, por ello es importante el reporte de este caso.

### Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 48 años, agricultora procedente de Cuzco, Perú, sin comorbilidades ni antecedentes clínicos, ginecológicos o quirúrgicos de importancia.

La paciente refiere que desde hace nueve meses presenta dolor abdominal en hipocondrio derecho, que inicia de forma insidiosa y cursa progresivamente de leve a moderada intensidad. Este dolor es opresivo y se irradia a epigastrio, dura aproximadamente dos horas y se acompaña de náuseas y vómitos, sensación de alza térmica, malestar general y cefalea, así como de episodios de deposiciones líquidas de regular volumen, sin moco ni sangre, que se repiten de forma intermitente.

Finalmente, la paciente acude a nuestra institución tras notar una coloración amarillenta en la piel, dolor abdominal, coluria y otros síntomas asociados, como debilidad, cansancio y una pérdida de peso de 8 kg en los últimos tres meses.

Al examen físico la paciente se encuentra en mal estado general, desnutrida y deshidratada. Además, se muestra icterica (++/+++), sin edemas y hemodinámicamente estable. En la exploración abdominal se palpa un abdo-

men blando depresible, con dolor leve en hipocondrio derecho y epigastrio. También se palpa el borde hepático 4 cm por debajo del reborde costal, siendo doloroso a la palpación profunda, con signo de Murphy negativo (-). No se palpian masas. Se solicitan exámenes de laboratorio, los cuales revelan anemia moderada normocítica normocrómica, leucocitosis con eosinofilia al 60% y hepatograma con patrón de alteración mixto. En el estudio coproparasitológico seriado se observan huevos anembrionados de *Fasciola hepatica* (Figura 1).

**Figura 1.** Se observan huevos anembrionados de *Fasciola hepatica* en heces del portador.



También fueron realizados estudios de imágenes. En la ecografía se reporta lóbulo hepático derecho de 180 mm, parénquima heterogéneo y ecogenicidad aumentada, vesícula de 4,5 cm, su pared de 5,3 mm, el barro biliar ocupa 40% de la luz y colédoco de 10 mm. En la tomografía espiral multicorte de abdomen completo con contraste, se describe: parénquima heterogéneo, presencia de imagen nodular en segmento II y una moderada dilatación de las vías biliares intra y extrahepáticas (Figuras 2 y 3).

La conclusión de este examen fue una hepatomegalia con signos de moderada esteatosis y dilatación de las vías biliares intra y extrahepáticas, con signos de proceso obstructivo en la ampolla de Vater.

En pacientes que cursan un síndrome coledociano, con eosinofilia marcada y que tienen antecedente de procedencia de una zona endémica, es importante realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de infección para-

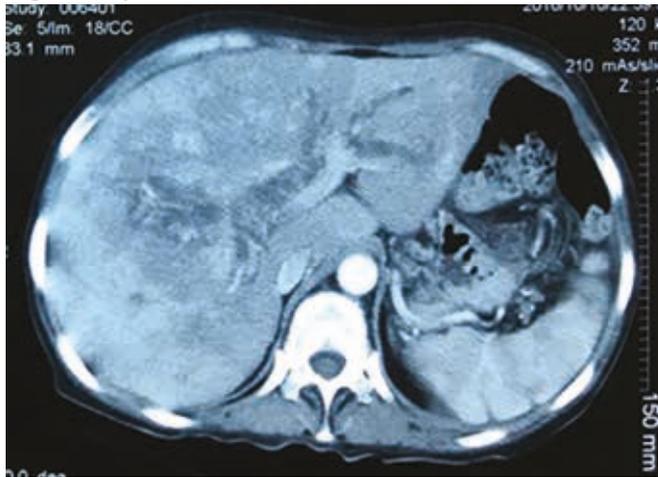
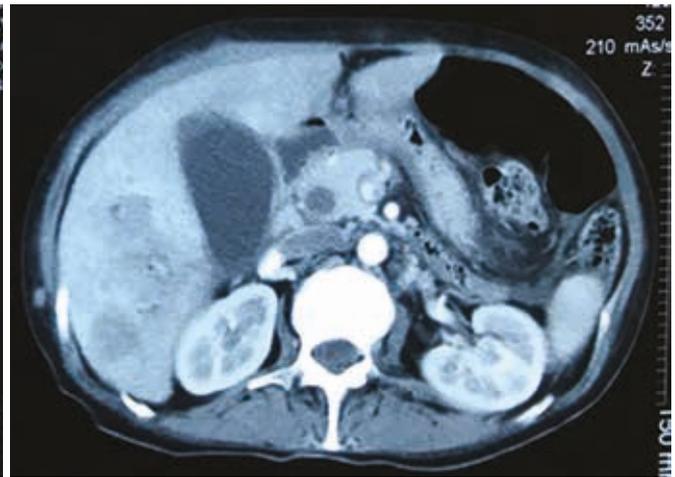
**Figuras 2 y 3.** TAC abdominal contrastada

Imagen nodular en segmento II que realza contraste. Vía biliar dilatada.



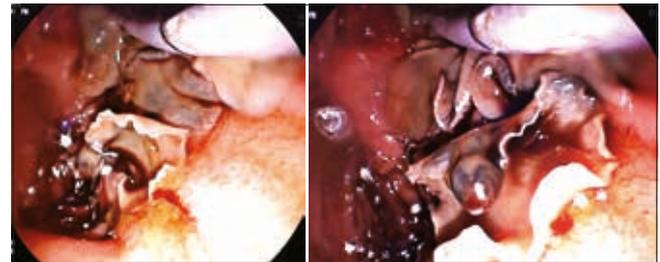
sitaria que pueden ocasionar una obstrucción de la vía biliar, teniendo en cuenta los antecedentes antes mencionados (procedencia de zona endémica, una clínica subaguda o crónica y una eosinofilia marcada, entre otras). Entre las otras infecciones parasitarias, podemos mencionar a *Opisthorchis viverrini*, *Fasciola gigantica*, *Ascaris lumbricoides* (presente en climas cálidos, se identifica como una imagen cilíndrica móvil) y *Clonorchis sinensis*,<sup>3</sup> siendo los dos últimos parásitos endémicos en el Perú.

También se ha descrito que la clínica de la fase crónica de la enfermedad puede manifestarse atípicamente, llegando a simular un colangiocarcinoma, caracterizado por ictericia indolora y disminución de peso.<sup>4,5</sup>

Cabe mencionar que, en caso de coledocolitiasis, el dolor abdominal tendría una presentación aguda y estaría asociado a la ingesta de alimentos.

Por todo lo dicho, se le realizó a la paciente una colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE), ante la sospecha de obstrucción biliar parasitaria por fascioliasis crónica, con el objetivo de prevenir la aparición de una colangitis, una pancreatitis o una colecistitis. La CPRE se llevó a cabo en la sala de procedimientos endoscópicos del servicio de Gastroenterología, a través de sedación endovenosa con propofol. Con duodenoscopia Olympus TJF-Q180V, se visualizó la ampolla de Vater de aspecto abombado, y se intentó canular con papilotomo en tres oportunidades, sin éxito, por lo que se realizó precorte tipo fistulotomía utilizando cuchillo de precorte. Se accedió a la vía biliar, se opacificó el colédoco en 14 mm y se apreciaron en el colangiograma estructuras nodulares móviles. Se amplió el corte hasta el pliegue marginal. Se apreció salida de helmintos compatibles con *Fasciola hepatica*. Se procedió a la extracción de los parásitos con

canastilla de Dormia. Se verificó colangiograma limpio. Se finalizó el procedimiento sin complicaciones. (Figuras 4, 5 y 6).

**Figuras 4 y 5.** Durante la CPRE, se observó con el duodenoscopia la *Fasciola hepatica* adulta.**Figuras 6.** Hallazgo de dos especímenes adultos de *Fasciola hepatica* extraídos.

## Tratamiento

La paciente recibió una sola dosis de triclabendazol 10 mg/kg vía oral.

## Evolución y seguimiento

La paciente fue evaluada seis meses después de haber recibido el tratamiento farmacológico; se mostraba asintomática, sin anemia y con un aumento de peso de 6 kg.

## Discusión

La *Fasciola hepatica* es el agente causal de la fascioliasis. El huésped intermediario de este trematodo es el caracol de agua dulce de la especie *Lymnae*, mientras que el huésped definitivo son el ganado vacuno, el ovino y los seres humanos, quienes se infectan al consumir metacercarias que se enquistaron sobre plantas acuáticas, como el berro o la lechuga. Al llegar al intestino delgado del huésped definitivo, se desenquistan y atraviesan la pared intestinal, de allí pasan al hígado a través del peritoneo y, posteriormente, penetran en la cápsula de Glisson, para alcanzar y ubicarse en la vesícula y en los conductos biliares, donde dan origen a los adultos que producirán huevos, los cuales abandonarán al huésped para iniciar un nuevo ciclo. En algunas ocasiones, el parásito llega a viajar a través de la sangre, por la cual es transportado a otras localizaciones.<sup>3</sup>

La sintomatología, aunque es variable, tiene dos etapas descritas. La primera etapa es la de infección aguda, que corresponde a la invasión hepática y dura hasta cuatro meses. El paciente suele ser asintomático o caracterizarse por la tríada de dolor en hipocondrio derecho o epigastralgia, fiebre continua y hepatomegalia dolorosa. Puede acompañarse de manifestaciones sistémicas, de las cuales no se conoce su mecanismo fisiopatológico, pero se plantea que pueden deberse a depósitos de inmunocomplejos circulantes; estas manifestaciones pueden ser: artralgias, mialgias, astenia, anorexia, adelgazamiento, síntomas de alergia –como prurito y urticaria–, sintomatología torácica –como derrame pleural–, tos seca con infiltrado pulmonar, síntomas cardíacos –como miocarditis o pericarditis– o manifestaciones neurológicas –como cefalea, meningoencefalitis y crisis convulsivas–. La segunda etapa es la etapa crónica, en la cual se encuentran la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico. Esta etapa continúa a las manifestaciones agudas; el paciente puede permanecer asintomático o, en caso contrario, presentar una clínica de obstrucción biliar, que puede ser parcial y cuyo síntoma característico es el dolor crónico en el hipocondrio derecho, que simula un cuadro de colecistitis crónica reagudizada. En cambio, si la obstrucción es completa, se presenta ictericia y se requie-

re CPRE de emergencia.<sup>4,5</sup> En algunos casos también hay manifestaciones de diseminación parasitaria extrahepática. Las manifestaciones extrahepáticas se dan por la migración ectópica del parásito, lo que puede producir infiltrado de eosinófilos y mononucleares y provocar daño tisular severo.<sup>6</sup> El cuadro clínico del caso reportado es un cuadro de evolución crónica, similar a otro caso reportado anteriormente, de una mujer de 43 años con dolor abdominal recurrente, que tenía una historia de cinco años de colecistitis sintomática, sin mejoría después de colecistectomía, y a quien, por medio de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se le extrajo del colédoco un parásito vivo. Este fue confirmado, mediante patología, como *Fasciola hepatica*.<sup>7</sup>

En algunos casos graves, la invasión crónica del parásito en la vía biliar provoca la obstrucción de esta y estasis biliar,<sup>4</sup> lo que puede ocasionar desde una atrofia hepática con cirrosis periportal, colecistitis o colecistitis, hasta complicaciones más severas como colangitis, abscesos hepáticos o pancreatitis aguda, poniendo de manifiesto en casos prolongados una colangitis esclerosante y cirrosis biliar.<sup>8</sup>

El diagnóstico de fascioliasis debe comprender las manifestaciones clínicas y los criterios epidemiológicos y laboratoriales. El estudio coproparasitológico se basa en el descubrimiento de huevos del parásito en las heces del paciente, tal como sucedió en nuestro caso. Es importante recalcar la utilidad de este estudio en la fase crónica.

La técnica Kato-Katz detecta la carga parasitaria mediante la aclaración de las heces y permite realizar el conteo de los huevos del parásito por gramo de heces. Esta técnica también sirve para realizar el seguimiento y evaluar la efectividad del tratamiento brindado.<sup>9-11</sup>

El diagnóstico serológico es por pruebas de inmunoensayo, detectando anticuerpos IgG específicos circulantes. Este método diagnóstico es utilizado en las fases aguda y crónica. Dentro de las pruebas, según se demostró en una revisión, la Cathepsin L – ELISA es la de mejor rendimiento en cuanto a sensibilidad y especificidad (99,9%) para ambos indicadores, seguida de la Fas2 ELISA.<sup>10, 12, 13</sup>

La ecografía abdominal proporciona información acerca del compromiso hepático, la presencia de nódulos múltiples o lesiones irregulares y de masas quísticas y, en algunas ocasiones, permite observar los parásitos adultos en la vesícula biliar. La tomografía axial computarizada es útil en la fase aguda, en la que podemos observar hallazgos característicos, tales como nódulos hipodensos con tortuosidades o lineares que se dirigen al hilio hepático.<sup>14</sup>

La CPRE es un método diagnóstico y terapéutico para la obstrucción biliar por parasitosis. Permite el acceso a las vías biliares para así poder extraer el causal de la oclu-

sión biliar. Esto se realiza a través de la esfinterotomía endoscópica seguida de extracción con balón o canastilla, siendo este el mejor método para tratar la infección parasitaria de vía biliar. Este procedimiento, además, debe acompañarse con el tratamiento antiparasitario.<sup>8, 15</sup> Dentro de los avances en el abordaje endoscópico, la utilidad del sistema de colangioscopía de un solo operador SpyGlass está asociada con un alto éxito del procedimiento, porque logra visualizar lo que por métodos endoscópicos convencionales no se podría, considerando que existen reportes de casos en los que se utilizó la técnica como método diagnóstico y terapéutico.<sup>16</sup>

En algunos casos de fascioliasis masiva o de resistencia al tratamiento oral, se ha considerado, según Villa-Gómez y Lazo Molina, el uso de la instilación transendoscópica de solución de povidona yodada al 2,5%, en una cantidad de 20 ml por 10 min, para garantizar la muerte definitiva de los parásitos adultos y de los huevos presentes en el árbol biliar.<sup>8, 17</sup>

El tratamiento antiparasitario de elección aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el triclabendazol 10 mg/kg en dosis única,<sup>18, 19</sup> que es efectivo contra las formas maduras e inmaduras del parásito; sin embargo, se han reportado casos de resistencia al fármaco cuando se administra en monodosis en nuestro país, tanto en animales como en seres humanos,<sup>20</sup> y algunos estudios no recomiendan la monodosis por el riesgo de aparición de cepas resistentes de *Fasciola hepatica*.<sup>10, 21</sup> Frente a ello, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades recomienda una doble dosis de triclabendazol 10 mg/kg cada 12 h y no aprueban el uso de otro medicamento alternativo en los humanos.<sup>22</sup>

Pese a ello, algunos estudios han descrito la efectividad de la nitaxozanida,<sup>9</sup> incluso como terapia empleada tras el fallo de la terapia con triclabendazol.<sup>23</sup>

## Conclusión

En el Perú, así como en el resto de América del Sur, la fascioliasis es una parasitosis endémica. El humano es uno de los huéspedes definitivos; se infecta al consumir agua o plantas acuáticas contaminadas con metacercarias.

El tratamiento de elección aprobado por la OMS es el triclabendazol 10 mg/kg en monodosis; no obstante, se han reportado casos de resistencia.

La CPRE es un método diagnóstico y terapéutico, porque permite visualizar la ubicación en el tracto biliar de formas adultas del parásito para su extracción y, además, es un método preventivo para el desarrollo de complicaciones como cirrosis biliar secundaria, colangitis y pancreatitis aguda.

**Conflictos de interés.** Este estudio no presentó ningún conflicto de interés entre los autores.

**Consentimiento para la publicación.** Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

**Propiedad intelectual.** Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

## 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:** Geldres Molina AB, Alcántara Figueroa CE, Romero García JL y col. Fascioliasis, una causa infrecuente de obstrucción de vía biliar: reporte de un caso. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(3):347-52. <https://doi.org/10.52787/werx8637>

## Referencias

- Jarnagin WR. Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract E-Book. Elsevier Health Sciences. 2016:2120.
- Marcos LA, Terashima A, Leguía G. La infección por *Fasciola hepatica* en el Perú: una enfermedad emergente. Rev gastroenterol Perú. 2007;27(4):389-96.
- Müller I, Vásquez J, Sáenz R, Müller N, y cols. Obstrucción biliar por fascioliasis hepática. Gastroenterol latinoam. 2012;23(4):201-5.
- De Jesús Herrera Esquivel J, Medina SR, Esquivel JCG. Ictericia obstructiva secundaria a presencia de *Fasciola hepatica*. Reporte de caso. Gastroenterología y Hepatología. 2011;34:435-7.
- Kang BK, Jung B-K, Lee YS, Hwang IK, Lim H, Cho J, et al. A case of *Fasciola hepatica* infection mimicking cholangiocarcinoma and ITS-1 sequencing of the worm. Korean J Parasitol. 2014;52(2):193-6.
- Vázquez-Elizondo G, Zavala-García C, Elizondo J. Infestación por *Fasciola hepatica* en la vía biliar. Médica. 2007;14(1).
- Basile J, Branch SM, Desai SV, Arnold C, Smith A, Lee T-H. Hepatobiliary Fascioliasis: An Uncommon Cause of Biliary Obstruction in the United States. ACG Case Reports Journal. 2014;1:124-5.
- Lazo Molina L, Garrido Acedo R, Cárdenas Ramírez B, Torreblanca Nava J. Extracción endoscópica por CPRE de *Fasciola hepatica* viva: reporte de dos casos y revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Peru. 2013;33(1):75-81.

9. Albán Olaya M, Jave Ortiz J, Quispe Lazo T. Fascioliasis en Cajamarca. *Rev Gastroenterol Peru.* 2002;22(1):28-32.
10. Resolución Ministerial N° 266-2019/MINSA. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/267535-266-2019-minsa>
11. Espinoza JR, Terashima A, Herrera-Velit P, Marcos LA. Fasciolosis humana y animal en el Perú: impacto en la economía de las zonas endémicas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2010;27(4):604-12.
12. Millán AM, Wagenknecht SR, Cardenas PA, Carrasco LC. Common bile duct fascioliasis. Report of one case. *Rev Chil Cir.* 2008;60(4):332-5.
13. Muñoz Zambrano ME, Placencia Medina M, Del Pozo Muñoz JA, Sevilla Andrade C, Huiza Franco A. Diagnóstico serológico de la infección por *Fasciola hepatica*: una revisión sistemática. *Revista de Gastroenterología del Perú.* 2020;40(2):155-61.
14. González-Miguel J, Becerro-Recio D, Siles-Lucas M. Insights into *Fasciola hepatica* Juveniles: Crossing the Fasciolosis Rubicon. *Trends Parasitol.* 2021;37(1):35-47.
15. Martínez López R, Ruiz Torres J. Diagnóstico de la fasciolosis de las vías biliares por imagenología. *Revista Cubana Med Trop.* 2000;52(2):145-7.
16. Guzmán-Calderón E, Vera-Calderón A, Díaz-Ríos R, Arcana-López R, Alva-Alva E. *Fasciola hepatica* in the common bile duct: spyglass visualization and endoscopic extraction. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(10):671-3.
17. Villa-Gómez Roig G, Mahler MA, Manazzoni D, Villa-Gómez M, Vidales G, Marcolongo M. Spectrum of biliary parasites affecting the biliary tree (*Fasciola hepatica*, *Echinococcus granulosus*, and *Ascaris lumbricoides*). *Endoscopy.* 2018;50(8):E224-6.
18. Webb CM, Cabada MM. Recent developments in the epidemiology, diagnosis, and treatment of *Fasciola* infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(5):409-14.
19. Gandhi P, Schmitt EK, Chen C-W, Samantray S, Venishetty VK, Hughes D. Triclabendazole in the treatment of human fascioliasis: a review. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2019;113:797-804.
20. Ortiz P, Scarcella S, Cerna C, Rosales C, Cabrera M, Guzmán M, *et al.* Resistance of *Fasciola hepatica* against Triclabendazole in cattle in Cajamarca (Peru): a clinical trial and an in vivo efficacy test in sheep. *Vet Parasitol.* 2013;195(1-2):118-21.
21. Terashima A, Marcos LA. Fracaso de dosis única de Triclabendazole para el tratamiento de fasciolosis humana. *Acta Médica Perú.* 2016;33(3):228.
22. Marcos L, Maco V, Terashima A. Triclabendazole for the treatment of human fascioliasis and the threat of treatment failures. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;1-7.
23. Ramadan HK-A, Hassan WA, Elossily NA, Ahmad AA, Mohamed AA, Abd-Elkader AS, *et al.* Evaluation of nitazoxanide treatment following triclabendazole failure in an outbreak of human fascioliasis in Upper Egypt. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(9):e0007779.

## Vólvulo de ciego con lesión de colon ascendente: reporte de un caso y alternativas de tratamiento

Germán Brito Sosa<sup>1</sup>  · Ana María Iraizoz Barrios<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Especialista de Primer Grado en Cirugía General y en Medicina General Integral. Servicio de Cirugía General, Hospital General Teófilo Dávila.

<sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico y en Medicina General Integral. Facultad de Ciencias Química y de la Salud, Universidad Técnica de Machala.

Ciudad de Machala, Provincia El Oro, Ecuador.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):353-357

Recibido: 28/02/2021 / Aceptado: 26/ 7/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/suyi2286>

### Resumen

El vólvulo de ciego es una enfermedad poco frecuente y responsable del 1% de los casos de oclusión intestinal, cuya principal etiología está dada por un ciego móvil. Se presenta un paciente varón de 73 años, con antecedente de estreñimiento. Presenta cuadro clínico de dolor y distensión abdominal, náuseas, vómitos y ausencia de expulsión tanto de heces como de gases. Se halló vólvulo de ciego con lesión en colon ascendente. La técnica quirúrgica que los cirujanos realizan con más frecuencia en el vólvulo de ciego es la hemicolectomía de-

recha con íleo transversal anastomosis, pero si el vólvulo causó necrosis intestinal y el paciente se encuentra hemodinámicamente inestable, es más seguro realizar la resección intestinal e ileostomía. La íleo ascendente anastomosis realizada a un nivel más alto del colon ascendente es una alternativa segura para la restitución del tránsito intestinal en los pacientes con vólvulos de ciego.

**Palabras claves.** Enfermedades del ciego, vólvulo intestinal, dolor abdominal, obstrucción intestinal, anastomosis quirúrgica.

### Cecal Volvulus with Lesion of the Ascending Colon: A Case Report and Treatment Alternatives

#### Summary

Cecal volvulus is a rare disease responsible for 1% of the cases of intestinal occlusion, whose main etiology is due to a mobile cecum. A 73-year-old male patient with a history of constipation is presented. He had a clinical picture of abdominal pain and distention, nausea, vomiting, and absence of stool or gas expulsion. A Cecal volvulus with lesion in the ascending colon was found. The surgical technique most frequently performed by surgeons for cecal volvulus is

---

**Correspondencia:** Germán Brito Sosa  
Callejón 6<sup>a</sup> sur entre 14<sup>ava</sup> oeste y 15<sup>ava</sup> oeste, Ciudadela 9 de Octubre  
(C.P.: 070210). Ciudad de Machala, Provincia El Oro, Ecuador.  
Tel.: 0959289364 / Cel.: 0959449521  
Correo electrónico: german.brito512@yahoo.es

*right hemicolectomy with transverse ileus anastomosis, but if the volvulus caused intestinal necrosis and the patient is hemodynamically unstable, it is safer to perform intestinal resection and ileostomy. Ascending ileus anastomosis performed at a higher level of the ascending colon is a safe alternative for the restitution of intestinal transit in patients with cecal volvulus.*

**Keywords.** Cecum diseases, intestinal volvulus, abdominal pain, intestinal obstruction, surgical anastomosis.

## Introducción

El vólvulo de ciego consiste en una rotación axial del íleon terminal, ciego y colon ascendente con torsión concomitante del mesenterio y de sus vasos. Se acompaña de alteraciones circulatorias con obstrucción parcial o completa de la luz intestinal, en ambos extremos del segmento, lo que produce una oclusión con asa cerrada. La volvulación de este segmento está favorecida por una fijación insuficiente del ciego al retroperitoneo.<sup>1-6</sup>

La oclusión intestinal es una enfermedad frecuente en el adulto, ocasionada por el vólvulo del colon en aproximadamente el 4-10% de los casos, siendo el vólvulo de ciego el responsable de menos del 2% de los casos.<sup>1, 2, 4, 6, 7</sup>

Los vólvulos del colon son más frecuentes a nivel del colon sigmoideas (80%), seguido del ciego (15%), colon transversal (3%) y flexura esplénica (2%),<sup>1, 6</sup> y se asocian con una alta tasa de mortalidad.<sup>8</sup>

Está descrito que el vólvulo de ciego suele aparecer con más frecuencia en mujeres jóvenes, a diferencia del vólvulo de sigmoideas que aparece en personas de edad avanzada.<sup>2, 7</sup> En Occidente el vólvulo de ciego es infrecuente, pero su incidencia es mayor en África, Asia y América del Sur, donde alcanza cifras de hasta un 2-3%.<sup>1, 2, 9</sup> En algunas series se reporta una incidencia anual de 2,8 a 7,1 casos por millón de habitantes/año, pero, debido a lo infrecuente de la enfermedad, no existen estadísticas exactas.<sup>1-4</sup>

Presentamos el caso de un paciente adulto mayor con vólvulo de ciego, con la finalidad de describir las características generales de la enfermedad, y de analizar las alternativas de manejo quirúrgico de esta patología infrecuente.

## Reporte de caso

Varón de 73 años, con antecedente de estreñimiento, que recibió tratamiento con picosulfato sódico 5 mg durante más de quince años. Peso de 68 Kg y talla de 1,72 m, para un índice de masa corporal de 23. La sin-

tomatología se inició con dolor abdominal tipo cólico 48 horas antes de asistir al hospital, seguido de distensión abdominal, náuseas, vómitos y ausencia de deposiciones.

Al examen físico presentó mucosas ligeramente hipocoloreadas y secas y abdomen distendido, doloroso a la palpación, fundamentalmente a nivel de flanco y fosa ilíaca derecha. A la percusión presentaba hipersonoridad y los ruidos hidroaéreos estaban aumentados. Frecuencia cardíaca: 106 latidos por minuto. Frecuencia respiratoria: 19 respiraciones por minuto. Presión arterial: 130/90 mm Hg. Se realizaron estudios complementarios, que se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1**

Hemoglobina: 10,9 g/dl	Hematocrito: 35,9%	
Leucocitos: 14,0	Glicemia: 6,3 mmol/L	
Neutrófilos: 84,14	Creatinina: 0,9 mg/dl	
Linfocitos: 10,39	Gasometría arterial: Ionograma:	
Eosinófilos: 2,06	PH: 7,35	Na: 135 mmol/l
Monocitos: 3,41	PO <sub>2</sub> : 96 mm/Hg	K: 3,4 mmol/l
	PCO <sub>2</sub> : 42 mm/Hg	Cl: 93 mmol/l
Plaquetas: 182 x 10 <sup>3</sup> /ul	Sat Hb: 96%	
Tiempo de protrombina: 14	EB: -2: mEq/l	
	HCO <sub>3</sub> : 21 mmol/l	
Tiempo parcial de tromboplastina: 31	TAC simple de abdomen: se observa en el corte axial dilatación cecal y niveles hidroaéreos en asas intestinales delgadas y ciego, sin evidencia de líquido libre en cavidad.	
ECG: Normal		

Se interpretó como una oclusión intestinal causada por vólvulo de ciego. Se realizó restitución de líquidos, se colocó sonda nasogástrica y vesical y, sin pérdida de tiempo, se trasladó al quirófano donde se realizó una laparotomía exploradora.

Durante la cirugía se halló vólvulo del ciego con gran distensión y lesión necrótica de 1 cm en colon ascendente a nivel de la zona de torsión (Figura 1). Se practicó hemicolectomía derecha con íleo transversal anastomosis en dos planos término-lateral a nivel de la cintilla y cierre del cabo distal del colon. La pieza reseca se muestra en la Figura 2. El paciente tuvo una evolución satisfactoria y fue dado de alta a los siete días.

**Figura 1.** Vólvulo del ciego con lesión necrótica de 1 cm en colon ascendente a nivel de la zona de torsión.



**Figura 2.** Pieza reseca, constituida por el íleon terminal, ciego, colon ascendente y ángulo hepático del colon.



## Discusión

El vólvulo de ciego fue descrito por primera vez en 1837, por Von Rokitansky, como causa de obstrucción

intestinal.<sup>1,2</sup> Los principales factores etiológicos que predisponen a un vólvulo de ciego son la presencia de un ciego móvil y la ausencia de fijación del mesenterio del colon derecho, ciego e íleon terminal al peritoneo parietal posterior.<sup>1,2</sup> Existen otros factores que también influyen en el desarrollo del vólvulo de colon: una dieta rica en residuos, el estreñimiento crónico y el abuso de laxantes, la enfermedad de Chagas, enfermedades neurológicas incapacitantes, mujeres embarazadas,<sup>1,6,10</sup> la presencia de una brida epiploica sin antecedentes de cirugía abdominal,<sup>11</sup> las adherencias posquirúrgicas, las malformaciones congénitas, historia de una colonoscopia previa, traumatismos,<sup>1,2,7</sup> ejercicios físicos excesivos, la enfermedad de Hirshsprung, la demencia senil, el reposo prolongado, el íleo paralítico y los tumores abdominales, entre otros.<sup>1,2</sup> Nuestro paciente tenía como factor de riesgo un ciego móvil, además de una dieta rica en residuos, estreñimiento crónico y abuso de laxantes.

El vólvulo cecal se clasifica en tres tipos: I, II y III. En el tipo I, el vólvulo cecal axial se desarrolla a partir de la torsión en sentido horario o la torsión del ciego a lo largo de su eje largo; en el tipo II, se desarrolla a partir de una torsión en sentido antihorario del ciego y una porción del íleon terminal, y en el tipo III, es causado por las básculas cecales al plegarse el ciego hacia arriba. Los vólvulos cecales de tipo I y II representan el 80% de los casos y los de tipo III, el 20%.<sup>3,10</sup>

La forma de presentación suele ser un cuadro de obstrucción intestinal con dolor abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento. Al examen físico se caracteriza por un abdomen distendido, asimétrico, timpánico y doloroso a la palpación. Si el cuadro clínico progresa pueden aparecer signos de irritación peritoneal causados por isquemia y perforación.<sup>7</sup> Es importante señalar que alrededor del 50% de los pacientes tienen el antecedente de episodios previos de dolor abdominal similares, con menor intensidad.<sup>1,2</sup>

El diagnóstico de la oclusión intestinal suele ser evidente por la clínica (dolor y distensión abdominal, constipación, seguido de náuseas y vómitos),<sup>3,6</sup> pero suele ser difícil precisar únicamente por los síntomas que la causa se debe a un vólvulo de ciego.

Mediante los estudios imagenológicos generalmente llegamos a un diagnóstico de certeza. Las radiografías de abdomen suelen mostrar una distensión importante del ciego y dilatación del intestino delgado con presencia de niveles hidroaéreos. El colon por enema ayuda a confirmar el diagnóstico de vólvulo cecal, con una precisión diagnóstica del 88%. Tiene la ventaja en algunos casos de reducir el vólvulo, aunque no es recomendable realizar el colon por enema en pacientes con sospecha de perforación o gangrena, por la posibilidad de extravasación del contraste.<sup>1,10</sup>

La tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen se considera el método más preciso y diagnóstica al 90% de los pacientes,<sup>1-3, 7, 11</sup> ya que identifica el vólvulo cecal y los signos de colitis isquémica en la pared del colon.<sup>1</sup> Otro beneficio de la TAC es que nos ayuda a establecer el manejo terapéutico.<sup>7</sup>

La colonoscopia como procedimiento diagnóstico en el vólvulo cecal no es de gran utilidad y como tratamiento no se recomienda ya que solo logra reducir el 30% del vólvulo de ciego,<sup>2,7</sup> pudiendo ocasionar perforación y retrasar el tratamiento quirúrgico.<sup>2,9</sup>

La conducta depende del estado hemodinámico, la gravedad y la comorbilidad del paciente, además de la viabilidad intestinal. Una alternativa terapéutica que ofrece más ventajas y disminuye la mortalidad es el tratamiento conservador, cuando es posible, para eliminar la torsión y superar el período agudo, realizando la cirugía definitiva de forma electiva, a través de un abordaje laparoscópico con anastomosis extracorpórea.<sup>1, 2, 11</sup> Por lo infrecuente del vólvulo de ciego y los pocos casos reportados tratados por laparoscopia, no se ha determinado el momento óptimo para realizar la cirugía electiva por esta vía, una vez logrado con éxito el tratamiento conservador.<sup>2,4</sup> Otra alternativa sería realizar una desvolvulación endoscópica y posteriormente la cecopexia laparoscópica, pero diversos estudios han reportado que esta técnica tiene una tasa de recidiva del 30-50%.<sup>1,2</sup>

La opción quirúrgica más practicada por la mayoría de los cirujanos en el vólvulo de ciego es la hemicolectomía derecha con íleo transversal anastomosis primaria, aunque esté viable el colon, para evitar así la recurrencia.<sup>1, 4, 6, 7, 9</sup> Hay otras técnicas quirúrgicas que se han utilizado, tales como la cecostomía y la destorsión simple, con o sin cecopexia del colon al retroperitoneo derecho.<sup>2, 6</sup> Esta última técnica es un procedimiento seguro, con baja mortalidad, pero con la desventaja de una tasa alta de recidiva de hasta el 40%, por lo que algunas series no la recomiendan,<sup>6, 7, 9</sup> y solo debe realizarse en aquellos pacientes con intestino viable que no tolerarían la hemicolectomía.<sup>1,2</sup> La cecostomía tiene la ventaja de descomprimir las asas distendidas y de fijar el ciego, por lo que también es una técnica alternativa en los pacientes con alto riesgo quirúrgico sin compromiso vascular.<sup>11</sup> Debe tenerse en cuenta que se ha asociado a graves complicaciones, como gangrena, necrosis cecal y fuga de heces intraperitoneal,<sup>9</sup> y que tiene una mortalidad operatoria del 0 al 40% y una recurrencia del 0 al 33%.<sup>2</sup>

En pacientes que, a causa del vólvulo de ciego, posean necrosis intestinal y factores de riesgo para dehiscencia de sutura en la anastomosis, o que se encuentren hemodinámicamente inestables o en estado séptico, además de

la cecostomía y la destorsión simple con o sin cecopexia, debe realizarse ileostomía con fístula mucosa distal y, posteriormente, en un segundo tiempo, realizar la restitución del tránsito intestinal.<sup>9</sup> En el caso expuesto el paciente tenía estabilidad hemodinámica y presentaba un vólvulo de ciego con lesión de colon ascendente, por lo que se realizó una hemicolectomía derecha con íleo transversal anastomosis término-lateral.

También es recomendable realizar una íleo-ascendente-anastomosis término-lateral a nivel de la cintilla, con cierre del cabo colónico,<sup>12</sup> lo que permite ahorrar tiempo quirúrgico al ser menor la resección. Otra técnica descrita consiste en utilizar grapadoras para la anastomosis latero-lateral con cierre de los dos cabos,<sup>3</sup> para evitar así la anastomosis término-terminal con cabos de diferente diámetro.

Al revisar la literatura se observa que no existen muchos estudios que realicen una anastomosis ileocólica a nivel del colon ascendente, posiblemente debido a las características de la irrigación de esa zona. La arteria mesentérica superior se divide en su extremo distal en varias ramas: las arterias ileocecal anterior y posterior, la arteria ileal, la arteria apendicular y el ramo cólico que se dirige hacia el colon ascendente, que va a anastomosarse con el ramo descendente proveniente de la cólica derecha. Al realizar la resección del íleo terminal y del ciego a nivel del mesenterio contiguo, se ligará el extremo distal de la arteria mesentérica superior, afectando la irrigación del colon ascendente próximo al ciego. Esto ocasiona un alto riesgo de dehiscencia de la sutura en la anastomosis, debido a una deficiencia de la perfusión sanguínea en los bordes quirúrgicos; por tal motivo, debe resecarse la porción del colon ascendente contigua al ciego.

A un nivel más alto del colon ascendente, una anastomosis es segura, ya que la arteria cólica derecha, rama de la arteria mesentérica superior, aporta la irrigación a ese segmento mediante los ramos ascendente y descendente, garantizando una buena vascularización para la anastomosis. No deben olvidarse, además, las anastomosis entre las arterias cólicas, las cuales forman un arco a nivel del borde mesentérico del colon, lo que garantiza también una buena irrigación.<sup>13</sup>

Existen complicaciones que pueden presentarse en el postoperatorio, como un íleo prolongado, la infección del sitio quirúrgico y la dehiscencia de sutura con peritonitis, que es una de las más temidas.<sup>9</sup> Otra complicación que todo cirujano teme es la fístula intestinal, que, en las anastomosis entre el intestino delgado y el colon, tiene una incidencia que asciende hasta el 15% y en la que influyen múltiples factores propios del paciente, del medio y del cirujano.<sup>14</sup>

La mortalidad está relacionada con la presencia o no de gangrena y con el tipo de cirugía (electiva o urgente), independientemente del procedimiento elegido. En una cirugía de urgencia, cuando el intestino se encuentra viable, la mortalidad es del 7 al 15%, y cuando existe gangrena la mortalidad aumenta al 40%.<sup>2,3</sup> Cuando la cirugía se realiza de forma electiva la mortalidad es baja.<sup>2</sup>

## Conclusiones

El vólvulo de ciego es una causa poco frecuente de oclusión intestinal. La técnica quirúrgica que los cirujanos realizan con más frecuencia es la hemicolectomía derecha con íleo transversal anastomosis, aunque esté viable el colon ascendente, para evitar así la recurrencia. Si el vólvulo causó necrosis intestinal y el paciente se encuentra hemodinámicamente inestable, es más seguro realizar resección intestinal e ileostomía.

La cirugía laparoscópica, la cecopexia, la cecostomía, la desvolvulación simple y la ileostomía con fístula mucosa distal son alternativas de tratamiento de las que dispone el cirujano. La íleo ascendente anastomosis realizada a un nivel más alto del colon ascendente, respetando la arteria cólica derecha, es una anastomosis segura y otra alternativa para la restitución del tránsito intestinal en los pacientes con vólvulos de ciego.

**Consentimiento para la publicación.** Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

**Propiedad intelectual.** Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

## 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:** Brito Sosa G, Iraizoz Barrios AM. Vólvulo de ciego con lesión de colon ascendente: reporte de caso y alternativas de tratamiento. Acta Gastroenterológica Latinoam. 2021;51(3):353-7. <https://doi.org/10.52787/suyi2286>

## Referencias

- Oller N, Moya P, Aguilar M, y cols. Vólvulo de ciego y colon derecho. Revista española de investigaciones quirúrgicas. 2016;19(1):28-31.
- Ramírez MM, Villanueva E, Ramírez G. Colectomía derecha laparoscópica electiva por vólvulo cecal: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Cir Cir. 2017;85(1):87-92.
- López M, García C, Valdés I, García A, Oliva F. Báscula o vólvulo cecal tipo III como causa poco frecuente de obstrucción colónica. Cir Andal. 2020;31(4):531-3.
- Pradenas S, Gantz JT, Allamand JF, y cols. Vólvulo de ciego: ¿Cómo lo estamos manejando? Rev electrónica científica y académica de Clínica Alemana. 2016;6(1):153-6.
- Sala A, Pous S, Lucas E, et al. Acute transverse colon volvulus with secondary gastric ischemia. Case report. Rev Esp Enferm Dig. 2016;108(3):163-4.
- Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Vólvulo del colon. Colon y Recto. Sabiston Tratado de Cirugía. 2017;20:1334-6.
- Martínez A, Sacristán B. Vólvulo de ciego. Una urgencia endoscópica poco frecuente. Rev Andaluza de Patología Digestiva. 2019;42(1):37-40.
- Halabi W, Mehraneh J, Kang C, et al. Colonic Volvulus in the United States. Trends, Outcomes and Predictors of Mortality. Ann Surg. 2014;259(2):293-301.
- Ruiz J, Calero P, Morales V, Martínez E. Vólvulo de ciego: presentación de 18 casos y revisión de la literatura. Rev Cir Esp. 2009;85(2):110-3.
- Roy SP, Tay YK, Kozman D. Caso muy raro de vólvulo sincrónico del colon sigmoide y ciego que causa obstrucción del intestino grueso. BMJ Case Rep. 2019;12(1):bcr-2018-227375.
- Carvajal J, Sarro M, Martín M, y cols. Vólvulo de ciego secundario a brida epiploica entre colon transversal y anillo inguinal interno izquierdo. Revista española de investigaciones quirúrgicas. 2019;22(2):28-31.
- Brañez CA, Vargas B, Vargas JR. Divertículo de Meckel Perforado en Paciente de 13 Años, Reporte de un Caso. Gac Med Bol. 2011;34(1):40-2.
- Testut L, Jacob O. Órganos del compartimiento inferior. Tratado de anatomía topográfica. Casa Editorial P. Salvat, Barcelona. 1923:295-340.
- Pacheco MA, Aldana GE, Martínez LE, y cols. Incidencia de falla anastomótica en intestino delgado, colon y recto. Bogotá, Colombia. Rev Colomb Cir. 2017;32(4):269-76.

# Úlcera gigante gástrica como forma de presentación del linfoma gástrico primario. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

Guillermo Rubén Fernández<sup>1</sup>  · Matías Zanetti<sup>1</sup>  · Mariano Rubén Argüello<sup>1</sup>  · Liria Salomé Martínez Rejtman<sup>2</sup>  · Marisa Francisco<sup>1</sup>  · Jorge Gomila<sup>1</sup>  · Paula Valdemoros<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Médico de planta, Hospital Teodoro Juan Schestakow. San Rafael.

<sup>2</sup> Residente, Hospital Teodoro Juan Schestakow. San Rafael.

<sup>3</sup> Médico de planta, Hospital Alfredo Ítalo Perrupato. San Martín. Mendoza, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(3):358-362

Recibido: 21/04/2021 / Aceptado: 25/08/2021 / Publicado online: 27/09/2021 / <https://doi.org/10.52787/sdee3831>

## Resumen

Las úlceras pépticas gigantes se definen por presentar un diámetro superior a 2 cm, en el caso de las duodenales y superior a 3 cm, en el caso de las gástricas. La presentación es infrecuente, pero abre el interrogante sobre cuál es el factor etiológico y su tratamiento definitivo. La bibliografía sobre su fisiopatología es escasa y los casos descritos son inusuales. Se presenta el siguiente caso para revisar la conducta a seguir ante la presencia de una úlcera gigante gástrica. Destacamos la dificultad en el diagnóstico diferencial de esta patología maligna, intentando enfatizar el valor de los factores predictores de malignidad para definir la conducta a seguir. Final-

mente, resaltamos la relación entre la presentación clínica de la úlcera gigante gástrica con los linfomas gástricos primarios y sus variantes de comportamiento clínico.

**Palabras claves.** Úlcera gigante, cáncer, péptico, AINEs.

## Gastric Giant Ulcer as a Presentation of Primary Gastric Lymphoma. A Case Report and Literature Review

### Summary

Giant peptic ulcers are defined as having a diameter greater than 2 cm in the case of duodenal ulcers, and greater than 3 cm in the case of gastric ulcers. The presentation is infrequent, but raises questions about the etiological factor and the definitive treatment. The literature on its physiopathology is scarce and the cases described are unusual. The following case is presented to review the conduct to be followed in the presence of a giant gastric ulcer. We highlight the difficulty to assess the differential diagnosis of malignant pathology, trying to emphasize the value of the predictive factors of malignancy to define the conduct to follow. Finally, we focus on the relationship between the clinical presentation of gastric giant ulcer with primary gastric lymphomas and their clinical characteristics.

**Keywords.** Giant ulcer, cancer, peptic, NSAIDs.

**Correspondencia:** Guillermo Rubén Fernández  
Correo electrónico: gabeend@gmail.com

### Abreviaturas

AAS: *Ácido acetilsalicílico*.

VEDA: *Videoendoscopia digestiva alta*.

ADS: *Arcada dentaria superior*.

AP: *Anatomía patológica*.

IBP: *Inhibidores de la bomba de protones*.

UD: *Úlcera duodenal*.

UG: *Úlcera gástrica*.

AINEs: *Antiinflamatorios no esteroideos*.

*H. pylori*: *Helicobacter pylori*.

ASGE: *American Society of Gastrointestinal Endoscopy*.

MALT: *Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa*.

### Introducción

Ante el hallazgo endoscópico de una lesión ulcerada gigante en el estómago o duodeno, el profesional se interroga sobre su etiología, la asociación y la correlación con sus comorbilidades y, finalmente, las alternativas sobre la conducta terapéutica a seguir. Presentamos el caso de un paciente masculino de 44 años con una úlcera gigante gástrica.

### Caso clínico

Paciente masculino de 44 años, sin antecedentes patológicos, automedicado con ibuprofeno 600 mg/d + AAS 500 mg/d con cafeína 40 mg/d durante al menos 3 meses previos a la consulta; por referir un mejor rendimiento laboral. Consultó en la guardia por hematemesis y melena, con repercusión hemodinámica. Al ingreso: Hto 35%; Hb 11,5 g/dl; GB 16600 cel/mm<sup>3</sup>; urea 0,84 mg/dl. Debido a la inestabilidad hemodinámica y considerando el sangrado activo, se le indicó la transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos sedimentados y omeprazol 80 mg en bolo EV. Se continuó con omeprazol 40 mg c/4 h EV y metoclopramida 10 mg c/6 h por 72 h.

Se le realizó una VEDA en la cual se detectó una úlcera con fondo de fibrina y de bordes regulares, de 4,5 cm de diámetro en la curvatura mayor hacia el techo gástrico; que no fue biopsiada por decisión del endoscopista.

Se progresó con dieta y se externo a las 48 hs. Con tratamiento médico con IBP por evolucionar favorablemente. Se lo citó para realizar una VEDA control que mostró, en la cara posterior del sector medio del cuerpo gástrico, una úlcera de 2 cm con bordes definidos y centro cubierto con fibrina y una región mucosa elevada de 2 cm. Se tomaron biopsias de sus bordes notando rigidez mucosa.

El informe de anatomía patológica refirió gastritis crónica intersticial *Helicobacter pylori* positivo, flujo lin-

foide intersticial y cambios epiteliales reactivos moderados. Mucosa gástrica con úlcera y coágulo fibrino-leucocitario, detritus y tejido de granulación, compatible con una úlcera péptica.

Se le indicó tratamiento con amoxicilina 1 g c/8 h, claritromicina 500 mg c/12 h y metronidazol 500 mg c/12 h por 14 días y doble dosis de pantoprazol por 30 días. Se le solicitó un control endoscópico para evaluar la erradicación de *H. pylori* y la cicatrización de las lesiones gástricas. La tercera endoscopia mostró nuevamente una úlcera de mayor tamaño e igual localización, que se extendía hasta el ángulo gástrico. El fondo estaba cubierto de fibrina, con bordes sobreelevados. Se tomaron biopsias de los bordes, los cuales presentaron friabilidad ante la pinza de biopsia. Se observó el píloro permeable.

El informe de anatomía patológica refirió gastritis crónica inactiva *H. pylori* negativo. La histología de la úlcera de cuerpo gástrico informó la presencia de un tumor redondo celular a determinar por inmunohistoquímica. Los cortes histológicos evidenciaron fragmentos de mucosa gástrica, uno de ellos con infiltración del corion por tumor caracterizado por nidos de células atípicas, de núcleos ovales, con cromatina delicada y citoplasma escaso claro o ligeramente eosinófilo, que se disponía en patrón difuso, sin formación de estructuras tubulares o glandulares. En superficie, se observó exudado fibrino-hemático y material necrótico. Se le realizaron las siguientes técnicas de inmunohistoquímica con sistema automatizado Ventana Benchmark XT (Ventana Medical Systems Tucson AZ, método de revelado *Ultraview Universal DAB Detection u Optiview DAB detection Kit*), según el protocolo con los siguientes anticuerpos y resultados: citoqueratina AE1-Ae3, negativas; CD20, positivo difuso; Bc12, positivo focal; CD10, negativo; CD5 y CD3, negativos en células grandes y positivos en linfocitos pequeños dispersos acompañantes; CD23, negativo; Bc16, positivo, y Ki67, positivo en el 80%. Estos datos permitieron concluir el diagnóstico de proceso linfoproliferativo B de células grandes con alto recambio celular (DLBCL).

Con el objetivo de estadificar la lesión, se realizó un estudio tomográfico que no detectó lesiones ocupantes de espacio a nivel torácico ni mediastinal. Se observó un engrosamiento de las paredes gástricas, a correlacionar con los antecedentes e historia clínica del paciente.

Se le realizó una ecoendoscopia gástrica que mostró una lesión ulcerada con disminución de la elasticidad a nivel del cuerpo, la cual era hipoeoica, ocupaba toda la pared, presentaba un grosor de 15 mm como máximo y no se extendía más allá de la pared. Se presentaron ocho imágenes ganglionares de hasta 11 mm perigástricos y peripáncreáticos.

Finalmente, se arribó al diagnóstico de linfoma gástrico primario de células grandes B, estadio E2 y ganglionar III1, según la clasificación de Lugano, por implicar el compromiso de ganglios locales, serosa y tejidos adyacentes.

## Discusión

Las úlceras pépticas gigantes se definen por presentar un diámetro superior a 2 cm, en el caso de las duodenales y superior a 3 cm, en el caso de las gástricas.<sup>1</sup>

Los pacientes pueden presentarse con antecedentes típicos de larga data o referir escasos síntomas previos. La pérdida de peso es más frecuente en las úlceras gigantes, en las cuales aumenta la sospecha de malignidad.<sup>1</sup>

Las UD gigantes, por lo común, se hallan en la pared posterior y pueden asociarse con un dolor que se irradia a la espalda. Las UG, típicamente, ocurren en el cuerpo gástrico y en la región prepilórica.<sup>1</sup>

Las úlceras gigantes tienen mayor riesgo de complicaciones, tales como: recaídas (sobre todo las que tienen cicatrices densas que resultan en deformaciones, incluyendo obstrucción pilórica), hemorragia severa (aumenta dos veces el riesgo de sangrado) y perforación (riesgo cuatro a cinco veces mayor). Las UD gigantes tienen mayor frecuencia de complicaciones y mortalidad, por lo que se sugiere la consulta precoz con cirugía, aunque el requerimiento de cirugía no sea los más común, actualmente.<sup>2</sup>

En cuanto a la fisiopatología de las úlceras gigantes, no se ha descrito un aspecto fisiopatológico diferente al de las de menor tamaño.<sup>1</sup> En general, se asocian al consumo de AINEs. Pueden estar presentes en pacientes con enfermedad de Crohn, trasplante y uso de metanfetaminas. Por otra parte, se han informado úlceras gigantes duodenales o prepilóricas vinculadas a la presencia de insuficiencia renal en estadio terminal.<sup>1,2</sup>

Las UG pueden conllevar un mayor riesgo de alojar un carcinoma, el cual debe sospecharse y excluirse, dado que el riesgo de ser secundaria a una lesión maligna se encuentra aumentado cuatro veces.<sup>2</sup> El diagnóstico suele demorarse en una tercera parte de los casos, aproximadamente.<sup>1</sup>

El diagnóstico radiológico, en particular de la UD gigante, suele ser difícil. Las úlceras gigantes pueden simular un bulbo deformado o un divertículo. La forma, la rigidez, las contracciones y el patrón de la mucosa proporcionan indicios.<sup>1</sup> El estrechamiento posbulbar es frecuente y pueden observarse defectos de relleno, a menudo debidos a trombos.<sup>1</sup> En la mayoría de los casos, la endoscopia proporciona el diagnóstico, aunque la extensión de la úlcera puede no ser apreciada.<sup>1</sup> Cicatrizan lentamente y necesitan tratamiento médico sostenido. Se espera un ritmo de cicatrización de 3 mm por semana.<sup>2</sup>

Las úlceras gigantes requieren de un seguimiento más frecuente y, a veces, de más de un estudio histológico para llegar al diagnóstico. Las guías británicas, sugieren realizar endoscopias de control con una periodicidad de 6 a 8 semanas, con tomas de al menos siete muestras de la base y de los bordes de la mismas, para aumentar la sensibilidad diagnóstica. La persistencia o progresión de la lesión, sugeriría malignidad, en caso de no ser certificada por histología.<sup>3</sup>

Si bien existen casos en la bibliografía que refieren sangrado luego de biopsias gástricas, incluyendo casos que requieren atención hospitalaria o tratamientos endoscópicos, los mismos tienen, habitualmente, una buena evolución. Por todo esto, no está aconsejado diferir la toma de biopsia para no retrasar el diagnóstico y aumentar los costos de salud por procedimientos endoscópicos reiterados, tal como sucedió en nuestro paciente.<sup>4-6</sup> La frecuencia de sangrado posterior a la biopsia varía de 0,03 a 10,14%. La hemorragia fatal es un hecho infrecuente, reportada en un rango entre el 0,01% en un estudio noruego y a un 0,007% en un estudio británico. Dichos estudios, adjudican dichas diferencias a mecanismos diversos, entre los que se encuentran: biopsias de arteria esplénica, trastornos de coagulación entre otros. En reportes de la ASGE, la tasa de mortalidad fue menor, 0,0004%.<sup>7</sup> Por lo dicho, no sería aconsejable dejar de biopsiar estas lesiones, aún en el contexto de un sangrado activo.

Se han intentado buscar factores predictores de malignidad ante el diagnóstico de una úlcera gástrica gigante. Según el artículo de Lord *et al.*,<sup>3</sup> existen factores protectores asociados, tales como: localización de la úlcera, mayor probabilidad en úlceras de fundus, cardias o incisura vs. cuerpo y antro (OR 4,417 [IC 95% 1,10 – 17,76]), ausencia de sospecha endoscópica por las características de la lesión (OR 0,138 [IC 95% 0,05 – 0,39]), edad del paciente (OR 0,202 [IC 95% 0,06 – 0,71]), comparado el rango etario entre 20 – 59 años, con los que tienen entre 60 – 99 años.<sup>3</sup>

Los linfomas gástricos primarios son poco frecuentes, representan entre el 2 y el 8% de las neoplasias gástricas.<sup>8</sup> En su mayoría, se originan en linfocitos B clonales, siendo muy raros los de origen T y los linfomas tipo Hodgkin.<sup>9</sup> Los linfomas no Hodgkin nodales o de otra localización pueden comprometer en forma secundaria al estómago y ser diagnosticados cuando afectan a este órgano. El estómago es el órgano más afectado del tracto gastrointestinal. Se considera que representa entre un 60 y un 70% de las afectaciones del tracto digestivo y puede representar entre el 30 y el 45% de todos los linfomas extra nodales.<sup>8, 10-12</sup>

Los linfomas no Hodgkin extra nodales representan

cifras variables de prevalencia en diversos estudios desde un 24% en países de Norteamérica, hasta un 48% en países del mediterráneo. El tracto gastrointestinal es el sitio más frecuentemente afectado por los linfomas extranodales.<sup>8-10</sup> Representa, según algunos autores, entre el 10 y el 15% de todos los linfomas no Hodgkin y entre el 30 y el 40% de todos los linfomas no Hodgkin extra nodales.<sup>11</sup>

El linfoma de la zona marginal o, también llamado, linfoma MALT (linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa, por su sigla en inglés) y el linfoma difuso de células grandes B son los tipos histológicos más frecuentes. Además, existen otras variantes informadas, por lo general, como reportes de caso que corresponden a linfomas de Burkitt, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma T periférico y linfoma de Hodgkin.<sup>10, 11</sup>

En la mayoría de los casos, el linfoma MALT (de la zona marginal extranodal) se comporta como una enfermedad indolente, con un espectro de síntomas que van desde la dispepsia, hasta el sangrado gastrointestinal o vómitos persistentes. Las manifestaciones clínicas más comunes son la pérdida de peso, el dolor abdominal y la hemorragia del tracto gastrointestinal. La inmunohistoquímica es indispensable para realizar el diagnóstico, mostrando un perfil de linfocito B (CD20 positivo) con restricción de cadena ligeras ( $\kappa$  o  $\lambda$ ). En lo que respecta a los linfomas de alto grado que pueden desarrollarse de novo o a partir de un linfoma MALT preexistente, su curso clínico es más agresivo. Su presentación es similar a la del carcinoma de estómago, presentándose principalmente con dolor epigástrico, dispepsia y pérdida de peso. En este caso, el inmunoperfil también es indispensable para establecer el diagnóstico diferencial con otras clases de linfoma, así como para subclasificar el tipo de linfoma difuso, mostrando un inmunoperfil de linfocitos B (CD20 positivo) y su grado de diferenciación: como son tipo centro germinal, postcentro germinal o anaplásico (CD10, BCL2, BCL6, MUM1, ALK1).<sup>10, 11</sup> La infección por *H. pylori* se relaciona hasta en el 90% de los casos con linfoma tipo MALT y su asociación es clara, mientras que con el linfoma difuso este vínculo es menor (35%) siendo el rol en la fisiopatología controversial.<sup>8</sup> La ubicación más frecuente es la parte media y distal del estómago, seguidos por las formas difusas y los ubicados en forma proximal.<sup>10, 11</sup>

El paciente descrito por nuestro grupo debuta con un episodio de hemorragia digestiva causada por una úlcera gigante gástrica, la cual finalmente representó una lesión por linfoma gástrico primario extra nodal B de células grandes de alto recambio celular. Dicha lesión se asoció a *H. pylori* y se localizó en la región media del estómago sobre la cara posterior.

Al revisar las formas de presentación clínica de los linfomas gástricos, la úlcera gigante gástrica no está descrita dentro de las más frecuentes. Como se mencionó, la dispepsia, el dolor abdominal inespecíficos y los síntomas de impregnación son los motivos de consulta habitual. Se han descrito ejemplos de debut de perforación gástrica espontánea como reportes de casos aislados.

Por lo antes mencionado, nos resulta de utilidad presentar este caso clínico para considerar la presencia de linfomas gástricos primarios dentro de las etiologías a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de dichas lesiones, así como a la inversa, reconocer a la úlcera gástrica gigante como una forma de presentación de estos linfomas.

**Consentimiento para la publicación.** Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.

**Propiedad intelectual.** Los autores declaran que los datos que figuran en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

#### 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:** Fernandez GR, Zanetti M, Argüello MR y col. Úlcera gigante gástrica como forma de presentación del linfoma gástrico primario. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(3):358-62. <https://doi.org/10.52787/10.52787/sdee3831>

#### Referencias

1. Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. 6ta edición. Capítulo 40: Úlcera péptica y sus complicaciones. Editorial médica panamericana. 2000;1:691-2.
2. Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG. *et al.* Yamada's Textbook of Gastroenterology. 6ta Edición. Capítulo 56: Peptic ulcer. disease. Wiley Blackwell. 2016;1:1052.

3. Lord R, El-Feki M, Tomos L. *et al.* Giant gastric ulcers: Malignancy yield and predictors from a 10-year retrospective single centre cohort. *United European Gastroenterology Journal.* 2018;6(7):1000-6.
4. Domellöf L, Enander LK, Nilsson F. Bleeding as a Complication to Endoscopic Biopsies from the Gastric Remnant after Ulcer Surgery. *Scand J Gastroenterol.* 1983;18(7):951-4.
5. Rezapour M, Verhille M. Upper GI endoscopy complication: a case of a post- gastric biopsy bleeding from a visible vessel. *MOJ Clin Med Case Rep.* 2017;6(2):39-40.
6. Zubarik R, Eisen G, Mastropietro C, *et al.* Prospective Analysis of Complications 30 days after Outpatient Upper Endoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94:1539-1545.
7. Vu CKF, Korman MG, Bejer I, *et al.* Bleeding After Cold Biopsy. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(7):1141-3.
8. Zullo A, Hassan C, Ridola L, *et al.* Gastric MALT Lymphoma: Old and New Insights. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):27-33.
9. Ferruci PF, Zucca E. Primary Gastric Lymphoma Pathogenesis And Treatment: What Has Changed Over The Past 10 Years? *Br J Haematol.* 2007;136(4):521-38.
10. Tecu-Cortes JA, Grube-Pagola P, Alderete-Vázquez G. Linfoma gástrico primario. Serie de 28 casos: ¿Es el linfoma MALT el único que se presenta? *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2017;47(4):307-10.
11. Psyrris A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann Oncol.* 2008;19:1992-9.

# Solución del caso. Masa epigástrica como causa de dolor abdominal crónico en pediatría

Viene de la página 279

### Diagnóstico

#### Tricobezoar

Se define al bezoar como el acúmulo de sustancias de origen orgánico dentro del tracto gastrointestinal de humanos y ciertos animales.<sup>1, 2</sup> Existen varios tipos de bezoares, los cuales se clasifican según su constitución primaria: los más comunes son el fitobezoar (vegetal), el tricobezoar (cabello) y el lactobezoar (fórmula láctea).<sup>3</sup>

La formación del tricobezoar se presenta, habitualmente, en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos impulsivos y compulsivos que ocasionan la ingesta de cabello conocido como tricofagia secundaria a tricotilomanía. De esta forma, se forma una masa mezclada de cabellos, alimentos, fibras, materiales no digeribles y componentes enzimáticos gástricos que, posteriormente, se acumularán en el estómago, formando una masa en forma de bola, ya que el cabello humano es resistente a la digestión y al peristaltismo, logrando su acumulación en los pliegues gástricos.<sup>2, 4</sup>

Los pacientes con un tricobezoar pueden estar asintomáticos por un largo tiempo, lo que dificulta al clínico el diagnóstico temprano. Esto ocasiona de forma crónica una anemia grave por hemorragias intestinales o síndromes de malabsorción.<sup>3</sup> El diagnóstico suele realizarse a través de la endoscopia, visualizando el cabello que ocupa la cavidad gástrica.<sup>2, 3</sup>

La laparoscopia es el patrón de oro para el diagnóstico y su tratamiento, ya que se ha asociado con mejores resultados, una estancia hospitalaria más corta y menos complicaciones posoperatorias, en comparación directamente con la laparotomía. Sin embargo, la laparotomía sigue siendo el tratamiento de elección para grandes tricobezoares, debido a que permite la visualización del resto del intestino en busca de lesiones satélites y un tiempo requerido menor.<sup>5</sup>

**Consentimiento para la publicación.** Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes

clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.

**Propiedad intelectual.** Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

#### 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:** Romero Muñoz PA, Gutiérrez Gaitán MP, Aguirre Borrero BL y col. Masa epigástrica como causa de dolor abdominal crónico en pediatría. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021;51(3):279, 363. <https://doi.org/10.52787/lpca8614>

#### Referencias

1. Castrillón Peña EL, Espinosa Moreno MF, Barrios Torres JC, y col. Tricobezoar gastroduodenal en la edad escolar. Caso clínico. *Archivos argentinos de pediatría.* 2019;117(3): e284-7.
2. Mohammed AA, Arif SH. Huge trichobezoar presenting as abdominal mass and weight loss: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;57:33-5.
3. Zhao JL, Zhao WC, Wang YS. Endoscopic retrieval of gastric trichophytobezoar: Case report of a 12-year-old girl with trichophagia. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(3):e5969.
4. Akbar S, Akbar L, Akbar N, et al. Trichobezoar-Induced Heartburn in a Teenage Girl: A Case Report. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2018;6:2324709618776345.
5. AlQaseer A, Rahman AlHarmi RA, AbuAli N, et al. case of trichobezoar causing pancreatitis in a young woman. *BMJ Case Reports.* 2019;12(12):e229173.

ACTA  
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 51 N°3 año 2021