

# AOTTA

## GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 51 N°4 año 2021

ISSN: 2469-1119

### SECCIÓN EVIDENCIAS

- 372** Test diagnósticos: ¿Nos basta con considerar su sensibilidad y especificidad?  
*Emiliano Rossi*

### REVISIONES

- 378** El papel de la microbiota intestinal en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable  
*Giada De Palma, Premysl Bercik*
- 385** Mecanismos patogénicos del microbioma en la enfermedad inflamatoria intestinal: rol de la actividad proteolítica bacteriana  
*Alba Santiago Badenas, Elena F Verdu*
- 394** Probióticos en enfermedad celíaca: ¿estamos listos para su aplicación en la práctica clínica?  
*Gastón H Rueda, M Inés Pinto-Sánchez*

### IMAGEN DEL NÚMERO

- 403** Causa inusual de pancreatitis recurrente  
*Paula Marinhos, Nebil Larrañaga, Hugo Altieri Mohedano, Marina Belen Bustamante, German Espil, Shigeru Kozima*

### MANUSCRITOS ORIGINALES

- 404** Calprotectina fecal en patología gastrointestinal en niños colombianos: estudio observacional  
*Michelle Higuera-Carrillo, Silvana Dadán, Jhon Camacho-Cruz, Wilson Daza-Carreño*
- 413** Prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con anemia por deficiencia de hierro en Brasilia, Brasil: un estudio de corte transversal  
*Wandregiselo Ponce de Leon Júnior, Riccardo Pratesi, Felipe Mendes Dos Santos Cardia, Lenora Gandolfi, Rosa Harumi Uenish*

### MANUSCRITOS ORIGINALES

- 420** Colangitis aguda moderada: impacto de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica temprana en la mortalidad y estadía hospitalaria  
*Mauricio Luis Higa, Manuel Alejandro Mahler, Victor Hugo Abecia Soria, Dante Manzoni, Juan Eduardo Pizzala, Fernando Ignacio Giménez, Cristina Elizondo, Augusto Mario Villaverde, Mariano Marcolongo*
- 425** Fenotipos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico: estudio de corte transversal en un centro de atención terciaria  
*Federico Jesús Bazan, Harumi Hashimoto Funada, Tatiana Uehara, Esteban González Ballerga, Adriana Tevez*
- 431** Endometriosis intestinal, una causa de suboclusión intestinal poco sospechada. Serie de casos  
*Tomas Pérez, Romina Lorena Alsina Farreta, María Laura González, Analía Verónica Pasqua, María Josefina Sobrero, Juan Pablo Santino, Mariano Martín Marcolongo*

### CASOS CLÍNICOS

- 437** Compromiso gastrointestinal inusual en paciente pediátrico con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Reporte de un caso  
*Gustavo Javier Tagliaferro, Verónica Busoni, María Cecilia Bertinotti, Carmen De Cunto, Marina Orsi*
- 441** Criptococosis gástrica en un paciente con VIH/SIDA  
*Patricia Vega, Natalia Sol Tamashiro, Pedro Oscar Manzella, Germán Rojas, María Alejandra Avagnina, Ana Andrea Pisarevsky*
- 446** Ameboma rectal y abscesos hepáticos: un simulador de cáncer colorrectal  
*Lina Paola Tovar, Jean Paul Gómez, Adriana Margarita Trejos*
- 450** Perforación intestinal por paracoccidiodomicosis: una causa poco frecuente. Reporte de un caso y revisión de la literatura  
*Maximiliano Federico García, Jorge Alberto Obeid, Oscar Dalzio Brosutti, Mauricio Alejandro Minetti, Emilio Martín García Calcaterra, María Soledad Cian*
- 457** Paracoccidiodomicosis como causa de úlceras ileocolónicas y fístula enterocutánea. Reporte de un caso  
*Marta Juliana Mantilla, Ferney Africano, Juan José Chaves, Isabel Bolívar, German Tovar*



**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)



**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**

Carlos Daniel Casuscelli

**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**



/actagastro



/ACTA\_Gastro



/actagastro



**COMISIÓN DIRECTIVA  
SAGE - PERÍODO 2021**

**PRESIDENTE**  
Fabio Nachman

**VICEPRESIDENTE**  
Alfredo Currás

**SECRETARIA**  
Dolores Matoso

**PROSECRETARIA**  
Josefina Etchevers

**TESORERA**  
Maricel Bellicoso

**PROTESORERO**  
Martín Toro

**VOCALES TITULARES**  
Claudia Bestani  
María Eugenia Oregui  
Josefina Sobrero

**VOCALES SUPLENTE**  
Gustavo Fabian Benito  
Juan Manuel Marini  
María Lucila Petrucci

**CONSULTOR  
EXPRESIDENTE**  
Edgardo Smecuol



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

**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>Test diagnósticos: ¿Nos basta con considerar su sensibilidad y especificidad?</b> <i>Emiliano Rossi</i>	<b>372</b>
<b>REVISIONES</b>	<b>El papel de la microbiota intestinal en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable</b> <i>Giada De Palma, Premysl Bercik</i>	<b>378</b>
	<b>Mecanismos patogénicos del microbioma en la enfermedad inflamatoria intestinal: rol de la actividad proteolítica bacteriana</b> <i>Alba Santiago Badenas, Elena F Verdu</i>	<b>385</b>
	<b>Probióticos en enfermedad celíaca: ¿estamos listos para su aplicación en la práctica clínica?</b> <i>Gastón H Rueda, M Inés Pinto-Sánchez</i>	<b>394</b>
<b>IMAGEN DEL NÚMERO</b>	<b>Causa inusual de pancreatitis recurrente</b> <i>Paula Marinhas, Nebil Larrañaga, Mohedano Hugo Altieri, Marina Belen Bustamante, German Espil, Shigeru Kozima</i>	<b>403</b>
<b>MANUSCRITOS ORIGINALES</b>	<b>Calprotectina fecal en patología gastrointestinal en niños colombianos: estudio observacional</b> <i>Michelle Higuera-Carrillo, Silvana Dadán, Jhon Camacho-Cruz, Wilson Daza-Carreño</i>	<b>404</b>
	<b>Prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con anemia por deficiencia de hierro en Brasilia, Brasil: un estudio de corte transversal</b> <i>Wandregiselo Ponce de Leon Júnior, Riccardo Pratesi, Felipe Mendes Dos Santos Cardia, Lenora Gandolfi, Rosa Harumi Uenish</i>	<b>413</b>
	<b>Colangitis aguda moderada: impacto de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica temprana en la mortalidad y estadía hospitalaria</b> <i>Mauricio Luis Higa, Manuel Alejandro Mahler, Victor Hugo Abecia Soria, Dante Manazzoni, Juan Eduardo Pizzala, Fernando Ignacio Giménez, Cristina Elizondo, Augusto Mario Villaverde, Mariano Marcolongo</i>	<b>420</b>
	<b>Fenotipos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico: estudio de corte transversal en un centro de atención terciaria</b> <i>Federico Jesús Bazan, Harumi Hashimoto Funada, Tatiana Uehara, Esteban González Ballera, Adriana Tevez</i>	<b>425</b>
	<b>Endometriosis intestinal, una causa de suboclusión intestinal poco sospechada. Serie de casos</b> <i>Tomas Pérez, Romina Lorena Alsina Farreta, María Laura González, Analía Verónica Pasqua, María Josefina Sobrero, Juan Pablo Santino, Mariano Martín Marcolongo</i>	<b>431</b>



<b>CASOS CLÍNICOS</b>	<p><b>Compromiso gastrointestinal inusual en paciente pediátrico con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Reporte de un caso</b> <span style="float: right;"><b>437</b></span>  <i>Gustavo Javier Tagliaferro, Verónica Busoni, María Cecilia Bertinotti, Carmen De Cunto, Marina Orsi</i></p> <hr/> <p><b>Criptococosis gástrica en un paciente con VIH/SIDA</b> <span style="float: right;"><b>441</b></span>  <i>Patricia Vega, Natalia Sol Tamashiro, Pedro Oscar Manzella, Germán Rojas, María Alejandra Avagnina, Ana Andrea Pisarevsky</i></p> <hr/> <p><b>Ameboma rectal y abscesos hepáticos: un simulador de cáncer colorrectal</b> <span style="float: right;"><b>446</b></span>  <i>Lina Paola Tovar, Jean Paul Gómez, Adriana Margarita Trejos</i></p> <hr/> <p><b>Perforación intestinal por paracoccidiodomicosis: una causa poco frecuente. Reporte de un caso y revisión de la literatura</b> <span style="float: right;"><b>450</b></span>  <i>Maximiliano Federico García, Jorge Alberto Obeid, Oscar Dalzio Brosutti, Mauricio Alejandro Minetti, Emilio Martín García Calcaterra, María Soledad Cian</i></p> <hr/> <p><b>Paracoccidiodomicosis como causa de úlceras ileocolónicas y fístula enterocutánea. Reporte de un caso</b> <span style="float: right;"><b>457</b></span>  <i>Marta Juliana Mantilla, Ferney Africano, Juan José Chaves, Isabel Bolívar, German Tovar</i></p> <hr/>
<b>SOLUCIÓN DEL CASO</b>	<p><b>Causa inusual de pancreatitis recurrente</b> <span style="float: right;"><b>462</b></span>  <i>Paula Marinhas, Nebil Larrañaga, Mohedano Hugo Altieri, Marina Belen Bustamante, German Espil, Shigeru Kozima</i></p> <hr/>



<b>EVIDENCE SECTION</b>	<b>Diagnostic Test: Is It Enough to Consider Sensitivity and Specificity?</b> <i>Emiliano Rossi</i>	<b>375</b>
<b>REVIEWS</b>	<b>Gut Microbiome and Its Role in the Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome</b> <i>Giada De Palma, Premysl Bercik</i>	<b>378</b>
	<b>Emerging Pathogenic Mechanisms in Inflammatory Bowel Disease: Role of Bacterial Proteolytic Activity</b> <i>Alba Santiago Badenas, Elena F Verdu</i>	<b>385</b>
	<b>Probiotics in Celiac Disease: Are We Ready for Their Use in Clinical Practice?</b> <i>Gastón H Rueda, M Inés Pinto-Sánchez</i>	<b>394</b>
<b>IMAGE OF NUMBER</b>	<b>Unusual cause of recurrent pancreatitis</b> <i>Paula Marinhos, Nebil Larrañaga, Mohedano Hugo Altieri, Marina Belen Bustamante, German Espil, Shigeru Kozima</i>	<b>403</b>
<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	<b>Fecal Calprotectin in Gastrointestinal Pathology in Colombian Children: an Observational Study</b> <i>Michelle Higuera-Carrillo, Silvana Dadán, Jhon Camacho-Cruz, Wilson Daza-Carreño</i>	<b>404</b>
	<b>Prevalence of Celiac Disease in Patients with Iron Deficiency Anemia in Brasília, Brazil: A Cross-Sectional Study</b> <i>Wandregêlo Ponce de Leon Júnior, Riccardo Pratesi, Felipe Mendes Dos Santos Cardia, Lenora Gandolfi, Rosa Harumi Uenish</i>	<b>413</b>
	<b>Moderate Acute Cholangitis: Impact of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography On Mortality Hospital Stay</b> <i>Mauricio Luis Higa, Manuel Alejandro Mahler, Victor Hugo Abecia Soria, Dante Manazzoni, Juan Eduardo Pizzala, Fernando Ignacio Giménez, Cristina Elizondo, Augusto Mario Villaverde, Mariano Marcolongo</i>	<b>420</b>
	<b>Phenotypes in Gastroesophageal Reflux Disease: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Center</b> <i>Federico Jesús Bazan, Harumi Hashimoto Funada, Tatiana Uehara, Esteban González Ballera, Adriana Tevez</i>	<b>425</b>
	<b>Intestinal Endometriosis, an Under-Suspected Cause of Intestinal Subocclusion: A Case Series</b> <i>Tomas Pérez, Romina Lorena Alsina Farreta, María Laura González, Analía Verónica Pasqua, María Josefina Sobrero, Juan Pablo Santino, Mariano Martín Marcolongo</i>	<b>431</b>



<b>CASE REPORTS</b>	<b>Unusual Gastrointestinal Involvement in a Pediatric Patient with Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies-Associated Vasculitis. A Case Report</b>	<b>437</b>
	<i>Gustavo Javier Tagliaferro, Verónica Busoni, María Cecilia Bertinotti, Carmen De Cunto, Marina Orsi</i>	
	<b>Gastric Cryptococcosis in a Patient With HIV/AIDS</b>	<b>441</b>
	<i>Patricia Vega, Natalia Sol Tamashiro, Pedro Oscar Manzella, Germán Rojas, María Alejandra Avagnina, Ana Andrea Pisarevsky</i>	
	<b>Rectal Ameboma and Liver Abscesses: A Colorectal Cancer Simulator</b>	<b>446</b>
	<i>Lina Paola Tovar, Jean Paul Gómez, Adriana Margarita Trejos</i>	
	<b>Intestinal Perforation due to Paracoccidioidomycosis: An Ucommon Cause. A Case Report and Review of the Literature</b>	<b>450</b>
	<i>Maximiliano Federico García, Jorge Alberto Obeid, Oscar Dalzio Brosutti, Mauricio Alejandro Minetti, Emilio Martin García Calcaterra, María Soledad Cian</i>	
	<b>Paracoccidioidomycosis as a Cause of Ileocolonic Ulcers and Enterocutaneous Fistula. A Case Report</b>	<b>457</b>
	<i>Marta Juliana Mantilla, Ferney Africano, Juan José Chaves, Isabel Bolivar, German Tovar</i>	
<b>CASE SOLUTION</b>	<b>Unusual cause of recurrent pancreatitis</b>	<b>462</b>
	<i>Paula Marinhas, Nebil Larrañaga, Mohedano Hugo Altieri, Marina Belen Bustamante, German Espil, Shigeru Kozima</i>	

## Test diagnósticos: ¿Nos basta con considerar su sensibilidad y especificidad?

Emiliano Rossi 

Médico cardiólogo. Departamento de Investigación. Hospital Italiano de Buenos Aires.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):372-374

Recibido: 05/09/2021 / Aceptado: 29/10/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/FYYW6593>

El acto médico se basa en la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre. Todo lo que hagamos para reducirla aumenta nuestra probabilidad de éxito. Para ello, es fundamental hacer una adecuada interpretación de los resultados de los test diagnósticos.

Vamos a recordar las principales definiciones que hacen a la precisión de un test diagnóstico. Las dos medidas básicas son su sensibilidad (S) y especificidad (E). La S es la probabilidad de tener un resultado positivo del test en pacientes que tienen la enfermedad. La E es la probabilidad de tener un resultado negativo en pacientes que no tienen la enfermedad. Al hablar de enfermedad nos estamos refiriendo a la condición que el test sea capaz de detectar.<sup>1</sup>

Al realizar un test diagnóstico vamos a encontrar cuatro situaciones posibles. Los verdaderos positivos

(VP) son aquellos pacientes con la enfermedad en quienes el test es positivo. Los verdaderos negativos (VN) son aquellos pacientes sin la enfermedad en quienes el test es negativo. Los falsos negativos (FN) son aquellos con la enfermedad en quienes el test es falsamente negativo. Los falsos positivos (FP) son aquellos sin la enfermedad en quienes el test es falsamente positivo. Entonces, podemos definir la S como la probabilidad de encontrar un VP entre los pacientes que tienen la enfermedad (VP/VP+FP) y la E como la probabilidad de tener un VN entre aquellos que no tienen la enfermedad (VN/VN+FP) (Tabla 1).<sup>1</sup>

**Tabla 1.** Precisión diagnóstica de un test

Test	Enfermedad		
	Presente	Ausente	
<b>Positivo</b>	Verdadero positivo (VP)	Falso positivo (FP)	VP + FP
<b>Negativo</b>	Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)	FN + VN
	VP + FN	FP + VN	

Para interpretar los resultados de un test diagnóstico es necesario responder las siguientes preguntas: ¿cuál es la probabilidad de que un paciente tenga la enfermedad

**Correspondencia:** Emiliano Rossi  
Correo electrónico: [emiliano.rossi@hospitalitaliano.org.ar](mailto:emiliano.rossi@hospitalitaliano.org.ar)



si tiene un resultado positivo? y ¿cuál es la probabilidad de que un paciente no tenga la enfermedad si tiene un resultado negativo? Las respuestas a estas preguntas son el valor predictivo positivo (VPP) y el negativo (VPN), respectivamente.<sup>1</sup>

Resumiendo, para la interpretación de los resultados deben considerarse, además del rendimiento diagnóstico del test, el contexto clínico y la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada.

Trataremos de incorporar estos conceptos aplicándolos a un problema de relevancia epidemiológica como la pandemia de covid-19. Es sabido que la detección precoz y el aislamiento de los pacientes infectados con SARS-CoV2 es uno de los pilares fundamentales para disminuir la propagación de la enfermedad.

Desde la primera secuenciación genética del SARS-CoV-2 se han desarrollado test de amplificación de ácidos nucleicos (RT-PCR) para la detección del virus en varios tipos de muestras clínicas, frecuentemente hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) continúa recomendando actualmente el diagnóstico de covid-19 mediante pruebas moleculares que detectan el ARN del virus SARS-CoV-2.<sup>2</sup>

La precisión diagnóstica de la RT-PCR para la detección de la infección activa por SARS-CoV-2 se ha reportado con una sensibilidad del 81,5-92,2% y una especificidad del 87-100%. Si bien son pruebas muy específicas que pueden detectar niveles bajos de ARN viral, su sensibilidad en el contexto clínico depende del tipo y la calidad de la muestra obtenida, la duración de la enfermedad al momento de la evaluación y las características del test. Es importante recordar que cuando la probabilidad pretest es alta, un resultado positivo debe considerarse como confirmatorio. En cambio, uno negativo debe hacer considerarnos el retesteo (debido a que los test no son 100% sensibles).<sup>2-4</sup>

Consideremos un primer escenario de un paciente con síntomas compatibles con covid-19, perteneciente a una población que tiene una baja prevalencia de infección por SARS-CoV2, en el que estimamos una probabilidad pretest de enfermedad del 20% y al que le realizamos un test RT-PCR que posee, según el fabricante, una S 90% y una E 95%. Responderemos nuestra primera pregunta: ¿cuál es la probabilidad de que un paciente tenga la enfermedad si tiene un resultado positivo?  $VPP = VP / (VP + FP) = 90 / (90 + 5) = 0,95$  o 95%. Ahora responderemos nuestra segunda pregunta: ¿cuál es la probabilidad de que un paciente no tenga la enfermedad si tiene un resultado negativo? Para esto calcularemos el

VPN.  $VPN = VN / (VN + FN) = 95 / (95 + 10) = 0,9$  o 90%.

Sin embargo, es más útil calcular la probabilidad postest (P) positiva y negativa a partir del teorema de Bayes, el cual permite estimarlas a partir de la S y E del test y de la probabilidad pretest de la enfermedad. Al incorporar la probabilidad de tener la enfermedad antes de realizar el test se tiene en cuenta el contexto clínico en el que este se realiza. La probabilidad pretest ( $p$ ) va a depender, como mencionamos, de los antecedentes del paciente, las manifestaciones clínicas y la prevalencia de la enfermedad en la población.

Aplicaremos estos conceptos a nuestro primer ejemplo.

La probabilidad postest (P) positivo es la probabilidad de tener la enfermedad dado un test positivo.

$$P(\text{enfermedad} \mid \text{test}+) = [S \times p] / [S \times p + (1 - E) \times (1 - p)] = [0,9 \times 0,2] / [0,9 \times 0,2 + (1 - 0,95) \times (1 - 0,2)] = 0,81 \text{ o } 81\%$$

La probabilidad postest negativo es la probabilidad de no tener la enfermedad dado un test negativo.

$$P(\text{no enfermedad} \mid \text{test}-) = [E \times (1 - p)] / [E \times (1 - p) + (1 - S) \times p] = [0,95 \times (1 - 0,2)] / [0,95 \times (1 - 0,2) + (1 - 0,9) \times 0,2] = 0,97 \text{ o } 97\%$$

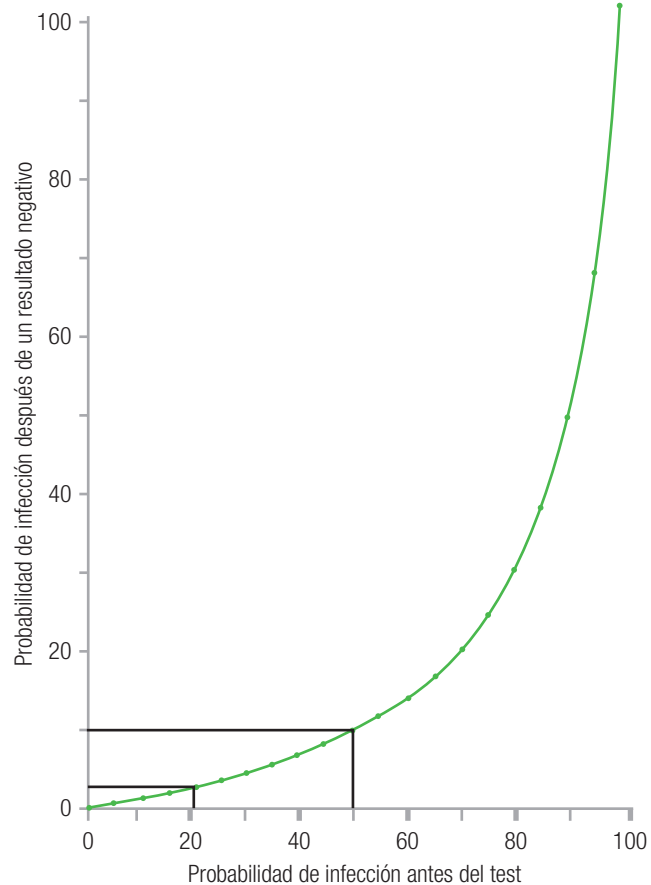
Veremos un segundo escenario de un paciente con síntomas compatibles con covid-19, al que le realizamos el mismo test RT-PCR (S 90% y una E 95%), aunque, esta vez el paciente proviene de una población con alta prevalencia de SARS-CoV2, en la que estimamos una probabilidad pretest del 50%. La estimación del VPP y VPN teóricos será la misma que en el caso anterior, pero no así la probabilidad postest basada en la probabilidad pretest.

$$P(\text{enfermedad} \mid \text{test}+) = [S \times p] / [S \times p + (1 - E) \times (1 - p)] = [0,9 \times 0,5] / [0,9 \times 0,5 + (1 - 0,95) \times (1 - 0,5)] = 0,95 \text{ o } 95\%$$

$$P(\text{no enfermedad} \mid \text{test}-) = [E \times (1 - p)] / [E \times (1 - p) + (1 - S) \times p] = [0,95 \times (1 - 0,5)] / [0,95 \times (1 - 0,5) + (1 - 0,9) \times 0,5] = 0,90 \text{ o } 90\%$$

Observamos que a medida que aumenta la prevalencia pretest, disminuye la probabilidad de no tener la enfermedad dado un test negativo (aun manteniendo constantes la S y E) (Figura 1).<sup>5</sup> En nuestro ejemplo pasamos de una P (no enfermedad | test-) de 97% al 90%. Es por ello que en un contexto epidemiológico de alta circulación viral un resultado negativo de un test, por más que este posea alta S y E, no descarta la infección por SARS-CoV-2.

**Figura 1.** Probabilidad de infección por SARS-CoV2 después de tener un resultado negativo, frente a distintas probabilidades pretest (para un test con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 95%)



#### 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:** Emiliano Rossi. Test diagnósticos: ¿Nos basta con considerar su sensibilidad y especificidad? Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(4):372-4 <https://doi.org/10.52787/FYYW6593>

#### Referencias

- Weinstein S, Obuchowski NA, Lieber ML. Clinical evaluation of diagnostic tests. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(1):14-9. doi: 10.2214/ajr.184.1.01840014. PMID: 15615943.
- Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS COV-2, versión 2 (actualizada al 03/05/2021). Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.
- Kanji, J.N., Zelyas, N., MacDonald, C. *et al.* False negative rate of COVID-19 PCR testing: a discordant testing analysis. *Virol J* 18, 13 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01489-0>
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323(22):2249-51. doi:10.1001/jama.2020.8259
- Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. *N Engl J Med.* 2020;383(6):e38. doi: 10.1056/NEJMp2015897. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32502334.

## Diagnostic Test: Is It Enough to Consider Sensitivity and Specificity?

Emiliano Rossi 

Cardiologist. Department of Investigation. Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):375-377

Received: 05/09/2021 / Accepted: 29/10/2021 / Published online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/FYYW6593>

The medical act is based on making decisions under conditions of uncertainty. Everything we do to reduce it increases our probability of success. For this, it is essential to make an adequate interpretation of the results of the diagnostic tests.

We are going to remember the main definitions that establish the precision of a diagnostic test. The two basic measures are sensitivity (S) and specificity (E). S stands for the probability of having a positive test, result in patients who have the disease and E is the probability of having a negative result in patients who do not have the disease. When we speak of disease we are referring to the condition that the test is capable of detecting.<sup>1</sup>

When performing a diagnostic test, we will find four possible situations. The true positives (TP) are those patients with the disease in whom the test is positive and the true negatives (TN) are those patients without the disease in whom the test is negative. False negatives (FN) are those with the disease in whom the test is falsely negative, whereas false positives (FP) are those without the disease in whom the test is false positive. Then, we can define S as the probability of finding a TP among patients who have the disease (TP + FN) and E as the probability of having a TN among those without it (TN + FP) (Table 1).<sup>1</sup>

**Table 1.** Diagnostic accuracy of a test

Test	Disease		
	Present	Absent	
Positive	True positive (TP)	False positive (FP)	VP + FP
Negative	False negative (FN)	True negative (TN)	FN + VN
	TP + FN	FP + TN	

**Correspondence:** Emiliano Rossi  
Email: [emiliano.rossi@hospitalitaliano.org.ar](mailto:emiliano.rossi@hospitalitaliano.org.ar)

To interpret the results of a diagnostic test, it is necessary to answer the following questions: what is the

probability that a patient has the disease if he has a positive result? and, what is the probability that a patient does not have the disease if he has a negative result? The answers to these questions are the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), respectively.<sup>1</sup>

In summary, the clinical context and the prevalence of the disease in the population studied, in addition to the diagnostic performance of the test, must be considered for the interpretation of the results.

We will try to incorporate these concepts by applying them to a problem of epidemiological relevance such as the COVID-19 pandemic. It is known that the early detection and isolation of patients infected with SARS-CoV2 is one of the fundamental pillars to reduce the spread of this disease.

Since the first genetic sequencing of SARS-CoV-2, nucleic acid amplification tests (RT-PCR) have been developed to detect the virus in various types of clinical samples, frequently nasopharyngeal and oropharyngeal swabs. The World Health Organization (WHO) currently continues to recommend the diagnosis of COVID-19 using molecular tests that detect the RNA of the SARS-CoV-2.<sup>2</sup>

The diagnostic accuracy of RT-PCR for the detection of active SARS-CoV-2 infection has been reported with a sensitivity of 81.5-92.2% and a specificity of 87-100%. Although they are very specific tests that can detect low levels of viral RNA, their sensitivity in the clinical context depends on the type and quality of the sample obtained, the duration of the disease at the time of evaluation, and the characteristics of the test. When the pre-test probability is high, a positive result should be considered confirmatory. Instead, a negative one should make us consider retesting (because the tests are not 100% sensitive).<sup>2-4</sup>

Let us consider a first scenario of a patient with symptoms compatible with COVID-19, belonging to a population that has a low prevalence of SARS-CoV2 infection, with an estimate pre-test probability of disease of 20% and we perform an RT-PCR test that has, according to the manufacturer, an S 90% and an E 95%. First, we will answer our first question: what is the probability that a patient will have the disease if the test is positive?  $PPV = TP / (TP + FP) = 90 / (90 + 5) = 0.95$  or 95%. Now, we will answer our second question: what is the probability that a patient does not have the disease if he has a negative result? For this, we will calculate

the NPV.  $NPV = TN / (TN + FN) = 95 / (95 + 10) = 0.9$  or 90%.

However, it is more useful to calculate the positive and negative post-test probability (P) from Bayes' theorem, which allows estimating them from the S and E of the test and the pre-test probability of the disease. By incorporating the probability of having the disease before performing the test, the clinical context in which it is performed is taken into account. The pre-test probability (p) will depend, as mentioned, on the patient's history, clinical manifestations and the prevalence of the disease in the population.

We will apply these concepts to our first example.

The positive post-test probability (P) is the probability of having the disease given a positive test.

$$P(\text{disease} | \text{test}+) = [S \times p] / [S \times p + (1-E) \times (1-p)] \\ = [0.9 \times 0.2] / [0.9 \times 0.2 + (1 - 0.95) \times (1 - 0.2)] = 0.81 \text{ or } 81\%$$

The negative post-test probability is the probability of not having the disease given a negative test.

$$P(\text{no disease} | \text{test}-) = [E \times (1-p)] / [E \times (1-p) + (1-S) \times p] \\ = [0.95 \times (1 - 0.2)] / [0.95 \times (1 - 0.2) + (1 - 0.9) \times 0.2] = 0.97 \text{ or } 97\%$$

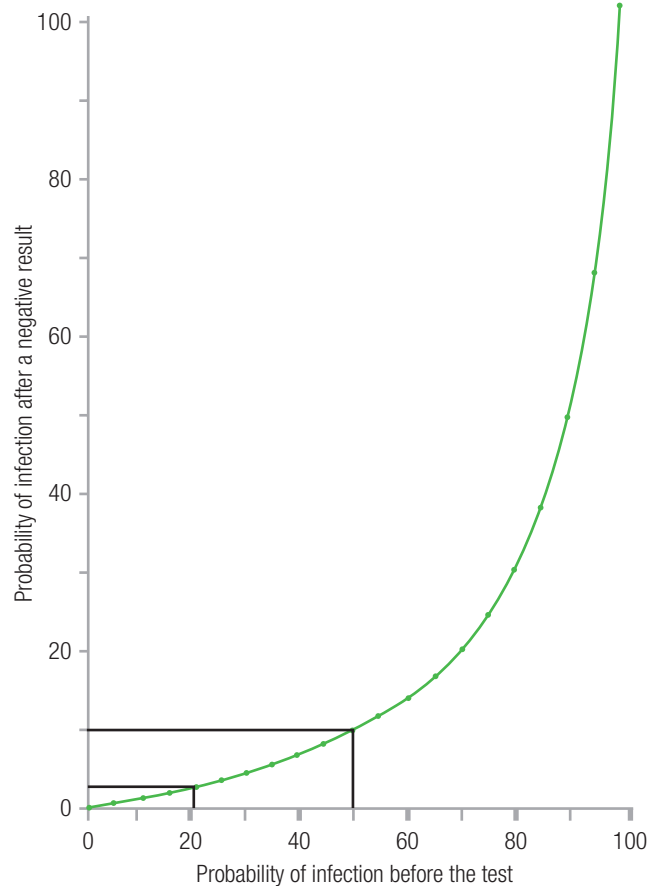
We will see a second scenario of a patient with symptoms compatible with COVID-19, to whom we perform the same RT-PCR test (S 90% and E 95%); although, this time the patient comes from a population with a high prevalence of SARS-CoV2 in which we estimate a pre-test probability of 50%. The estimation of the theoretical PPV and NPV will be the same as in the previous case, but not the post-test probability based on the pre-test probability.

$$P(\text{disease} | \text{test}+) = [S \times p] / [S \times p + (1-E) \times (1-p)] \\ = [0.9 \times 0.5] / [0.9 \times 0.5 + (1 - 0.95) \times (1 - 0.5)] = 0.95 \text{ or } 95\%$$

$$P(\text{no disease} | \text{test}-) = [E \times (1-p)] / [E \times (1-p) + (1-S) \times p] \\ = [0.95 \times (1 - 0.5)] / [0.95 \times (1 - 0.5) + (1-0.9) \times 0.5] = 0.90 \text{ or } 90\%$$

We observe that, as the pre-test prevalence increases, the probability of not having the disease decreases given a negative test (even keeping the S and E constant) (Fig. 1).<sup>5</sup> In our example, we go from a P (no disease | test-) from 97% to 90%. For this reason, in an epidemiological context of high viral circulation, a negative test result, even if it has high S and E, does not rule out SARS-CoV-2 infection.

**Figure 1.** Probability of SARS-CoV2 infection after a negative result, compared to different pre-test probabilities (for a test with a sensitivity of 90% and a specificity of 95%)



### 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:** Emiliano Rossi. Diagnostic Test: Is It Enough to Consider Sensitivity and Specificity? Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(4):375-377. <https://doi.org/10.52787/FYYW6593>

### References

- Weinstein S, Obuchowski NA, Lieber ML. Clinical evaluation of diagnostic tests. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Jan;184(1):14-9. doi: 10.2214/ajr.184.1.01840014. PMID: 15615943.
- Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS COV-2, versión 2 (actualizada al 03/05/2021). Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.
- Kanji, J.N., Zelyas, N., MacDonald, C. *et al.* False negative rate of COVID-19 PCR testing: a discordant testing analysis. *Viol J* 18, 13 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01489-0>
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.*2020;323(22):2249–2251. doi:10.1001/jama.2020.8259
- Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):e38. doi: 10.1056/NEJMp2015897. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32502334.

# Gut Microbiome and Its Role in the Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome

Giada De Palma  · Premysl Bercik 

Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Canada.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):378-384

Recibido: 29/09/2021 / Aceptado: 26/10/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/DXFC9250>

## Summary

Irritable bowel syndrome is the most common functional gastrointestinal disorder, affecting up to 9% individuals globally. Although the etiology of this syndrome is likely heterogenous, it presents with its hallmark symptoms of abdominal pain and altered intestinal motility. Moreover, it is considered to be a disorder of the gut-brain interaction, and the microbiome has often been implicated as a central player in its pathophysiology. Patients with irritable bowel syndrome display altered composition and function of the gut microbiota compared to healthy controls. Microbiome directed therapies, such as probiotics, antibiotics and fecal microbiome transplantation, appear to be beneficial for both gut symptoms and psychiatric comorbidities. This review aims to recapitulate the available literature on the microbiome contribution to the pathophysiology and symptoms presentation of irritable bowel syndrome, as well as the current literature on microbiome-targeted treatments for this disease.

**Keywords.** IBS, diet, microbiome, FMT.

## El papel de la microbiota intestinal en la fisiopatología del síndrome de intestino irritable

### Resumen

El síndrome de intestino irritable es el trastorno digestivo funcional más diagnosticado, el cual afecta hasta el 9% de la población mundial. Aunque la etiología y las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son muy variables, se caracteriza por la presencia de dolor abdominal y alteraciones en la motilidad intestinal. Se considera un desorden del eje intestino-cerebro y se ha planteado que el microbioma intestinal juega un papel central en su fisiopatología. De hecho, los pacientes diagnosticados con síndrome de intestino irritable presentan alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal en comparación con controles sanos. En línea con esta hipótesis, varios estudios confirman que pacientes con este trastorno pueden beneficiarse, tanto a nivel gastrointestinal como psicológico, de intervenciones dietéticas y del uso de terapias dirigidas al microbioma como son el uso de probióticos, antibióticos y, más recientemente, del trasplante fecal. El objetivo de este artículo es llevar a cabo una revisión bibliográfica de la evidencia científica que apoya el papel de la microbiota en la fisiopatología y sintomatología de síndrome del intestino irritable, así como el uso de enfoques terapéuticos dietéticos o microbianos para el tratamiento de pacientes con esta enfermedad.

**Palabras claves.** SII, dieta, microbioma, trasplante de materia fecal.

### Abbreviations

IBS: Irritable bowel syndrome.

**Correspondence:** Giada De Palma  
Correo electrónico: [depalma@mcmaster.ca](mailto:depalma@mcmaster.ca)

*GI: Gastrointestinal.*

*IBS-C: Irritable bowel syndrome with constipation.*

*IBS-D: Irritable bowel syndrome with diarrhea.*

*ENS: Enteric nervous system.*

*5-HT: 5-hydroxytryptamine.*

*AHR: Aryl-hydrocarbon.*

*PI-IBS: Post-infectious IBS.*

*SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth.*

*FMT: Fecal microbiome transplant.*

*FODMAPs: Fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols.*

*SCFAs: Short chain fatty acids.*

*RCT: Randomized controlled trial.*

## Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is the most common functional bowel disorder worldwide affecting between 5% and 10% individuals globally.<sup>1,2</sup> Its prevalence varies across the world according to the diagnostic definition used (Rome III vs. Rome IV), the population selected, and local factors.<sup>2</sup> As there is no diagnostic biomarker for IBS, its diagnosis is based on symptom reporting. Rome IV is the latest iteration of the Rome Diagnostic criteria and with its rather strict approach, the global prevalence of IBS was found to be lower (4.1% pooled prevalence) than the one previously reported using the Rome III criteria (10.1% pooled prevalence).<sup>3</sup> IBS is one of the most common reasons of healthcare seeking with significant socioeconomic impact.<sup>1</sup>

Despite being the most studied functional gastrointestinal (GI) disorder, its pathophysiology is incompletely understood, in part due to many factors involved in its genesis. It is now well accepted that IBS is a disorder of the gut-brain communication, presenting with visceral hypersensitivity, intestinal dysmotility, impaired central processing of stimuli arising from the GI tract, altered gut microbiota, as well as frequent psychiatric comorbidities, such as anxiety and depression. In addition, multiple dietary triggers are commonly reported by IBS patients.

IBS can be classified into 4 different categories according to bowel habits and stool form: IBS with constipation (IBS-C), IBS with diarrhea (IBS-D), Mixed IBS, and Unsubtyped IBS.<sup>4</sup> IBS affects patients across the lifespan, but there is an overall strong female predominance, modulated by age and hormonal status.<sup>5,6</sup> Sex hormones also influence IBS symptom severity and subtype, with constipation being predominant in females, and diarrhea in males.<sup>6,7</sup> While all these factors play a role in IBS

pathophysiology, this review will focus on the role of gut microbiota and the possible use of microbiota-directed therapies for symptoms' mitigation.

## Gut Microbiota and Healthy Gut

Mammals shelter in their body an incredibly complex and diverse community of microorganisms, collectively called microbiota (or microbiome if we refer to all the microorganisms and their genetic content), which comprises archaea, bacteria, viruses, fungi, and eukaryotes.<sup>8,9</sup> The gut microbiota evolves during early life until a unique, subject-specific (fingerprint) adult-like community arises, which is highly resilient and relatively stable throughout life,<sup>10-12</sup> being dominated by few phyla only, mainly Firmicutes and Bacteroidetes, together with members of Actinobacteria, Verrucomicrobia, Proteobacteria, Fusobacteria, and Cyanobacteria.<sup>13</sup> Diet, regional variability and ethnicity greatly impact gut microbiota composition.<sup>14,15</sup>

Gut microbiota is thought to be functionally redundant, meaning that different bacterial consortia perform similar functions in different individuals.<sup>16</sup> Indeed, gut microbiota carries out essential functions that the human body is unable to perform,<sup>17,18</sup> while occupying a unique, nutrient rich niche. The central role of the microbiome is highlighted by studies in germ-free or microbiome depleted animals, which demonstrated that gut microbiota is required for normal gut physiology, metabolism, a balanced immune system,<sup>19-25</sup> regular development of the enteric nervous system (ENS),<sup>26,27</sup> and a normal perception of inflammatory, mechanical and visceral pain.<sup>28-30</sup> In addition, gut microbiota affects GI motility<sup>31-34</sup> due to its effects on the ENS, by modulating the expression of toll like receptors, serotonin (5-HT) release and activation of the aryl-hydrocarbon (AHR) and the 5-HT<sub>4</sub> receptors.<sup>26,35-37</sup>

## The Role of Gut Microbiota in IBS

The implication of the gut microbiome in IBS is not a novel concept, as many studies have shown that infectious gastroenteritis is the most common trigger of IBS in previously healthy individuals.<sup>38-41</sup> Post-infectious IBS (PI-IBS) can develop immediately after a bacterial, viral or protozoal infection, or chronic GI symptoms can worsen after an infectious gastroenteritis (for a detailed review see Berumen *et al.*, 2021).<sup>42</sup> The underlying mechanisms are still to be fully elucidated, although several studies have shown evidences of low-grade inflammation or immune activation in IBS patients.<sup>43</sup> It has been proposed that transient inflammation leads to subtle but permanent changes in the structure and function of the gut, in-

cluding increased infiltration with lymphocytes and mast cells, altered enteric nerves and enterochromaffin cells, that, in turn, induce GI symptoms.<sup>44</sup>

The structure and function of the gut microbiota is deeply perturbed at the site of the infection<sup>45</sup> and it might act synergistically with ongoing inflammation and impaired epithelial permeability, increasing the risk of IBS development in susceptible individuals.<sup>40, 42</sup> Another condition that has been often associated with IBS is the small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), which may be responsible for symptom generation in some patients with IBS. SIBO is defined as a quantitative alteration of the small intestinal microbiota (reviewed in Bushyhead & Quigley, 2021).<sup>46</sup> When the mechanisms in place to control and limit bacterial overgrowth in the small intestine (IgA secretion, gastric acid, bile acid and pancreatic secretions, as well as motor patterns) fail, pathological colonization occurs.<sup>46</sup> Bacterial overgrowth results in unusual fermentation with increases in gas production, abdominal bloating, malabsorption, abdominal pain, diarrhea, and abnormal GI motility.<sup>46-49</sup> There appears to be a link between SIBO and IBS;<sup>50</sup> however, its role in IBS is controversial, in part due to the scientific community not reaching a consensus on the detection method to use. While the breath tests are not well validated for SIBO, the jejunal aspirates are not always accurate.<sup>50-54</sup> Thus, it remains unclear whether SIBO is actually fundamental to the pathophysiology of IBS or is just a complicating phenomenon. However, several studies suggested that treatment of SIBO with non-absorbable antibiotics, rifaximin being the most commonly used, improves gut symptoms in a proportion of patients with IBS.<sup>46, 55-58</sup>

Alterations in the gut microbiota composition of IBS patients have been increasingly reported during the last decade, and while multiple studies have shown differences in the microbiota composition between IBS patients and healthy controls (recently reviewed by Pittayanon *et al.*, 2019, and Duan *et al.*, 2019),<sup>59,60</sup> the results of these studies have been inconsistent and no unique IBS bacterial signature or profile has been identified. This could be partially due to the use of different detection methods, as well as to different patient populations. In general, there appear to be an increase in potentially pathogenic bacteria, often facultative anaerobes or aerobes, with a decrease in strict anaerobic bacteria, and a decrease in bacterial diversity in IBS patients compared to healthy controls.<sup>59, 61</sup> It should be noted, however, that there is not a clear consensus on what constitutes a healthy microbiota.<sup>62, 63</sup>

A recent study reported that a great proportion of IBS

patients (57% in this study) present with visible colonic biofilms, harbouring a less diverse microbiome with an overgrowth of *Escherichia coli* and *Ruminococcus gnavus* spp.<sup>64</sup> These biofilms correlated with an altered gut microbiome composition and with bile acids malabsorption.<sup>64</sup> While most IBS studies focused on the bacterial compartment of the gut microbiota, few studies that have researched its other components found differences in the mycobiome<sup>65, 66</sup> and the virome,<sup>67</sup> that were associated to those of the bacteriome.<sup>66, 67</sup>

However, it is now accepted that changes in microbial metabolic activity may have more impact on the host than the changes in microbial profiles. A recent study highlighted not only the importance of longitudinal sampling for IBS, given the fluctuating nature of IBS symptoms, but also the value in integrating different type of data, such as multiple-omics (metagenomics and metabolomics from host and microbes), as well as metadata on symptoms and gut physiology.<sup>68, 69</sup> Indeed, these studies found that IBS symptom severity fluctuates in parallel with functional variations in the gut microbiota, as well as with altered bile acid and purine metabolism.<sup>69</sup> Nevertheless, a unique and shared metabolomic dysfunction has yet to be discovered for IBS patients. Furthermore, it remains unclear whether the altered microbiome observed in clinical studies is a cause, or a consequence, of the gut dysfunction. Animal studies, employing gnotobiotic models in which germ-free mice are colonized with microbiota from patients with IBS or healthy controls, have proven the causal role of gut microbes in IBS pathophysiology, including altered motility, permeability, visceral hypersensitivity, immune activation, and psychiatric comorbidities.<sup>70-73</sup> Nonetheless, further mechanistic studies are needed to advance the field into personalized medicine and microbiota-targeted therapies.

### Microbiota-Directed Therapies of IBS

The growing body of evidence suggesting the key role of bacteria in IBS has led to the design of many interventional studies targeting the gut microbiota of IBS patients. Unfortunately, results of these studies have been rather inconsistent. Microbiome targeted approaches include the use of dietary interventions, probiotics and prebiotics (already discussed in depth by Valdovinos-Díaz M.A. in the previous issue of this journal),<sup>74</sup> antibiotics, and, more recently, fecal microbiome transplantation (FMT). Dietary interventions are often a preferred, as non invasive, first line of treatment for IBS symptoms. Chronic diet is a major microbiome modulator, as our microbes eat what we eat. Dietary triggers, such as gluten or highly



fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols (FODMAPs), have been frequently reported to worsen symptoms in IBS patients (60%).<sup>75,76</sup> Thus, dietary interventions are often proposed by clinicians or self-administered by patients as initial therapeutic approaches to curb IBS symptoms.

A systematic review for the American College of Gastroenterology found insufficient evidence to recommend excluding gluten to reduce IBS symptoms, due to paucity of randomized, placebo controlled trials, and a low quality evidence suggesting that reduction in FODMAPs intake reduces IBS symptoms.<sup>76</sup> However, a more recent meta-analysis found that low FODMAP diet is indeed more effective at reducing GI symptoms, such as abdominal pain and abdominal bloating, as well as improving quality of life, than traditional dietary advice or control diets.<sup>77</sup> Long-term effects of a low FODMAP diet, however, have been questioned, given that patients could develop nutritional deficits or detrimental loss of beneficial bacteria, such as Bifidobacteria.<sup>78</sup> Staudacher and colleagues have recently reported the results of the first long-term personalized low FODMAP study, in which Bifidobacteria levels were unaffected, but a significant decrease in short chain fatty acids (SCFAs) was observed.<sup>79</sup> The long-term consequences of this SCFAs impairment are unknown, and, as SCFAs have been implicated in regulation of GI motility and gut epithelial function,<sup>80, 81</sup> this observation requires further studies. This study exemplifies very well the great conundrum behind diet-microbiome-directed therapies, as modifying one dietary component may have a temporal beneficial effect while possibly triggering a long-term ripple effect due to microbiome restructuring.

Another microbiome-targeted approach that has been employed for the treatment of IBS symptoms is rifaximin: a minimally absorbed antibiotic normally used for SIBO and as second-line treatment for IBS-D.<sup>58, 82</sup> The evidence for its efficacy is, however, only modest.<sup>82, 83</sup> Besides rifaximin, two other antibiotics have been tested in IBS patients, neomycin and norfloxacin<sup>83-85</sup>, with both medications being more effective than placebo at improving IBS symptoms<sup>83-85</sup>. However, repeated use of antibiotics in IBS is discouraged, and should not to be confused with its use for SIBO, as it could lead to increased microbial antibiotic resistance gene pool in IBS patients.

The last microbiome-targeted approach that has increasingly gained attention is the FMT. Seven randomized controlled trials (RCTs) have been performed up until now, with three of them reporting clear beneficial effects including reduction of IBS symptoms<sup>86-88</sup>

and improving quality of life.<sup>87, 88</sup> Three RCTs found no clear efficacy of FMT in IBS<sup>89, 90, 91</sup> and one found only a transient relief of symptoms.<sup>92</sup> Two additional studies have investigated the long-term efficacy of FMT observing sustained efficacy<sup>93, 94</sup> and safety,<sup>94</sup> and changes to the gut microbiome that were more comprehensive than those observed at the end of the original RCT.<sup>93</sup> All these studies, however, did not use a standardized method of delivery, with some administering the FMT into the cecum or the distal colon,<sup>86, 91, 92</sup> some into the small bowel,<sup>87, 88</sup> and others using oral capsules.<sup>89, 90</sup> Similarly, these studies differed with the respect to the donors, with some using only one donor,<sup>87, 92</sup> some multiple donors<sup>86, 88-91</sup> and others pooling all donors together.<sup>86, 89</sup> Furthermore, patient preparation was not identical, with some studies using bowel preparation or prescribing loperamide as pre-treatment.<sup>86, 88</sup>

Despite these differences in the study design and outcomes, some preliminary conclusions may be reached: donor selection appears to be crucial, and pooled microbiota from several donors may have worse outcomes than that of single donor. The amount of material (> 30g) and frequency of administration seems to play a major role, with repeated FMT having better efficacy.<sup>94, 95</sup> Finally, donor microbiota engraftment does not appear to be necessary for the successful outcome. Based on gnotobiotic mouse models, the donor selection may be the key factor, as behavioral and physiological abnormalities seen in patients can be transferred into germ-free mice through microbiota transplantation,<sup>73</sup> thus highlighting not only the necessity to screen in depth potential donors for physical and mental health, but also the potential for treating psychiatric comorbidities of IBS.<sup>96</sup>

In conclusion, accumulating data suggest that, in a significant proportion of patients, the microbiota plays an important role in the genesis and maintenance of IBS. The use of personalized dietary approaches, probiotics and other microbiota directed therapies, including FMT, appears to be of therapeutic value, although more clinical data are needed. We should strive to bridge the gap currently existing between preclinical and clinical research<sup>69</sup> with further mechanistic translational and reverse translational studies to elucidate the complex interactions behind success and failure of these microbiome-directed therapies.

**Intellectual Property.** *The authors declare that the data 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:** De Palma G, Bercik P. Gut Microbiome and Its Role in the Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(4):378-4. <https://doi.org/10.52787/DXFC9250>

**References**

1. Ford, A. C., Sperber, A. D., Corsetti, M. & Camilleri, M. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 396, 1675-1688 (2020).
2. Oka, P. *et al.* Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5, 908-917 (2020).
3. Sperber, A. D. *et al.* Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 160, 99-114 e113 (2021).
4. Longstreth, G. F. *et al.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 130, 1480-1491 (2006).
5. Camilleri, M. Sex as a biological variable in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 32, e13802 (2020).
6. So, S. Y. & Savidge, T. C. Sex-Bias in Irritable Bowel Syndrome: Linking Steroids to the Gut-Brain Axis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12, 684096 (2021).
7. De Palma, G., Collins, S. M. & Bercik, P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes* 5, 419-429 (2014).
8. Parfrey, L. W., Walters, W. A. & Knight, R. Microbial eukaryotes in the human microbiome: ecology, evolution, and future directions. *Front Microbiol* 2, 153 (2011).
9. Dethlefsen, L., Eckburg, P. B., Bik, E. M. & Relman, D. A. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends Ecol Evol* 21, 517-523 (2006).
10. Rajilic-Stojanovic, M., Heilig, H. G., Tims, S., Zoetendal, E. G. & de Vos, W. M. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol* (2012).
11. Costea, P. I. *et al.* Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 3, 8-16 (2018).
12. Gilbert, J. A. *et al.* Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 24, 392-400 (2018).
13. Sommer, F. & Backhed, F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 11, 227-238 (2013).
14. He, Y. *et al.* Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. *Nat Med* 24, 1532-1535 (2018).
15. Deschasaux, M. *et al.* Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nat Med* 24, 1526-1531 (2018).
16. Moya, A. & Ferrer, M. Functional Redundancy-Induced Stability of Gut Microbiota Subjected to Disturbance. *Trends Microbiol* 24 (2016).
17. Nicholson, J. K. *et al.* Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 336, 1262-1267 (2012).
18. Fan, Y. & Pedersen, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 19, 55-71 (2021).
19. Hansen, C. H. *et al.* Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLoS One* 7, e34043 (2012).
20. Hapfelmeier, S. *et al.* Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science* 328, 1705-1709 (2010).
21. Kunii, J. *et al.* Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine. *Immunobiology* 216, 692-697 (2011).
22. Olszak, T. *et al.* Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 336, 489-493 (2012).
23. Slack, E. *et al.* Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science* 325, 617-620 (2009).
24. Geuking, M. B. *et al.* Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity* 34, 794-806 (2011).
25. Macpherson, A. J., Geuking, M. B. & McCoy, K. D. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol* 33, 160-167 (2012).
26. De Vadder, F. *et al.* Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115 (2018).
27. Collins, J., Borojevic, R., Verdu, E. F., Huizinga, J. D. & Ratcliffe, E. M. Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 26, 98-107 (2014).
28. Amaral, F. A. *et al.* Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc.Natl.Acad. Sci.U.S.A* 105, 2193-2197 (2008).
29. Shen, S. *et al.* Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain. *Nat Neurosci* 20, 1213-1216 (2017).
30. Luczynski, P. *et al.* Microbiota regulates visceral pain in the mouse. *Elife* 6, doi:10.7554/eLife.25887 (2017).
31. Abrams, G. D. & Bishop, J. E. Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 126, 301-304 (1967).
32. Gustafsson, B. E., Midtvedt, T. & Strandberg, K. Effects of microbial contamination on the cecum enlargement of germfree rats. *Scand.J.Gastroenterol.* 5, 309-314 (1970).
33. Wostmann, B. S. The germfree animal in nutritional studies. *Annu.Rev.Nutr.* 1, 257-279 (1981).
34. Roager, H. M. *et al.* Colonic transit time is related to bacterial metabolism and mucosal turnover in the gut. *Nat Microbiol* 1, 16093 (2016).
35. Anitha, M., Vijay-Kumar, M., Sitaraman, S. V., Gewirtz, A. T. & Srinivasan, S. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling. *Gastroenterology* 143, 1006-1016 e1004 (2012).
36. Yarandi, S. S. *et al.* Intestinal Bacteria Maintain Adult Enteric Nervous System and Nitroergic Neurons via Toll-like Receptor 2-induced Neurogenesis in Mice. *Gastroenterology* 159, 200-213 e8 (2020).

37. Obata, Y. *et al.* Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature* 578, 284-289 (2020).
38. Marshall, J. K., Thabane, M., Borgaonkar, M. R. & James, C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin. Gastroenterol.Hepatol.* 5, 457-460 (2007).
39. Thabane, M., Kottachchi, D. T. & Marshall, J. K. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 26, 535-544 (2007).
40. Thabane, M. & Marshall, J. K. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J.Gastroenterol.* 15, 3591-3596 (2009).
41. Chaudhary, N. A. & Truelove, S. C. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 31, 307-322 (1962).
42. Berumen, A., Edwinston, A. L. & Grover, M. Post-infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 50, 445-461 (2021).
43. Spiller, R. & Lam, C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. *J.Neurogastroenterol.Motil.* 18, 258-268 (2012).
44. Mearin, F. Editorial: From the acute infection to the chronic disorder "Don't worry it's just a viral gastroenteritis". *Am.J.Gastroenterol.* 107, 900-901 (2012).
45. Lupp, C. *et al.* Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host.Microbe* 2, 204 (2007).
46. Bushyhead, D. & Quigley, E. M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am* 50, 463-474 (2021).
47. Dukowicz, A. C., Lacy, B. E. & Levine, G. M. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol. Hepatol.(N.Y.)* 3, 112-122 (2007).
48. Pyleris, E. *et al.* The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig.Dis.Sci.* 57, 1321-1329 (2012).
49. Ford, A. C., Spiegel, B. M., Talley, N. J. & Moayyedi, P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 7, 1279-1286 (2009).
50. Shah, A. *et al.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am J Gastroenterol* 115, 190-201 (2020).
51. Spiegel, B. M. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 9, 461-469 (2011).
52. Ghoshal, U. C. How to interpret hydrogen breath tests. *J.Neurogastroenterol.Motil.* 17, 312-317 (2011).
53. Khoshini, R., Dai, S. C., Lezcano, S. & Pimentel, M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig.Dis.Sci.* 53, 1443-1454 (2008).
54. Pimentel, M. Evaluating a bacterial hypothesis in IBS using a modification of Koch's postulates: part 1. *Am.J.Gastroenterol.* 105, 718-721 (2010).
55. Chey, W. D., Maneerattaporn, M. & Saad, R. Pharmacologic and complementary and alternative medicine therapies for irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 5, 253-266(2011).
56. Pimentel, M. *et al.* Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N.Engl.J.Med.* 364, 22-32 (2011).
57. Pimentel, M. An evidence-based treatment algorithm for IBS based on a bacterial/SIBO hypothesis: Part 2. *Am.J.Gastroenterol.* 105, 1227-1230 (2010).
58. Gatta, L. & Scarpignato, C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 45, 604-616 (2017).
59. Pittayanon, R. *et al.* Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 157, 97-108 (2019).
60. Duan, R., Zhu, S., Wang, B. & Duan, L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing: A Systematic Review. *Clin Transl Gastroenterol* 10, e00012 (2019).
61. Vich Vila, A. *et al.* Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci Transl Med* 10 (2018).
62. Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G. & Huttenhower, C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 8, 51 (2016).
63. Shanahan, F., Ghosh, T. S. & O'Toole, P. W. The Healthy Microbiome-What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome? *Gastroenterology* 160, 483-494, doi:10.1053/j.gastro.2020.09.057 (2021).
64. Baumgartner, M. *et al.* Mucosal Biofilms Are an Endoscopic Feature of Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 161, 1245-1256 e1220 (2021).
65. Botschuijver, S. *et al.* Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology* 153, 1026-1039 (2017).
66. Das, A., O'Herlihy, E., Shanahan, F., O'Toole, P. W. & Jeffery, I. B. The fecal mycobiome in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Scientific reports* 11, 124 (2021).
67. Coughlan, S. *et al.* The gut virome in Irritable Bowel Syndrome differs from that of controls. *Gut Microbes* 13, 1-15 (2021).
68. Mars, R. A. T., Frith, M. & Kashyap, P. C. Functional Gastrointestinal Disorders and the Microbiome-What Is the Best Strategy for Moving Microbiome-based Therapies for Functional Gastrointestinal Disorders into the Clinic? *Gastroenterology* 160, 538-555 (2021).
69. Mars, R. A. T. *et al.* Longitudinal Multi-omics Reveals Subset-Specific Mechanisms Underlying Irritable Bowel Syndrome. *Cell* 183, 1137-1140 (2020).
70. Crouzet, L. *et al.* The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil* 25, e272-282 (2013).
71. Touw, K. *et al.* Mutual reinforcement of pathophysiological host-microbe interactions in intestinal stasis models. *Physiol Rep* 5 (2017).
72. Edogawa, S. *et al.* Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut* 69, 62-73 (2020).
73. De Palma, G. *et al.* Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 9 (2017).
74. Valdovinos-Díaz, M. A. Probióticos en Síndrome de Intestino Irritable: ¿Están listos para la práctica clínica? *Acta Gastroenterologica Latinoamericana* 51, 271-278 (2021).
75. Pinto-Sanchez, M. I. & Verdu, E. F. Non-celiac gluten or wheat sensitivity: It's complicated! *Neurogastroenterol Motil* 30, e13392 (2018).

76. Dionne, J. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 113, 1290-1300 (2018).
77. Black, C. J., Staudacher, H. M. & Ford, A. C. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut* (2021).
78. McIntosh, K. *et al.* FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut* (2016).
79. Staudacher, H. M. *et al.* Long-term personalized low FODMAP diet improves symptoms and maintains luminal Bifidobacteria abundance in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, e14241 (2021).
80. Banasiewicz, T. *et al.* Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 15, 204-209 (2013).
81. Lewis, S. J. & Heaton, K. W. Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. *Gut* 41, 245-251 (1997).
82. Black, C. J. & Ford, A. C. Best management of irritable bowel syndrome. *Frontline Gastroenterol* 12, 303-315 (2021).
83. Ford, A. C., Harris, L. A., Lacy, B. E., Quigley, E. M. M. & Moayyedi, P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 48, 1044-1060 (2018).
84. Pimentel, M., Chow, E. J. & Lin, H. C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Gastroenterology* 98, 412-419 (2003).
85. Ghoshal, U. C., Srivastava, D., Misra, A. & Ghoshal, U. A proof-of-concept study showing antibiotics to be more effective in irritable bowel syndrome with than without small-intestinal bacterial overgrowth: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 28, 281-289 (2016).
86. Johnsen, P. H. *et al.* Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3, 17-24 (2018).
87. El-Salhy, M., Hatlebakk, J. G., Gilja, O. H., Brathen Kristoffersen, A. & Hausken, T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 69, 859-867 (2020).
88. Holvoet, T. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Reduces Symptoms in Some Patients With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Abdominal Bloating: Short- and Long-term Results From a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Gastroenterology* 160, 145-157 e148 (2021).
89. Halkjaer, S. I. *et al.* Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* 67, 2107-2115 (2018).
90. Aroniadis, O. C. *et al.* Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 4, 675-685 (2019).
91. Holster, S. *et al.* The Effect of Allogenic Versus Autologous Fecal Microbiota Transfer on Symptoms, Visceral Perception and Fecal and Mucosal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Clin Transl Gastroenterol* 10, e00034 (2019).
92. Lahtinen, P. *et al.* Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 51, 1321-1331 (2020).
93. El-Salhy, M. *et al.* Long-term effects of fecal microbiota transplantation (FMT) in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, e14200 (2021).
94. Cui, J. *et al.* Long-Term Follow-Up Results of Fecal Microbiota Transplantation for Irritable Bowel Syndrome: A Single-Center, Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)* 8, 710452 (2021).
95. El-Salhy, M., Hausken, T. & Hatlebakk, J. G. Current status of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, e14157 (2021).
96. Collyer, R., Clancy, A. & Borody, T. Faecal microbiota transplantation alleviates symptoms of depression in individuals with irritable bowel syndrome: A case series. *Medicine in Microecology* 6, 100029 (2020).

# Mecanismos patogénicos del microbioma en la enfermedad inflamatoria intestinal: rol de la actividad proteolítica bacteriana

Alba Santiago Badenas  · Elena F Verdu 

Farncombe Family Digestive Health Research Institute, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canadá.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):385-393

Recibido: 16/09/2021 / Aceptado: 20/10/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/ZDTT9566>

## Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal es una afección inmunomediada que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa y causa inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Aunque se desconoce la causa exacta de la enfermedad inflamatoria intestinal, existe consenso acerca de que una combinación de factores genéticos, ambientales e inmunitarios participan en su patogenia. A lo largo de todos estos años se han enfatizado las alteraciones que ocurren una vez desarrollada la enfermedad; sin embargo, aún no están claras las causas que la desencadenan. Existe una base genética evidente en la que se ven afectados genes implicados en la homeostasis intestinal, tales como NOD2, ATG16L1 o XBP1. Sin embargo, estos factores genéticos no son suficientes y se necesitan factores ambientales adicionales e interacciones alteradas entre la microbiota intestinal y el sistema inmuno-

lógico. Una menor diversidad microbiana y una disminución en la abundancia relativa de Firmicutes, así como un aumento de Proteobacteria, se describen como los cambios más consistentes en la composición microbiana entre los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Además de las variaciones en la composición, también se han observado cambios funcionales en estudios transversales. No obstante, la adición de cohortes longitudinales nos permite identificar comunidades y funciones microbianas específicas que podrían estar influyendo en la aparición de la enfermedad. Así, el estudio realizado en una cohorte de individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad inflamatoria intestinal (cohorte GEM) mostró un aumento de la actividad proteolítica fecal, asociada a cambios en la composición microbiana, antes del inicio de la colitis ulcerosa. Estos hallazgos podrían ayudar a desarrollar nuevas técnicas de diagnóstico no invasivas, así como nuevos enfoques terapéuticos.

**Palabras claves.** Enfermedad inflamatoria intestinal, microbiota intestinal, microbioma previo a la enfermedad, actividad proteolítica intestinal.

## Emerging Pathogenic Mechanisms in Inflammatory Bowel Disease: Role of Bacterial Proteolytic Activity

### Summary

Inflammatory bowel disease is an immune mediated condition that includes Crohn's disease and ulcerative colitis and causes chronic inflammation of the gastrointestinal

**Correspondencia:** Alba Santiago Badenas  
Correo electrónico: [santiago@mcmaster.ca](mailto:santiago@mcmaster.ca)

*tract. Although the exact cause for inflammatory bowel disease is unknown, there is consensus that a combination of genetic, environmental, and immune factors participate in its pathogenesis. To date, all the studies have been focused on alterations that occur once IBD has developed, however, the causes triggering the onset of the disease are still unclear. There is an evident genetic basis in which multiple genes involved in intestinal homeostasis are affected, such as NOD2, ATG16L1 and XBP1. However, these genetic factors are not sufficient for disease onset and additional environmental factors such as those related to dysregulation of gut microbiota and the immune system are required. A lower microbial diversity and a decrease in the relative abundance of Firmicutes, as well as an increase in Proteobacteria, have been described in patients with inflammatory bowel disease, but are not found in all studies. In addition to variations in microbial composition, functional changes have also been observed in cross-sectional studies. Longitudinal cohorts in patients at risk for inflammatory bowel disease have recently been conducted allowing us to interrogate whether specific microbial communities and functions could be influencing the onset of the disease. Indeed, a translational study performed in a cohort of at-risk individuals for inflammatory bowel disease (GEM cohort) showed an increased fecal proteolytic activity, associated with microbial composition changes, before the onset of ulcerative colitis. These findings may help develop new non-invasive diagnostic techniques, as well as new therapeutical approaches for inflammatory bowel disease.*

**Keywords.** *Inflammatory bowel disease, intestinal microbiota, pre-disease microbiome, intestinal proteolytic activity.*

### Abreviaturas

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

EC: Enfermedad de Crohn.

CU: Colitis ulcerosa.

IBD: Inflammatory bowel disease.

CD: Crohn's disease.

UC: Ulcerative colitis.

ROS: Especies reactivas de oxígeno.

SNPs: Polimorfismos de nucleótido único.

PRR: Receptor de reconocimiento de patrones.

MUC: Mucinas.

NK: Células natural killer.

DC: Células dendríticas.

PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos.

IFN: Interferón.

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.

AINEs: Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta.

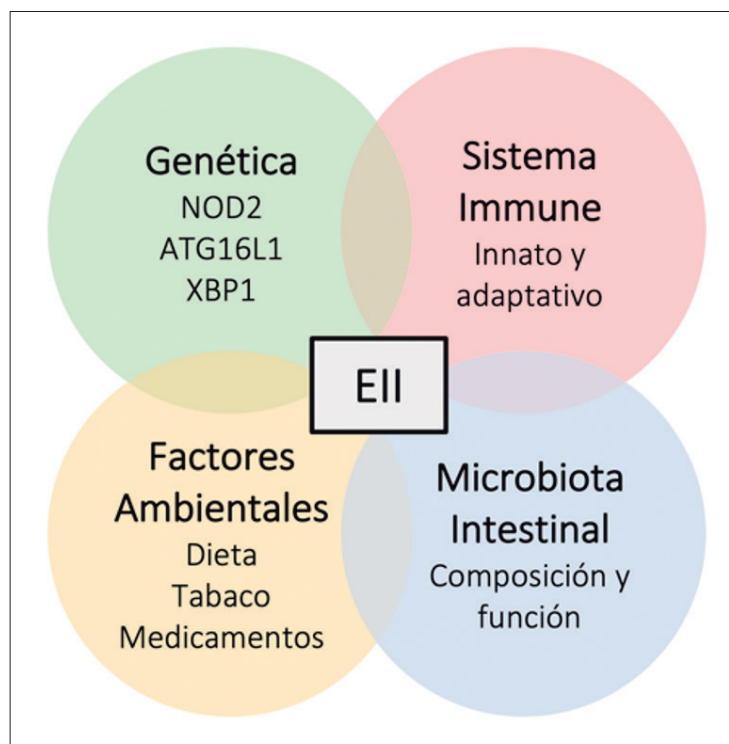
GWAS: Estudio de asociación de genoma completo.

### Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), ambas caracterizadas por inflamación crónica del tracto digestivo, con períodos de exacerbación y de etiopatogenia compleja.<sup>1</sup> Aunque en las últimas décadas la incidencia de la EII en el mundo occidental se ha estabilizado, oscilando entre 10-30 por cada 100.000, la prevalencia sigue siendo elevada, afectando hasta a un 0,5% de la población global.<sup>2</sup> Se ha observado una tendencia al alza de la incidencia en aquellos países recientemente industrializados. Estas observaciones sugieren que a medida que los países en desarrollo se occidentalicen, las tasas de prevalencia e incidencia de la EII deberían crecer en paralelo a las del mundo occidental. Además, también se ha evidenciado cómo la descendencia de inmigrantes provenientes de países con baja incidencia acaba teniendo un riesgo similar a desarrollar EII que la población base del país desarrollado, pudiendo estar relacionado con la adopción de un nuevo estilo de vida y hábitos alimentarios.<sup>2,3</sup>

Aunque ambas formas principales de EII muestran características clínicas y patológicas similares, la CU se caracteriza por una inflamación difusa y continua que puede afectar a la mucosa del recto y colon, mientras que la EC se caracteriza por inflamación transmural, de forma discontinua, o en forma de parches, que puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, siendo más común en el colon y el íleon terminal.<sup>4</sup> Se desconoce la causa exacta de la EII, pero existe consenso para describirla como una enfermedad de etiología multifactorial en la que factores genéticos, inmunológicos y ambientales, incluyendo alteraciones de la microbiota intestinal, estarían involucrados en su patogénesis (Figura 1).<sup>1,5</sup>

A lo largo de todos estos años se han enfatizado las alteraciones que ocurren una vez desarrollada la enfermedad; sin embargo, aún no están claras las causas que la desencadenan. Por ello, esta revisión trata de destacar los hallazgos mostrados en los diferentes estudios transversales y longitudinales publicados hasta el momento, para poder esclarecer los factores que podrían llevar a la prevención de la EII, con particular enfoque en el microbioma intestinal y su actividad proteolítica.

**Figura 1.** Factores involucrados en el desarrollo de la EII

La EII es una enfermedad de etiopatogenia compleja y multifactorial. Existe una clara base genética en la que genes implicados en la homeostasis intestinal se han visto afectados, como NOD2, ATG16L1 o XBP1. Sin embargo, estos factores genéticos no son suficientes y se necesitan factores ambientales adicionales, como la dieta, el estilo de vida o determinados medicamentos y alteraciones de las interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico, para desencadenar un proceso inflamatorio intestinal crónico.

### Fisiopatología

La susceptibilidad a la EII posee una clara base genética, fundamentada en estudios poblacionales en los que se ha demostrado que existe una elevada agregación familiar en la enfermedad; donde el riesgo de padecer CU o EC en familiares de probandos está aumentado de 8 a 10 veces.<sup>6</sup> Además, estudios de concordancia gemelar también proporcionan evidencia de la predisposición genética, jugando un papel menor en CU en comparación con EC.<sup>7</sup> Tras la descripción del primer gen de susceptibilidad, el NOD2 en la EC,<sup>8</sup> y gracias a los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), hasta la fecha, se han podido identificar más de 230 loci de riesgo genético de la EII.<sup>5, 9</sup> El análisis de los genes y los loci genéticos implicados en la EII han ayudado a comprender la importancia de ciertas vías en la homeostasis intestinal, incluidas la función de barrera epitelial, la defensa frente a microorganismos, la regulación inmunitaria, la migración celular, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la autofagia y vías metabólicas asociadas con la homeostasis celular, entre otras.<sup>10, 11</sup>

Se sabe que la barrera intestinal es una importante interfaz física, química e inmunológica entre la microbiota intestinal y el huésped; así, cualquier desregulación de esta barrera podría contribuir al desarrollo de la enfermedad. Entre algunos de los genes descritos asociados al riesgo de EII se encuentran DLG5, MUC19, PTGER4 e ITLN1.<sup>5, 11-14</sup> Entre los genes implicados en el reconocimiento de antígenos microbianos, encontramos el NOD2, descrito como el loci de riesgo más fuerte en la EII,<sup>5, 15</sup> aunque también podemos encontrar otros involucrados como CARD9.<sup>10</sup> Otros de los genes importantes descritos gracias a los estudios genéticos han sido ATG16L1<sup>16</sup> e IRGM,<sup>17</sup> ambos relacionados con la autofagia, y XBP1, componente clave del estrés del retículo endoplasmático;<sup>18</sup> dos procesos que han demostrado tener también un papel importante en las respuestas inmunitarias en la EII. Cabe destacar también la identificación de diversos polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en IL-23R, con alta asociación para la EII, debido a su papel en la activación de linfocitos y la producción de citoquinas. El gen IL23R codifica una subunidad del receptor de

la citoquina IL-23 involucrada en la diferenciación de la línea celular Th17, encargada de la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias como IL17.<sup>19</sup>

Sin embargo, dado que los factores genéticos representan solo una parte de la variación general de la enfermedad, se requieren factores ambientales adicionales y alteraciones de las interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico para el desarrollo de la EII. Precisamente, de los genes mejor caracterizados con relación a EII, el NOD2, que es un receptor de reconocimiento de patrones (PRR) intracelular, desempeña un papel esencial en el mantenimiento del equilibrio entre la microbiota y las respuestas inmunitarias del huésped. Se expresa tanto en células del sistema inmune innato como en células epiteliales y reconoce componentes de la pared celular bacteriana. Su activación promueve la eliminación de patógenos mediante la activación de un programa transcripcional proinflamatorio y de otras vías inmunitarias innatas.<sup>20, 21</sup> Este descubrimiento llevó a un cambio de enfoque, desde estudios centrados en el sistema inmunitario adaptativo hacia la importancia del sistema inmunitario innato y, más específicamente, su rol en la detección de componentes microbianos en el lumen intestinal.<sup>22</sup>

La barrera epitelial intestinal representa la primera línea de defensa contra una infección. Defectos en esta barrera se han descrito en la EII, destacando un aumento de la permeabilidad debido a una alteración en la expresión de las uniones estrechas, facilitando así una mayor exposición antigénica y, con ello, una activación inmunitaria.<sup>23, 24</sup> Además, se ha demostrado la importancia de la capa mucosa, compuesta principalmente de glicoproteínas ramificadas, incluidas las mucinas (MUC), en la prevención de la penetración bacteriana y la inflamación intestinal. Este rol se ha puesto de manifiesto mayoritariamente en estudios llevados a cabo en modelos de ratones *knock out* para MUC2 (MUC2<sup>-/-</sup>) con colitis.<sup>25-27</sup>

Una segunda capa crucial de protección inmunológica intestinal se basa en una respuesta rápida y eficaz contra los microorganismos que logran penetrar más allá de las células epiteliales. Esto ocurre a través del sistema inmune innato y mediado por una gran variedad de tipos de células, incluidos los neutrófilos, macrófagos, monocitos, células dendríticas y células *natural killer* (NK). Esta respuesta puede estar mediada por mecanismos dependientes de células, como fagocitosis, o por factores secretados.<sup>28</sup> Esta respuesta se inicia cuando los PRR, expresados no solo en macrófagos y células dendríticas (DC) sino también en diversas células no inmunes, permiten el reconocimiento de estructuras conservadas entre las especies microbianas, denominadas patrones moleculares

asociados a patógenos (PAMP). Estos PRR activan una cascada que resulta en la transcripción de genes implicados en la respuesta inflamatoria, que codifican citoquinas proinflamatorias, interferones tipo I (IFN), proteínas antimicrobianas y quimiocinas, y que además permiten el reclutamiento de neutrófilos al lugar de la inflamación.<sup>29</sup> Sin embargo, alteraciones en el reconocimiento de patógenos intracelulares, como las asociadas a polimorfismos de NOD2, podrían conllevar a respuestas inmunológicas innatas inadecuadas, al alterar el reconocimiento de PAMPs y disminuir el aclaramiento de patógenos, conduciendo así a una inflamación aberrante.<sup>21, 30</sup> Además, también se ha descrito que variantes de NOD2 podrían influir en una producción defectuosa de péptidos antimicrobianos, como las  $\alpha$ -defensinas, por parte de las células de Paneth.<sup>31, 32</sup> Pero aparte de su papel principal en la inmunidad innata, también es capaz de activar el sistema inmunitario adaptativo. Por lo tanto, estos polimorfismos podrían producir un defecto en la inmunidad innata impidiendo generar una respuesta inflamatoria adecuada para controlar la microbiota y coordinar la respuesta inmunitaria adaptativa, favoreciendo así un proceso inflamatorio crónico.<sup>20, 23</sup>

Mientras que el sistema inmune innato induce inicialmente la respuesta inflamatoria, el sistema inmune adaptativo es el que juega un papel central en la progresión de los eventos inflamatorios crónicos observados en la EII.<sup>33</sup> Los principales efectores del sistema inmune adaptativo son los linfocitos B y T, que confieren respuestas inmunes específicas y que pueden tardar varios días en responder. Los linfocitos B, efectores de la respuesta humoral, son los encargados de secretar inmunoglobulinas, como la IgA o IgG.<sup>33</sup> No obstante, los linfocitos T son la población de células clave de esta inmunidad adaptativa.<sup>34</sup> Estos son activados una vez que reciben señales derivadas de las células presentadoras de antígeno, como las DC, a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y diferenciados en una subpoblación de células T diferente en función de la presencia de distintas citoquinas.<sup>35</sup> Inicialmente, se pensaba que la EC se caracterizaba por una respuesta inmune mediada por las células Th1, que secretan IFN $\gamma$  e IL-2, mientras que la CU se consideraba una enfermedad mediada por células Th2, que secretan IL-4, IL-5 e IL-13, entre otras.<sup>34, 36</sup> En las últimas décadas, se ha descubierto que otro tipo celular, las células Th17, también están implicadas en la patogénesis de la EII. Estas células, que producen IL-17A, IL-17F, TNF $\alpha$  e IL-22, entre otras, parece ser que jugarían un papel importante durante la inflamación intestinal crónica, ya que se ha visto que están involucradas en el daño tisular.<sup>36-38</sup>



El importante papel que juegan los factores ambientales en la patogenia de la EII está respaldado por el patrón epidemiológico de esta, en el que se ha observado un aumento de la prevalencia en países desarrollados, con una tendencia al alza en la incidencia de la enfermedad en países recientemente industrializados.<sup>2,3</sup> Por tanto, existe una serie de factores medioambientales que van desde la concepción, pasando por la infancia y la posterior exposición asociados a la vida moderna, como la dieta, el uso de antibióticos, tabaquismo, los cambios en la exposición a microorganismos ambientales, el estrés social, etc., que influyen en el riesgo de desarrollar la enfermedad.<sup>22, 39, 40</sup> El tabaquismo se considera uno de los factores más significativos que alteran el curso clínico de la EII. Mientras que el tabaco empeora muchos aspectos de la EC, en la CU parece tener efectos protectores.<sup>41</sup> La dieta también es considerada un factor ambiental importante que afecta el desarrollo de la EII. Los estudios han demostrado que la ingesta de frutas y verduras está asociada con una disminución del riesgo de EII, mientras que la ingesta de comidas rápidas, ricas en grasa, sobre todo animal, y azúcares podría aumentarlo. Los niveles bajos de vitamina D también parecen ser un factor de riesgo para la EII. Además, últimamente, se está señalando a los aditivos alimentarios artificiales como posibles promotores de inflamación intestinal, al interferir con la función de barrera en el intestino y la interacción huésped-microbiota.<sup>42-44</sup> El uso de medicamentos como los AINEs o los antibióticos también son un factor a tener en cuenta, siendo estos últimos un factor que puede afectar desde la infancia. Varios estudios han demostrado que el uso de antibióticos en niños parece aumentar el riesgo de desarrollar EII en población pediátrica.<sup>40</sup>

Muchos de estos factores actúan en conjunto modificando no solo la composición de la microbiota intestinal, sino también su función. La microbiota intestinal, que podría sumar hasta cien billones de células, diez veces el número de células humanas, es esencial para la salud del huésped y desempeña un rol importante en muchos aspectos de la fisiología humana, desde procesos simples hasta complejos, como metabolismo, resistencia a patógenos o en la maduración y regulación del sistema inmunitario, entre otros.<sup>45-48</sup> Así, las implicaciones funcionales de la disbiosis, descrita como una desviación en la composición y función de la microbiota intestinal,<sup>49</sup> pueden afectar la fisiología humana, el estado de salud y la susceptibilidad a enfermedades, entre ellas la EII. Sin embargo, queda mucho para determinar si la disbiosis es un factor contribuyente o una consecuencia de la enfermedad.<sup>50</sup>

## Alteraciones de la microbiota en la EII

Como se ha descrito anteriormente, la EII es una enfermedad de etiología compleja en la que individuos genéticamente predisuestos y bajo la influencia de factores ambientales desencadenarían una respuesta inmune aberrante contra microbios intestinales, perpetuando una inflamación crónica del tracto gastrointestinal.<sup>51</sup>

En la EII se han descrito cambios microbianos tanto en su composición como funcionales.<sup>52, 53</sup> A grandes rasgos, los cambios más consistentes observados en pacientes con EII han sido una diversidad microbiana más baja y una disminución en la abundancia relativa de Firmicutes. Además, también se ha descrito un aumento de proteobacteria, con predominio de *Enterobacteriaceae*.<sup>54, 55</sup> Varios estudios coinciden en que existe una abundancia reducida de múltiples especies de bacterias productoras de butirato, entre ellas *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia*.<sup>56, 57</sup> Otro de los hallazgos principales en esta forma de EII es el aumento de la *Escherichia coli* invasora-adherente (proteobacteria),<sup>58, 59</sup> así como un aumento de bacterias mucolíticas, como *Ruminococcus gnavus*.<sup>60, 61</sup> Se han descrito otros cambios taxonómicos específicos, pero la interpretación de estos es compleja y no siempre concordante, debido a la heterogeneidad de los estudios, con poblaciones, muestras y procesamiento de estas muy dispares. Un claro ejemplo es la controversia en la asociación de la abundancia relativa de bacteroides y la EII; mientras que varios estudios observan una disminución de esta población en enfermedad,<sup>56, 62, 63</sup> otros estudios describen un aumento en pacientes con EII activa,<sup>52, 56</sup> además del rol de *B. vulgatus* en la exacerbación de la colitis experimental.<sup>64</sup> Esto no es sorprendente teniendo en cuenta que Bacteroides es un taxón muy diverso y, precisamente, la controversia reafirma la importancia de entender mecanismos asociados a especies bacterianas.

Por otro lado, la CU se asocia también con una disminución de la diversidad microbiana; en cambio, parece ser que no habría una disbiosis tan marcada como en la EC, e incluso se habría observado una semejanza a nivel de composición taxonómica más similar a controles sanos que a EC.<sup>54, 65</sup> Aun así, también se ha descrito una disminución de la abundancia relativa de bacterias productoras de butirato como *F. prausnitzii* tanto en pacientes con CU activa<sup>66</sup> como con CU en remisión, viéndose una recuperación gradual de estas bacterias en aquellos pacientes con remisión prolongada,<sup>67</sup> así como de *Roseburia*.<sup>68</sup> Varios estudios también han demostrado el posible efecto protector de *Akkermansia muciniphila*, cuya presencia se ve disminuida en pacientes con CU.<sup>61, 69</sup>

Además de las variaciones en la composición microbiana, también se han observado cambios funcionales. De manera general, se ha observado una disminución de la “diversidad metabólica” entre los pacientes con EII, análoga a la disminución de diversidad en la composición.<sup>60</sup> Como cambios funcionales destacables en pacientes con EII, se han descrito concentraciones fecales reducidas de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el butirato, cambios en las vías del estrés oxidativo, disminución del metabolismo de carbohidratos y disminución de la biosíntesis de aminoácidos.<sup>56, 70, 71</sup>

### Lecciones de los estudios GEM

La mayoría de los estudios han examinado a pacientes con enfermedad activa o tratada utilizando un diseño de casos y controles de corte transversal, es decir, después de que la inflamación y la lesión tisular ya se han desarrollado, lo que dificulta discernir si los cambios descritos son causa o consecuencia de la inflamación. Por otro lado, se sabe poco acerca de los cambios funcionales o de composición microbiana que ocurren antes del inicio de la enfermedad. Por ello, se llevó a cabo un estudio usando la cohorte GEM, una cohorte longitudinal de pacientes en riesgo de EC, diseñada para investigar las interacciones genéticas, ambientales y microbianas que podrían causar la enfermedad. Inesperadamente, algunos de los sujetos incluidos en el estudio desarrollaron CU en lugar de EC. Así, usando este subconjunto único de muestras, se investigó si funciones microbianas específicas podrían estar influyendo en el inicio de la enfermedad.<sup>55</sup>

De acuerdo con los estudios transversales previamente descritos, en esta cohorte prospectiva también se observaron cambios en la composición microbiana, siendo más evidentes en aquellas muestras de pacientes una vez desarrollada la enfermedad (post-CU) en comparación con las muestras previas al desarrollo de la enfermedad (pre-CU) o las de los controles. Entre ellos, cabe destacar una disminución en la diversidad microbiana, así como de la abundancia de bacterias beneficiosas, como *Adlercreutzia* y *Bifidobacterium*, y mayor abundancia de patógenos, como *Actinobacillus*. En este estudio, además de las asociaciones basadas en anomalías estructurales de la microbiota con estados patológicos, también se quiso enfatizar la importancia de las contribuciones funcionales de la microbiota. De los más de 20.000 genes bacterianos que fueron significativamente diferentes entre los tres grupos, cabe destacar que un importante número de estos se relacionaron con proteasas y peptidasas, permitiendo una diferenciación clara entre pre-CU y controles.<sup>55</sup>

El equilibrio proteolítico se ha descrito como una de las posibles contribuciones funcionales de la microbio-

ta. El tracto gastrointestinal está expuesto a diferentes proteasas, que tienen funciones claves en procesos como la digestión, la inmunidad y la función de barrera. En la EII se ha descrito un desequilibrio en la función proteolítica caracterizado por un aumento de las proteasas y/o una disminución de las antiproteasas del huésped, como el inhibidor de serina proteasa (serpina), llamado elafina.<sup>72, 73</sup> Sin embargo, las bacterias, incluidas las presentes en el intestino humano, también son una fuente conocida de proteasas, muchas de las cuales son proinflamatorias.<sup>74</sup> Teniendo en cuenta esto, y junto con los hallazgos en la expresión génica de la muestras pre-CU, se conjeturó que los cambios en la actividad proteolítica microbiana intestinal en pre-CU podrían representar un mecanismo por el cual las proteasas derivadas de la microbiota contribuyen al inicio espontáneo de la inflamación. Así, se observó que tanto la actividad proteolítica total como la actividad elastolítica estaba aumentada en aquellas muestras pre-CU, llegando a niveles similares a los observados en post-CU. Además, la actividad elastolítica se correlacionó inversamente con taxones bacterianos beneficiosos como *Adlercreutzia* o *Akkermansia*,<sup>69, 75</sup> mientras que se correlacionó positivamente con *Bacteroides vulgatus*. Sugiriendo, así, un componente microbiano de la actividad proteolítica.

La colonización de ratones libres de gérmenes (*germ free*), tanto en adultos como en modelo neonatal, con heces de pacientes pre-CU y post-CU, permitió confirmar una transferencia del fenotipo proteolítico, con el consiguiente efecto proinflamatorio en los ratones.<sup>55</sup> Esta activación inmune a través de proteasas microbianas ya se había descrito previamente en el intestino delgado *in vivo*.<sup>76</sup>

Como se ha descrito anteriormente, la EII es una enfermedad de fisiopatología compleja en la que hay una relación multidireccional entre los factores ambientales, genéticos, microbianos e inmunológicos. Entre ellos, la microbiota intestinal es la que ha adquirido un rol central en los últimos tiempos como principal desencadenante de una respuesta inmune aberrante. Hasta ahora se había descrito qué es lo que estaba sucediendo una vez establecida la enfermedad, pero los estudios longitudinales como el aquí descrito, llevado a cabo por Galipeau *et al.*,<sup>55</sup> nos permitirán ir más allá y ser capaces de describir qué sucede justo antes del inicio de la enfermedad, no solo a nivel composicional sino también funcional, y de esta manera poder desarrollar tanto nuevas técnicas no invasivas de diagnóstico como nuevos métodos de abordaje terapéutico.

### Conclusiones y futuro

La base microbiana en la EII se ha planteado des-

de principios del siglo xx<sup>77</sup> y tiene hoy en día un rol central en su fisiopatología, considerándose el principal factor ambiental desencadenante de inflamación crónica. Además del estudio de la composición microbiana, el estudio funcional, a través de la producción de metabolitos que interactúan con la barrera intestinal y el sistema inmune, y la digestión de productos de la dieta, han cobrado un interés central en los últimos años. El desafío consiste en establecer causalidad e identificar taxones bacterianos y vías patogénicas que permitan desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. Para ello se requiere cooperación entre la investigación básica, clínica y traslacional.

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

#### 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:** Badenas AS, Verdu EF. Mecanismos patogénicos del microbioma en la enfermedad inflamatoria intestinal: rol de la actividad proteolítica bacteriana. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021;51(4):385-3. <https://doi.org/10.52787/ZDTT9566>

#### Referencias

- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2015. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>.
- Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;12:720-7.
- Ng SC, *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390:2769-78.
- Baumgart DC, WJS. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet, London.* 2007;369:1641-57.
- Turpin W, Goethel A, Bedrani L, Croitoru K. Determinants of IBD Heritability: Genes, Bugs, and More. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018;24:1133-48.
- Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Front. Immunol.* 2015;6.
- Halfvarson J. *et al.* Longitudinal concordance for clinical characteristics in a Swedish-Danish twin population with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13:1536-44.
- Hugot J. *et al.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001;411:599-603.
- De Lange KM, *et al.* Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* 2017;49:256-61.
- Khor B, Gardet A, RJX. Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Nature* 2011;474:307-17.
- Mirkov MU, Verstockt B, Cleyne I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017;2:224-34.
- Barrett JC, *et al.* Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008;40:955-62.
- Stoll M, *et al.* Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* 2004;36:476-80.
- Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2009;10:89-116.
- Inohara N, Nuñez G. NODS: Intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat. Rev. Immunol.* 2003;3:371-82.
- Rioux JD, *et al.* Genome-wide association study identifies five novel susceptibility loci for Crohn's disease and implications a role for autophagy in disease pathogenesis. *Nat. Genet.* 2007;39:596-604.
- Mccarroll SA, *et al.* Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. 2008;40:1107-12.
- Kaser A, *et al.* XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell.* 2008;134:743-56.
- Richard H., Duerr Kent D, Taylor Steven R, Brant John D, Rioux Mark S, Silverberg Mark J, Daly A Hillary Steinhart, Clara Abraham, *et al.* A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science (80-.)*. 314, 1461-1463 (2006).
- Negrón A, Pierdomenico M, Cucchiara S, Stronati L. NOD2 and inflammation: current insights. *J. Inflamm. Res.* 2018;11:49-60.
- Watanabe T, Kitani A, Strober W. NOD2 regulation of Toll-like receptor responses and the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut* 54. 2005;1515-18.
- Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:91-9.
- Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011;17:362-81.
- Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An overview of the innate and adaptive immune system in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017;23:2-13.
- Van der Sluis M, *et al.* Muc2-Deficient Mice Spontaneously Develop Colitis, Indicating That MUC2 Is Critical for Colonic Protection. *Gastroenterology.* 2006;131:117-29.
- Larsson JMH, *et al.* Altered O-glycosylation profile of MUC2 mucin occurs in active ulcerative colitis and is associated with increased inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011;17:2299-307.

27. Johansson MEV, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10:352-61.
28. Gasteiger G, *et al.* Cellular Innate Immunity: An Old Game with New Players. *J. Innate Immun.* 2017;9:111-25.
29. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell.* 2010;140:805-20.
30. Caruso R, Warner N, Inohara N, Núñez G. NOD1 and NOD2: Signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity.* 2014;41:898-908.
31. Strober W, Watanabe T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol.* 2011;4:484-95.
32. Sidiq T, Yoshihama S, Downs I, Kobayashi KS. Nod2: A critical regulator of ileal microbiota and Crohn's disease. *Front. Immunol.* 2016;7:18-20.
33. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007;448:427-34.
34. Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun. Rev.* 2014;13:3-10.
35. Zhu J, PWE. Peripheral CD4 T cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors. *Immunol Rev.* 2010;238:247-62.
36. Zenewicz LA, Antov A, Flavell RA. CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. *Trends Mol. Med.* 2009;15:199-207.
37. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol. Rev.* 2008;223:87-113.
38. Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the T H1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat. Med.* 2007;13:139-45.
39. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;9:599-608.
40. Ananthakrishnan AN, *et al.* Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;15:39-49.
41. Birrenbach T, BU. Inflammatory bowel disease and smoking. *Inflamm. Bowel Dis.* 2004;10:848-59.
42. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61:1-20.
43. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2017;152:398-414.
44. Bancel AS, *et al.* Food additive emulsifiers and their impact on gut microbiome, permeability, and inflammation: mechanistic insights in inflammatory bowel disease. *J. Crohns. Colitis.* 2021;15:1068-79.
45. Qin J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing: Article: Nature. *Nature.* 2010;464:59-65.
46. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, De Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: The impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:20940.
47. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7:189-200.
48. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. 2012;489:23141.
49. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016;375: 2369-79.
50. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb. Ecol. Heal. Dis.* 2015;26:1-9.
51. Turpin W, *et al.* Increased Intestinal Permeability Is Associated With Later Development of Crohn's Disease. *Gastroenterology;* 159:2092-100.
52. Lloyd-Price J, *et al.* Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature.* 2019;569:65562.
53. Vich Vila A, *et al.* Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Sci. Transl. Med.* 2018;10:1-11.
54. Pascal V, *et al.* A microbial signature for Crohn's disease. *Gut.* 2017;66:81322.
55. Galipeau H J, *et al.* Novel Fecal Biomarkers That Precede Clinical Diagnosis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2021;160:153245.
56. Wright EK, *et al.* Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: A systematic review. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015;21:1219-28.
57. Takahashi K. *et al.* Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease. *Digestion.* 2016;93:59-65.
58. Baumgart M, *et al.* Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of *Clostridiales* in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J.* 2007;1:403-18.
59. Martinez-Medina M, *et al.* Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: New ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15:87282.
60. Franzosa EA, *et al.* Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat. Microbiol.* 2019;4:293-305.
61. Png CW, *et al.* Mucolytic Bacteria With Increased Prevalence in IBD Mucosa Augment In Vitro Utilization of Mucin by Other Bacteria. 2010;105:2420-28.
62. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza YV, Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, *et al.* The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microb.* 2014;15:38292.
63. Takaishi, H. *et al.* Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Int. J. Med. Microbiol;*298:46372.
64. Bloom SM, *et al.* Commensal *Bacteroides* species induce colitis in host-genotype-specific fashion in a mouse model of inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe.* 2011;9:390-403.
65. Sankarasubramanian J., Ahmad R, Avuthu N, Singh AB, Guda C. Gut microbiota and metabolic specificity in ulcerative colitis and crohn's disease. *Front. Med.* 2020;7:1-15.
66. Sokol H. *et al.* Low counts of *faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15:1183-9.
67. Varela E, *et al.* Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;38:151-61.
68. Machiels K, *et al.* A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 63;1275-83.

69. Earley H, *et al.* The abundance of *Akkermansia muciniphila* and its relationship with sulphated colonic mucins in health and ulcerative colitis. *Sci. Rep.* 2019;9:1-9.
70. Huda-Faujan N, Abdulmir AS, Fatimah AB, Muhammad Anas O, *et al.* The Impact of the level of the intestinal short chain fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem. J.* 2010;4: 53-8.
71. Marchesi JR, *et al.* Rapid and Noninvasive Metabonomic Characterization of Inflammatory Bowel Disease research articles. 2007:546-51.
72. Vergnolle N. Protease inhibition as new therapeutic strategy for GI diseases. *Gut.* 2016;65:1215-24.
73. Motta J, *et al.* Modifying the protease, antiprotease pattern by Elafin overexpression protects mice from colitis. *Gastroenterology.* 2011;140:1272-82.
74. Carroll IM, Maharshak N. Enteric bacterial proteases in inflammatory bowel disease pathophysiology and clinical implications. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:7531-43.
75. Illescas O, Rodríguez-Sosa M, Gariboldi M. Mediterranean diet to prevent the development of colon diseases: A meta-analysis of gut microbiota studies. *Nutrients.* 2021;13:1-21.
76. Caminero A, *et al.* Duodenal bacterial proteolytic activity determines sensitivity to dietary antigen through protease-activated receptor-2. *Nat. Commun.* 2019;10:1-14.
77. Hawkins HP. An address on the natural history of ulcerative colitis and its bearing on treatment. *Br. Med. J.* 1909;1:765-70.

# Probióticos en enfermedad celíaca: ¿estamos listos para su aplicación en la práctica clínica?

Gastón H Rueda  · M Inés Pinto-Sánchez 

Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, Ontario, Canada.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):394-402

Recibido: 21/09/2021 / Aceptado: 28/10/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/GQME9827>

## Resumen

Los probióticos, microorganismos vivos que producen un efecto beneficioso en la salud, son un posible complemento de la dieta libre de gluten en el tratamiento de la enfermedad celíaca. En diversos estudios clínicos se demostró que pacientes celíacos tratados con probióticos mejoraron sus síntomas gastrointestinales. Aunque los mecanismos de acción de los probióticos en la enfermedad celíaca son poco claros, investigaciones realizadas en roedores proponen diferentes mecanismos, tales como la modulación de la microbiota intestinal y el sistema inmune, o a través de la producción de proteasas. Realizamos una revisión de la literatura para abordar la evidencia actual sobre la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la enfermedad celíaca, posibles mecanismos de acción y áreas de interés para futuros estudios de investigación.

**Palabras claves.** Probióticos, enfermedad celíaca.

## Probiotics in Celiac Disease: Are We Ready for Their Use in Clinical Practice?

### Summary

Probiotics, live microorganisms that produce a beneficial effect on health, are a possible supplement to a gluten-free diet in the treatment of celiac disease. Several clinical studies have shown that celiac patients treated with probiotics improved their gastrointestinal symptoms. Although the mechanisms of probiotics in celiac disease are unclear, pre-clinical studies in mice suggest different mechanisms, such as the modulation of the intestinal microbiota and the immune system, or through the production of proteases. We conducted a review of the literature to address the current evidence on the efficacy of probiotics in the treatment of celiac disease, possible mechanisms of action, and areas of interest for future research studies.

**Keywords.** Probiotics, celiac disease.

### Abreviaturas

EC: Enfermedad celíaca.

CeD: Celiac disease.

DLG: Dieta libre de gluten.

GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale.

CSI: Celiac Symptom Index.

IBS-SSS: Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

**Correspondencia:** Gastón Horacio Rueda  
1280 Main Street West, Hamilton, ON L8S 4K1, Health Sciences Centre, 3N51 – E. Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University.  
Correo electrónico: [ruedag@mcmaster.ca](mailto:ruedag@mcmaster.ca)

*AhR*: Receptor de hidrocarburos de arilo.

*ATI*: Inhibidor de amilasa tripsina.

*IgA tTG*: Anticuerpos antitransglutaminasa IgA.

*IgA DGP*: Antipéptido deamidado de gliadina IgA.

## Introducción

Los probióticos son microorganismos vivos que una vez administrados en cantidad adecuada, provocan un beneficio para la salud de su huésped.<sup>1</sup> La mayoría de los probióticos provienen de la microbiota intestinal normal de un individuo sano.<sup>2</sup> Los probióticos han generado un gran impacto en la función de barrera intestinal en diferentes patologías gastrointestinales, desde desórdenes funcionales hasta enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Actúan interactuando con el huésped y modulando el sistema neuroendocrino e inmune, así como también mediante la digestión de antígenos dietarios, que influye directamente en la tolerancia a alimentos.<sup>3</sup>

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad sistémica inmunomediada que ocurre en individuos genéticamente predispuestos, y se caracteriza por presentar una enteropatía inflamatoria crónica producida por la ingesta de gluten.<sup>4</sup> Es uno de los trastornos digestivos más comunes en todo el mundo y afecta alrededor del 1% de la población mundial.<sup>5</sup> En Latinoamérica la prevalencia estimada es similar a la de Europa, debido probablemente a que ambas poblaciones comparten la susceptibilidad genética de portar los haplotipos HLA DQ2 y/o DQ8.<sup>6</sup> El diagnóstico y su tasa de prevalencia se han incrementado drásticamente, y esto no se explica solamente por un aumento en la tasa de detección,<sup>7</sup> lo cual sugiere que en el desarrollo de la EC están involucrados otros factores ambientales. El manejo de la enfermedad, tanto al momento del diagnóstico como el seguimiento durante años luego de su detección, genera importantes costos económicos para el sistema de salud.<sup>8</sup>

El único tratamiento aceptado para la EC es la dieta libre de gluten (DLG),<sup>9</sup> que no es lo suficientemente efectiva para controlar los síntomas a largo plazo.<sup>10</sup> Se estima que más de un 40% de los pacientes con EC tendrán síntomas persistentes a pesar de adherir a la DLG.<sup>11-12</sup> Si bien existen investigaciones que evalúan nuevas terapéuticas adyuvantes a la DLG,<sup>13</sup> el manejo clínico actual de la EC en pacientes que persisten con síntomas es un desafío.

La microbiota intestinal tiene un rol importante en la digestión, tanto mediante la síntesis de nutrientes y metabolitos como en la modulación del sistema inmune y el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal.<sup>14</sup> Se han asociado cambios en la composición de la función

de la microbiota intestinal con enfermedades inflamatorias crónicas, entre ellas la EC.<sup>15</sup> Más aún, la persistencia de síntomas en pacientes con EC tratados con DLG ha sido relacionada con cambios en la composición de la microbiota intestinal,<sup>16</sup> lo cual abre la posibilidad de nuevas terapéuticas en EC. Estudios con probióticos en poblaciones pediátricas y adultas con EC mostraron mejoría de síntomas a partir de diferentes mecanismos, que incluyeron efectos inmunomoduladores, cambios en la permeabilidad intestinal y modificaciones en la inhibición del crecimiento de bacterias patógenas.<sup>17-19</sup> A continuación, evaluamos la evidencia actual sobre el efecto de los probióticos en diferentes aspectos relacionados a la EC.

## Efecto de los probióticos en la mejoría de síntomas de pacientes con EC

En una revisión sistemática con metaanálisis publicada recientemente,<sup>20</sup> se evaluó la evidencia basada en estudios clínicos randomizados controlados con probióticos y sus efectos en diferentes parámetros, incluyendo síntomas gastrointestinales y mejoría de la calidad de vida. La evidencia sobre el efecto de los probióticos en los síntomas gastrointestinales proviene de cuatro estudios clínicos randomizados realizados en adultos con EC. Francavilla y col.<sup>21</sup> demostraron una disminución de la gravedad de los síntomas gastrointestinales de tipo síndrome de intestino irritable en pacientes con EC que seguían una DLG estricta y fueron tratados con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* durante seis semanas. Sin embargo, este estudio<sup>21</sup> no demostró cambios en la calidad de vida de los pacientes tratados con probióticos en comparación con el grupo placebo.

Por otra parte, esos resultados difieren de los hallazgos de otro estudio realizado por Harnett y col.<sup>22</sup> en el que se administró la mezcla de probióticos "VSL#3" (*Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) por un período de 12 semanas. En esta investigación no se encontró mejoría de los síntomas gastrointestinales específicos de EC ni en la calidad de vida de la población estudiada.

Smecuol y col.<sup>23, 24</sup> evaluaron el efecto del probiótico *Bifidobacterium infantis* NLS super strain en: a) pacientes con diagnóstico reciente de EC,<sup>23</sup> y b) pacientes con EC tratados con DLG que presentaban síntomas persistentes.<sup>24</sup> Ambos grupos demostraron mejoría en los síntomas gastrointestinales utilizando la escala GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale),<sup>23</sup> así como en los síntomas específicos de EC evaluados con la escala CSI (Celiac Symptom Index).<sup>24</sup> El análisis combinado de dos estudios randomizados controlados<sup>21, 23</sup> demostró una disminu-

ción en los síntomas gastrointestinales utilizando la escala GRS (MD= -28,74%, 95% CI -43,96% a -13,52%,  $p = 0,0002$ ) en pacientes tratados con probióticos comparados con placebo. Sin embargo, investigaciones que utilizaron otros cuestionarios validados en síntomas específicos de EC (CSI) o de síndrome de intestino irritable (Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System – IBS-SSS), no demostraron cambios significativos luego del tratamiento con probióticos.<sup>22-24</sup>

### **Efecto de los probióticos en la inducción de cambios de la microbiota intestinal en EC**

Existen numerosos eventos tempranos en la vida que pueden provocar la alteración de la microbiota intestinal en la EC. Los mismos incluyen: predisposición genética, tiempo y la cantidad de gluten introducido en la dieta, tipo de parto, uso de antibióticos, así como también el desarrollo de infecciones en la infancia.<sup>25-29</sup>

En estudios realizados en la materia fecal de niños con predisposición genética HLA-DQ2, se encontró un aumento de Firmicutes, Proteobacteria y disminución de Bifidobacteria, sugiriendo que el genotipo podría modular y determinar la composición de la microbiota intestinal en esa población, contribuyendo así al incremento del riesgo a desarrollar EC.<sup>30</sup> Por otra parte, en niños con EC activa se encontraron cambios en la microbiota intestinal, con una reducción del género *Lactobacillus*, que se restauró parcialmente luego de la dieta libre de gluten.<sup>31</sup>

Los cambios en la microbiota intestinal también demostraron tener un papel importante en los diferentes estadios y manifestaciones clínicas de la EC, mostrando mayor abundancia de Proteobacteria en pacientes sintomáticos con EC,<sup>32</sup> sugiriendo que la disbiosis intestinal en esta población podría ser responsable de los síntomas persistentes. Si bien los estudios expuestos describen diferencias en la microbiota intestinal en pacientes con EC, la relación causa y efecto no está clara.

Entender los perfiles de la microbiota intestinal en el contexto de EC ha sido importante para estudiar los mecanismos que podrían ser regulados por ciertos probióticos. Un estudio clínico randomizado de 49 niños con EC tratados con DLG evaluó la eficacia de dos cepas de *Bifidobacterium breve* (B632 y BR03) en el restablecimiento de microbiota intestinal, demostrando que el suplemento probiótico generaba un incremento en Actinobacteria, así como también la restauración de la relación Firmicutes/Bacteroidetes.<sup>33</sup>

Por el contrario, otro estudio randomizado de 45 pacientes con EC tratados con DLG y probiótico VSL#3, no demostró diferencias significativas en el recuento de

la microbiota fecal o cambios en la severidad de los síntomas luego de dos semanas de tratamiento.<sup>22</sup>

En el citado metaanálisis de reciente publicación<sup>20</sup> se evaluaron los cambios de la microbiota fecal, cuantificando la abundancia absoluta en los géneros *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* en la totalidad de estos estudios clínicos.<sup>21, 22, 33, 34</sup> Se demostró un incremento significativo en las especies de *Bifidobacteria* en el grupo tratado con probióticos, comparado con placebo (MD = 0,85, 95% CI 0,38-1,32,  $I^2 = 62%$ ,  $p = 0,0003$ ), no así en las cepas de *Lactobacillus*.<sup>20</sup> Los niveles de *Bifidobacteria* fueron detectables en muestras fecales incluso luego de seis semanas de discontinuación del probiótico utilizado.<sup>21</sup>

### **Efecto de los probióticos en la modulación de la respuesta inmune y sobre los marcadores inflamatorios en pacientes con EC**

La microbiota intestinal ha demostrado regular aspectos claves en la inmunidad innata y adaptativa, así como también en la reducción de los procesos inflamatorios inducidos por gluten y mediados por diferentes mecanismos.<sup>35</sup> Ciertas bacterias han demostrado tener la capacidad de hidrolizar péptidos derivados del gluten, reduciendo claramente su inmunogenicidad.<sup>36</sup> Bacterias patógenas como *Pseudomonas aeruginosa*, presente en pacientes con EC, han demostrado ser capaces de potenciar la inmunogenicidad de los péptidos 33-mer, uno de los péptidos responsables de desencadenar la respuesta inmune típica de EC; mientras que especies de *Lactobacillus* aislados de sujetos controles revirtieron esta reacción, resultando en la disminución en la activación de linfocitos T.<sup>37</sup> Estudios preclínicos en modelos de ratones demostraron efectos positivos de *Bifidobacterium longum* CECT 7347 y del probiótico *Bifidobacterium breve*, disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias y linfocitos T CD4+.<sup>38</sup>

Por otra parte, TNF-alfa ha resultado ser también un mediador importante en la activación del sistema inmune, produciendo un daño epitelial intestinal en pacientes con EC. La disminución en la producción de esta citoquina inducida por los probióticos, junto a una DLG, podría resultar en un efecto beneficioso en el manejo de la EC.<sup>39</sup>

En 2018, un estudio clínico randomizado doble ciego, demostró que la mezcla de las cepas del probiótico *Bifidobacterium breve* (DSM 16604 y DSM 24706) fue capaz de modular la producción de ácido acético y de ácidos grasos de cadena corta luego de tres meses de administración, comparado con placebo, en niños con EC. Se observó que tuvieron un rol importante no solo en la restauración de la microbiota intestinal, sino también en



la modulación de TNF-alfa.<sup>40</sup> Sin embargo, el efecto de los probióticos en niveles séricos de TNF-alfa no ha sido confirmado en otros estudios clínicos.<sup>17, 20, 34</sup> Finalmente, un estudio reciente<sup>48</sup> demostró que los pacientes celíacos presentaban alteraciones en el metabolismo del Receptor de hidrocarburos de arilo (AhR), y la administración de probiótico *Lactobacillus reuteri*, productor de ligandos para el receptor AhR a partir del aminoácido esencial triptofano, redujo la inflamación en ratones expuestos al gluten, lo cual abre nuevas posibilidades en el tratamiento de EC.

### Efecto de los probióticos en la barrera intestinal

Diferentes estudios preclínicos evaluaron los efectos directos e indirectos de los probióticos en la integridad de la mucosa intestinal y en la mejoría de la permeabilidad intestinal previamente alterada por la ingesta de gluten.

Algunos probióticos, como *Lactobacillus fermentum* y *Bifidobacterium lactis*, demostraron reducir el daño ocasionado por los péptidos derivados del gluten en estudios in vitro (células Caco-2).<sup>41</sup> Un estudio similar in vitro demostró que el incremento significativo del transporte paracelular de lactulosa inducido por la gliadina fue revertido luego de la administración de *Lactobacillus rhamnosus GG*.<sup>42</sup> Por otra parte, estudios en ratones sensibilizados con gliadina demostraron que la administración de *Bifidobacterium longum CECT 7347*<sup>38</sup> y *Saccharomyces boulardii KKI*,<sup>43</sup> fueron capaces de disminuir la enteropatía inmunomediada típica en EC. Interesantemente, estudios en modelos animales genéticamente susceptibles a desarrollar EC demostraron un rol importante en la detección de bacterias productoras de proteasas: *Lactobacillus* demostró tener función degradadora de los inhibidores de amilasa tripsina (ATI);<sup>44</sup> y *Bifidobacterium longum NCC2705* demostró ser productor de inhibidores de serina proteasas (serpinas), los cuales podrían tener un papel en la prevención de la enteropatía inmunomediada por gluten.<sup>18</sup>

En cuanto a estudios clínicos, solo uno de ellos investigó la función de permeabilidad intestinal en pacientes sintomáticamente activos luego de la administración de probiótico *Bifidobacteria NLS super strain*, evaluado por método indirecto de lactulosa-manitol, el cual no demostró cambios en la permeabilidad intestinal antes y después del probiótico.<sup>23</sup> Sin embargo, es posible que la baja especificidad y sensibilidad de esta prueba y el tamaño de la muestra hayan influido en los resultados. Si bien las investigaciones presentadas sugieren que la administración de probióticos modificó la función epitelial y la permeabilidad intestinal, en ninguno de los estudios clínicos

disponibles se realizó biopsia duodenal antes y después de la suplementación con probióticos. Por lo tanto, se desconoce si los probióticos indujeron cambios en la mucosa intestinal en pacientes con EC.

### Efecto de los probióticos en la serología específica de la EC

Dos estudios clínicos randomizados controlados evaluaron el efecto de la suplementación de *Bifidobacterium infantis NLS super strain*,<sup>23</sup> y de *Lactiplantibacillus plantarum HEAL9 Lacticaseibacillus paracasei*<sup>45</sup> en los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa IgA (IgA tTG) y anti-peptidos deamidados de gliadina IgA (IgA DGP). Los resultados de estos estudios no observaron cambios significativos en los niveles serológicos de estos anticuerpos antes y después del tratamiento comparado con placebo.

### Perfil de seguridad de los probióticos en EC

Varios estudios clínicos evaluaron posibles efectos adversos relacionados a los probióticos.<sup>17, 21, 22, 24</sup> Ninguno de los estudios encontró diferencias significativas en el número de eventos adversos bajo suplemento con probióticos, comparado con placebo; se considera por lo tanto que los probióticos estudiados son seguros en la EC.

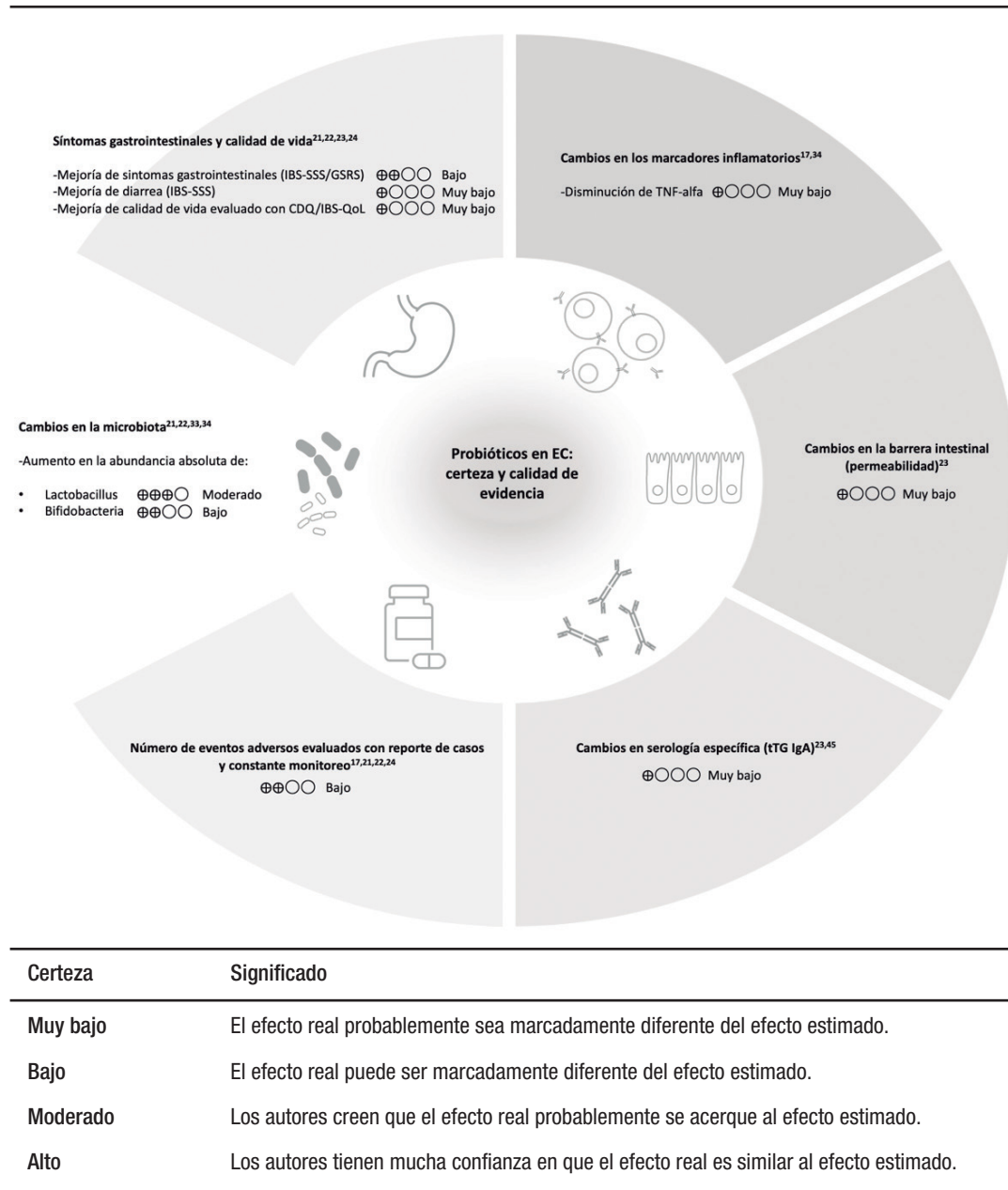
### ¿Hay alguna cepa de los probióticos que sea más beneficiosa en la EC?

Si bien estudios clínicos en población adulta y niños sugieren un efecto beneficioso con el uso de ciertos probióticos, como son *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*,<sup>17, 21, 22, 24, 33, 40, 45</sup> el efecto de éstos son limitados a poblaciones específicas y el mecanismo de acción no está claro.

Estudios recientes demostraron que se pueden encontrar bacterias que degradan el gluten en el intestino delgado de humanos.<sup>46</sup> Entre todos los posibles géneros bacterianos presentes en la microbiota intestinal, *Lactobacilli* y *Bifidobacterium* spp. han demostrado compartir la actividad proteolítica y peptidolítica más extensa involucrada en la descomposición del gluten, con lo cual podrían ser de posible uso como suplemento probiótico en pacientes con EC.<sup>47</sup>

Sin embargo, el grado de certeza y la calidad de la evidencia científica actual sobre el efecto de los probióticos en diferentes parámetros de la EC es bajo (Figura 1), y debido a la heterogeneidad en el desarrollo de los estudios, no es posible definir aún cepas específicas que puedan ser más beneficiosas que otras para el tratamiento de pacientes con EC.

**Figura 1.** Certeza de las recomendaciones sobre el efecto de los probióticos en la enfermedad celíaca de acuerdo a la calidad de la evidencia científica utilizando la escala de evaluación GRADE.



**Áreas desconocidas, brechas en la investigación relacionada con probióticos en EC. Guía para futuros estudios**

Si bien existen estudios en población adulta y pediátrica sobre el efecto de probióticos en la EC como tratamiento adyuvante a la DLG (Tabla 1), la evidencia científica en el efecto de los probióticos en diferentes aspectos de la EC tiene un bajo grado de certeza (Figura 1). Se necesitan estudios a mayor escala para poder confirmar el efecto beneficioso del uso de probióticos en la EC, así como los mecanismos por los cuales inducen mejoría sin-

tomática. Además, es poco claro qué género y especie de probióticos, dosis ideal e intervalo de tratamiento se deberían proponer en la población celíaca. Aunque existen estudios en ratones que demostraron resultados promisorios por el efecto beneficioso de bacterias productoras de proteasas<sup>46, 47</sup> o por la modificación de la activación de los receptores de hidrocarburos de arilo,<sup>48</sup> se necesitan estudios clínicos que evalúen el uso de estos probióticos en pacientes celíacos, particularmente en el subgrupo de pacientes con síntomas persistentes y aquellos expuestos a mínimas cantidades de gluten.

**Tabla 1.** Características de los ensayos clínicos randomizados

Autor (ref)	País de origen/ número de centros	Población	Intervención	Parámetros evaluados
Francavilla y col. <sup>21</sup>	Italia Un solo centro	109 adultos con diagnóstico de EC (biopsia) en DLG por más de 2 años con síntomas persistentes	Mezcla de 4x10 <sup>10</sup> UFC Lactobacillus casei LMG 101/37 P-17504, Lactobacillus plantarum CECT 4528, Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bi1 LMG P-17502, Bifidobacterium breve Bbr8 LMG P-17501, y B. breve BI10 LMG P-17500 diariamente por 6 semanas vs placebo (sachet)	1. Mejoría en síntomas GI (GSRS, IBS-SSS) 2. Cambios en calidad de vida (IBS-QOL) 3. Número de efectos adversos 4. Cambios en la microbiota intestinal
Harnett y col. <sup>22</sup>	Australia Un solo centro	45 adultos con diagnóstico de EC (biopsia) en DLG por más de un año con síntomas persistentes	4,5 x 10 <sup>11</sup> UFC de VSL#3, dos veces al día por 12 semanas vs placebo (sachet)	1. Mejoría en síntomas GI (CDQ-GI) 2. Cambios en calidad de vida (CDQ) 3. Número de efectos adversos 4. Cambios en la microbiota intestinal
Klemenak y col. <sup>17</sup>	Eslovenia Un solo centro	46 niños con diagnóstico de EC (biopsia) en DLG por 0.5–15 años	Mezcla de 2x10 <sup>9</sup> UFC de Bifidobacterium breve BR03 y B. breve B632 diariamente por 3 meses vs placebo (sachet)	1. Cambios en TNF-a 2. Cambios en IL-10 3. Número de efectos adversos 4. Cambios en la microbiota intestinal
Olivares y col. <sup>34</sup>	España Un solo centro	33 niños con diagnóstico nuevo de EC (biopsia), empezando DLG	1x10 <sup>9</sup> UFC de Bifidobacterium longum CECT 7347 diariamente por 3 meses vs placebo (capsulas)	1. Cambios en TNF-a 2. Cambios en IL-10 3. Número de efectos adversos
Oscarsson y col. <sup>45</sup>	Suecia Un solo centro	78 niños con diagnóstico de EC (niveles elevados de tTGA y riesgo genético positivo)	Mezcla de 1x10 <sup>10</sup> UFC de Lactobacillus plantarum HEAL9 y L. paracasei 8700:2 diariamente por 6 meses vs placebo (capsulas)	1. Cambios en IgA-tTG e IgG-tTG 2. Cambios en la microbiota intestinal 3. Identificación de correlaciones entre microbiota fecal y IgA-tTG e IgG-tTG
Quagliariello y col. <sup>33</sup>	Eslovenia Un solo centro	40 niños con diagnóstico de EC (biopsia) en DLG por 0.5–15 años	Mezcla de 2x10 <sup>9</sup> UFC de Bifidobacterium breve BR03 y B. breve B632 diariamente por 3 meses vs placebo (sachet)	1. Cambios en la microbiota intestinal
Primec y col. <sup>40</sup>	Eslovenia Un solo centro	40 niños con diagnóstico de EC (biopsia) en DLG por 0.5–15 años	Mezcla de 2x10 <sup>9</sup> UFC de Bifidobacterium breve BR03 y B. breve B632 diariamente por 3 meses vs placebo (sachet)	1. Correlación entre microbiota fecal, TNF-a sérico y ácidos grasos de cadena corta en materia fecal
Smecuol y col. <sup>23</sup>	Argentina Un solo centro Estudio clínico randomizado cruzado	22 adultos con diagnóstico de EC (biopsia) en una dieta con gluten	1,2 x 10 <sup>10</sup> UFC de Bifidobacterium infantis NLS super strain diariamente por 3 semanas vs placebo (capsulas)	1. Mejoría en síntomas GI (GSRS) 2. Cambios en la permeabilidad intestinal (lactulosa/manitol) 3. Cambios en IgA-tTG e IgA-DGP 4. Número de efectos adversos
Smecuol y col. <sup>24</sup>	Argentina Un solo centro Estudio clínico randomizado cruzado	12 adultos con diagnóstico de EC (biopsia) en DLG por 21 años con síntomas persistentes	1.2x10 <sup>10</sup> UFC de Bifidobacterium infantis NLS super strain diariamente por 3 semanas vs placebo (capsulas)	1. Mejoría de síntomas específicos de EC (CSI) 2. Número de efectos adversos

Adaptado de Seiler y col.<sup>20</sup>

EC: enfermedad celíaca; DLG: dieta libre de gluten; UFC: unidades formadoras de colonias; CDV: calidad de vida; GI: gastrointestinal; GSRS: *Gastrointestinal Symptoms Rating Scale*; IBS: *irritable bowel syndrome*; IL: interleukina; NLS: Natren Life Start; QOL: *Quality of Life*; SSS: *Symptom Severity Score*; CDQ: score general; TNF-a: factor de necrosis tumoral alfa; tTG: transglutaminasa; DGP: péptidos deamidados de gliadina.

En conclusión, el uso de probióticos tendría un efecto beneficioso en la mejoría sintomática en la EC, y su administración demostró ser segura. Sin embargo, el grado de certeza de la evidencia actual es bajo, posiblemente relacionado con el bajo número de pacientes estudiados y la heterogeneidad en el diseño de las investigaciones. Por lo tanto, se necesitan estudios clínicos randomizados y controlados, con una muestra poblacional apropiada, y con un diseño riguroso que permitan evaluar el efecto de los probióticos sobre diferentes variables, incluyendo la mejoría de los síntomas intestinales y extraintestinales, la reducción de actividad de la EC, así como también el efecto en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes.

**Sostén financiero.** MIPS obtuvo una beca interna de Investigación del Instituto Farncombe y de la división de Gastroenterología.

**Propiedad intelectual.** El autor declara que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son veraces. Asimismo, solicitó autorización y dio reconocimiento al autor de la tabla publicada.<sup>20</sup>

#### Aviso de derechos de autor



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

**Cite este artículo como:** Rueda GH, Pinto-Sánchez MI. Probióticos en enfermedad celíaca: ¿estamos listos para su aplicación en la práctica clínica? *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021;51(4):394-2. <https://doi.org/10.52787/GQME9827>

#### Referencias

- Hill C, Guarner F, Reid G, *et al.* Expert consensus document. 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(8):506-514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66
- Quigley EMM. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):333-344. doi:10.1016/j.cgh.2018.09.028
- Caminero A, Pinto-Sanchez MI. Host immune interactions in chronic inflammatory gastrointestinal conditions. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(6):479-84. doi:10.1097/MOG.0000000000000673
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346
- Singh P, Arora A, Strand TA, *et al.* Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823-36.e2. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037
- Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, *et al.* Prevalence of celiac disease in latin america: a systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124040. Published 2015 May 5. doi:10.1371/journal.pone.0124040
- Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70-81. doi:10.1016/S0140-6736(17)31796-8
- Mårild K, Söderling J, Bozorg SR, *et al.* Costs and Use of Health Care in Patients With Celiac Disease: A Population-Based Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(8):1253-63. doi:10.14309/ajg.0000000000000652
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-77. doi:10.1038/ajg.2013.79
- Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, *et al.* Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis.* 2009;41(1):15-25. doi:10.1016/j.dld.2008.05.011
- Roos S, Liedberg GM, Hellström I, Wilhelmsson S. Persistent Symptoms in People With Celiac Disease Despite Gluten-Free Diet: A Concern?. *Gastroenterol Nurs.* 2019;42(6):496-503. doi:10.1097/SGA.0000000000000377
- Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):445-50. doi:10.1016/j.cgh.2006.12.006
- Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, Pinto-Sanchez MI, Tydin JA, Lindfors K. Current and emerging therapies for celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(3):181-95. doi:10.1038/s41575-020-00378-1
- Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):341-52. doi:10.1038/nri.2016.42
- Caminero A, Verdu EF. Celiac disease: should we care about microbes?. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(2):G161-70. doi:10.1152/ajpgi.00099.2019
- W Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, *et al.* Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(12):1933-41. doi:10.1038/ajg.2014.355
- K Klemenak M, Dolinšek J, Langerholc T, *et al.* Administration of Bifidobacterium breve Decreases the Production of TNF- $\alpha$  in Children with Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* 2015;60(11):3386-92. doi:10.1007/s10620-015-3769-7

18. 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. *Appl Environ Microbiol.* 2017;83(19):e01323-17. doi:10.1128/AEM.01323-17
19. Klarin B, Wullt M, Palmquist I, Molin G, Larsson A, Jeppsson B. *Lactobacillus plantarum* 299v reduces colonisation of *Clostridium difficile* in critically ill patients treated with antibiotics. *Acta Anaesthesiol Scand.* (2008) 52:1096-102. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01748
20. Seiler CL, Kiflen M, Stefanolo JP, *et al.* Probiotics for Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(10):1584-95. doi:10.14309/ajg.0000000000000749
21. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, *et al.* Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Gastroenterol* 2019;53(3):e117-25. doi: 10.1097/MCG.0000000000001023.
22. Harnett J, Myers SP, Rolfe M. Probiotics and the microbiome in celiac disease: A randomised controlled trial. *Evid Based Complement Altern Med* 2016;2016:9048574. doi:10.1155/2016/9048574
23. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, *et al.* Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(2):139-47. doi:10.1097/MCG.0b013e31827759ac
24. Smecuol E, Constante M, Temprano MP, *et al.* Effect of *Bifidobacterium infantis* NLS super strain in symptomatic coeliac disease patients on long-term gluten-free diet - an exploratory study. *Benef Microbes.* 2020;11(6):527-34. doi:10.3920/BM2020.0016
25. Palma GD, Capilla A, Nova E, *et al.* Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: the PROFICEL study. *PLoS One.* 2012;7(2):e30791. doi:10.1371/journal.pone.0030791
26. Crespo-Escobar P, Mearin ML, Hervás D, *et al.* The role of gluten consumption at an early age in celiac disease development: a further analysis of the prospective PreventCD cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(4):890-96. doi:10.3945/ajcn.116.144352
27. Dydensborg Sander S, Nybo Andersen AM, Murray JA, Karlstad Ø, Husby S, Størdal K. Association Between Antibiotics in the First Year of Life and Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(8):2217-29. doi:10.1053/j.gastro.2019.02.039
28. 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. doi:10.1126/science.aah5298
29. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A, Martínón-Torres F. Rotavirus and autoimmunity. *J Infect.* 2020;81(2):183-89. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.041
30. Olivares M, Neef A, Castillejo G, *et al.* The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut.* 2015;64(3):406-17. doi:10.1136/gutjnl-2014-306931
31. Di Cagno R, Rizzello CG, Gagliardi F, *et al.* Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(12):3963-71. doi:10.1128/AEM.02793-08
32. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, *et al.* The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(5):934-41. doi:10.1097/MIB.0b013e31828029a9
33. Quagliariello A, Aloisio I, Bozzi Cionci N, *et al.* Effect of *Bifidobacterium breve* on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study. *Nutrients.* 2016;8(10):660. Published 2016 Oct 22. doi:10.3390/nu8100660
34. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr.* 2014;112(1):30-40. doi:10.1017/S0007114514000609
35. D'Arienzo R, Stefanile R, Maurano F, *et al.* Immunomodulatory effects of *Lactobacillus casei* administration in a mouse model of gliadin-sensitive enteropathy. *Scand J Immunol.* 2011;74(4):335-41. doi:10.1111/j.1365-3083.2011.02582.x
36. Francavilla R, De Angelis M, Rizzello CG, Cavallo N, Dal Bello F, Gobetti M. Selected probiotic lactobacilli have the capacity to hydrolyze gluten peptides during simulated gastrointestinal digestion. *Appl Environ Microbiol.* (2017) 83:e00376-17. doi: 10.1128/AEM.00376-17
37. 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. doi:10.1053/j.gastro.2016.06.041
38. Laparra JM, Olivares M, Gallina O, Sanz Y. *Bifidobacterium longum* CECT 7347 modulates immune responses in a gliadin-induced enteropathy animal model. *PLoS ONE.* 2012; 7:e30744. doi: 10.1371/journal.pone.0030744
39. De Palma G, Cinova J, Stepankova R, Tuckova L, Sanz Y. Pivotal Advance: Bifidobacteria and Gram-negative bacteria differentially influence immune responses in the proinflammatory milieu of celiac disease. *J Leukoc Biol.* 2010;87(5):765-778. doi:10.1189/jlb.0709471
40. Primec M, Klemenak M, Di Gioia D, *et al.* Clinical intervention using *Bifidobacterium* strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF- $\alpha$  and short-chain fatty acids. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1373-81. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.931
41. Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, *et al.* Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin Exp Immunol.* 2008;152(3):552-8. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03635.x
42. Orlando A, Linsalata M, Notarnicola M, Tutino V, Russo F. *Lactobacillus GG* restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines. *BMC Microbiol.* 2014;14:19. doi:10.1186/1471-2180-14-19
43. Papista C, Gerakopoulos V, Kourelis A, *et al.* Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA, CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics. *Lab Invest.* 2012;92(4):625-35. doi:10.1038/lab-invest.2012.13

44. 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. doi:10.1053/j.gastro.2019.02.028
45. Oscarsson E, Håkansson Å, Andrén Aronsson C, Molin G, Agardh D. Effects of probiotic bacteria Lactobacillaceae on the gut microbiota in children with celiac disease autoimmunity: A placebo-controlled and randomized clinical trial. *Front Nutr*. 2021;8:680771. doi:10.3389/fnut.2021.680771
46. Herrán AR, Pérez-Andrés J, Caminero A, *et al.* Gluten-degrading bacteria are present in the human small intestine of healthy volunteers and celiac patients. *Res Microbiol*. 2017;168(7):673-84. doi:10.1016/j.resmic.2017.04.008
47. 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. doi:10.1038/s41575-018-0064-z
48. 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. *Sci Transl Med*. 2020;12(566):eaba0624. doi: 10.1126/scitranslmed.aba0624.

## Causa inusual de pancreatitis recurrente

Paula Marinhas  · Nebil Larrañaga  · Hugo Altieri Mohedano  · Marina Belen Bustamante  · German Espil  · Shigeru Kozima 

Hospital Dr. Cosme Argerich. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):403

Recibido: 21/03/2021 / Aceptado: 21/11/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/DRWK9942>

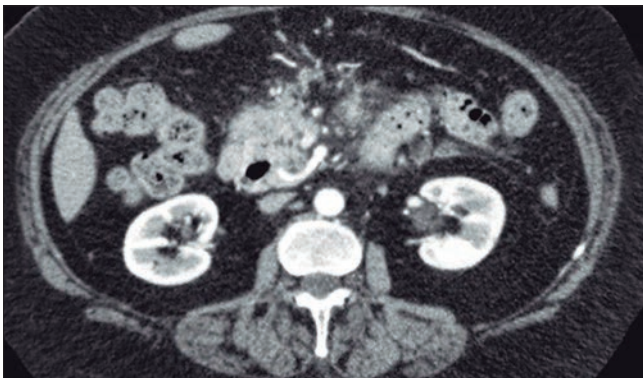
### Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 72 años consulta, en el servicio de urgencias, por dolor abdominal de 48hs de evolución, de localización epigástrica que irradia hacia zona dorsolumbar, acompañado de náuseas y vómitos. Refiere como antecedente episodios previos de ictericia que ceden espontáneamente. Además, niega el consumo de alcohol.

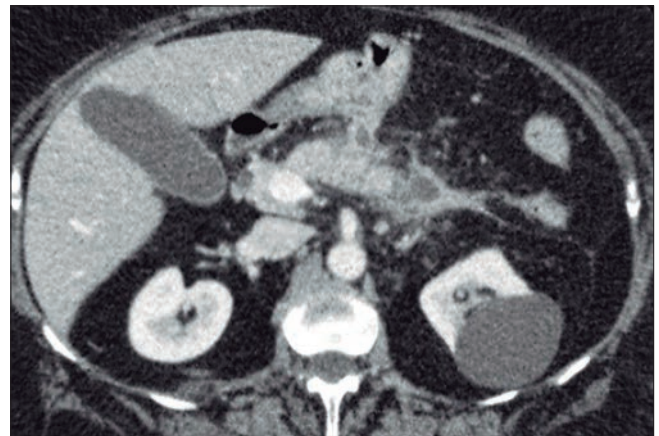
En el examen físico, se constata leve ictericia de piel y mucosas, dolor a la palpación profunda en epigastrio sin defensa ni reacción peritoneal. Temperatura de 38,5 °C. El laboratorio evidenció leucocitosis de 15.000/mm<sup>3</sup>, amilasa de 253 mg/dl, bilirrubina total 2.2 mg/dl y bilirrubina directa de 1.3 mg/dl.

Ante la sospecha clínica de pancreatitis aguda, se realiza inicialmente una tomografía computarizada (TC) de abdomen con contraste endovenoso (Figuras 1, 2 y 3).

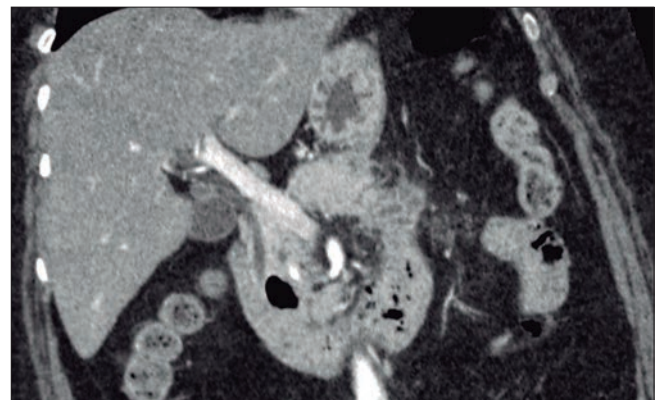
**Figura 1.** Tomografía Computada con reconstrucción axial de abdomen con contraste endovenoso.



**Figura 2.** Tomografía Computada con reconstrucción axial de abdomen con contraste endovenoso.



**Figura 3.** Tomografía Computada con reconstrucción oblicua MPR de abdomen con contraste endovenoso.



¿Cuál es su diagnóstico?

**Correspondencia:** Paula Marinhas  
Correo electrónico: paulamarinhas@gmail.com

**Resolución del caso en la página 463**

# Calprotectina fecal en patología gastrointestinal en niños colombianos: estudio observacional

Michelle Higuera-Carrillo<sup>1</sup>  Silvana Dadán<sup>1</sup>  · Jhon Camacho-Cruz<sup>2</sup>  · Wilson Daza-Carreño<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Grupo de Investigación Gastronutriped, Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica- Gastronutriped, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>2</sup> Departamento de Pediatría, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) - Hospital de San José - Sociedad de Cirugía de Bogotá y Fundación Universitaria Sanitas - Clínica Pediátrica Grupo Keralty, Bogotá, D.C., Colombia.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):404-412

Recibido: 13/06/2021 / Aceptado: 16/11/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/SDEE3831>

## Resumen

La calprotectina fecal es un biomarcador del estado inflamatorio intestinal, que podría ser útil en pediatría como una prueba no invasiva para la diferenciación de trastornos gastrointestinales orgánicos y funcionales. **Objetivo.** El objetivo de este estudio fue describir los niveles de calprotectina fecal en niños con trastornos gastrointestinales en Colombia.

**Materiales y métodos.** Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, de pacientes que consultaron a una unidad de gastroenterología en Colombia, entre 2012 y 2019. Se analizaron datos sociodemográficos, el diagnóstico gastrointestinal, el estado nutricional y los valores de calprotectina fecal. Se realizó una exploración analítica usando un análisis bivariado. **Resultados.** Se estudiaron 217 pacientes, la mediana de edad fue 20 meses. Ciento cincuenta y seis (72,35%) pacientes presentaron algún trastorno gastrointestinal orgánico, destacándose alergia alimentaria en 106 (46,84%), seguida por síndrome postenteritis en 11 (5,07%). La mediana de

la calprotectina fecal fue de 98 µg/g. El 30,41% de los pacientes presentaron calprotectina fecal negativa; 21,2% elevación leve, 17,05% elevación moderada y 31,34% elevación severa. La mediana de la calprotectina fecal en alergia alimentaria fue de 149 µg/g y 198 µg/g en síndrome postenteritis. El grupo con trastornos gastrointestinales funcionales presentó una mediana de calprotectina fecal menor en comparación con la de trastornos gastrointestinales orgánicos ( $p = 0.0094$ ). Ciento catorce pacientes (52,53%) tuvieron desnutrición, 94 (43,32%) fueron eutróficos y 9 (4%) presentaron sobrepeso, sin diferencias significativas en sus valores de calprotectina fecal. **Conclusiones.** Los valores de calprotectina fecal en trastornos gastrointestinales orgánicos fueron más altos con relación a los de trastornos gastrointestinales funcionales. Los niveles de calprotectina fecal podrían resultar útiles para diferenciar patologías gastrointestinales funcionales de entidades orgánicas.

**Palabras claves.** Calprotectina fecal, enfermedades gastrointestinales, pediatría.

## Fecal Calprotectin in Gastrointestinal Pathology in Colombian Children: an Observational Study

### Summary

Fecal calprotectin is an intestinal biomarker of the intestinal inflammatory state, which could be useful in pediatrics as a non-invasive test for the differentiation of organic and

**Correspondencia:** Wilson Daza Carreño  
Correo electrónico: [daza\\_w@yahoo.com.co](mailto:daza_w@yahoo.com.co)



functional gastrointestinal disorders. **Objective.** The objective of this study was to describe the levels of fecal calprotectin in children with gastrointestinal disorders in Colombia. **Materials and methods.** Descriptive, retrospective, observational study of patients who consulted a gastroenterology clinic in Colombia between 2012 and 2019. Sociodemographic data, gastrointestinal diagnosis, nutritional status and fecal calprotectin values were analyzed. An analytical exploration was performed using a bivariate analysis. **Results.** 217 patients were studied, the median age was 20 months. 156 (72.35%) patients presented some organic disease, food allergy 106 (46.84%), followed by post-enteritis syndrome 11 (5.07%). The median fecal calprotectin was 98  $\mu\text{g/g}$ , 30.41% of the patients had negative fecal calprotectin; 21.2% mild elevation, 17.05% moderate elevation, and 31.34% severe elevation. The median fecal calprotectin in food allergy was 149  $\mu\text{g/g}$  and 198  $\mu\text{g/g}$  in post-enteritis syndrome. The functional gastrointestinal disorders group presented a lower median calprotectina fecal compared to organic gastrointestinal disorders ( $p = 0.0094$ ). 114 patients (52.53%) had malnutrition, 94 (43.32%) were eutrophic and 9 (4%) were overweight, without significant differences in their fecal calprotectin values. **Conclusions.** The fecal calprotectin values in organic gastrointestinal pathology were higher in relation to those functional. The levels of fecal calprotectin could be useful to differentiate functional gastrointestinal pathologies from organic entities.

**Keywords.** Fecal calprotectin, gastrointestinal diseases, pediatrics.

### Abreviaturas

TGIF: Trastornos gastrointestinales funcionales.

TGI: Trastornos gastrointestinales.

CPF: Calprotectina fecal.

TGIO: Trastornos gastrointestinales orgánicos.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

GASTRINUTRIPED: Hepatología y nutrición pediátrica.

AA: Alergia alimentaria.

WAO: World Allergy Organization.

RIQ: Rango intercuartil 25-75.

APLV: Alergia a proteína de leche de vaca.

FQ: Fibrosis quística.

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

### Introducción

Las enfermedades gastrointestinales constituyen un motivo de consulta frecuente en pediatría.<sup>1</sup> Los síntomas gastrointestinales pueden ser secundarios a trastornos orgánicos (menos del 20%), o a trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF), según los criterios de Roma IV.<sup>1-3</sup> Cuando los trastornos gastrointestinales (TGI) cursan con inflamación intestinal, se requieren procedimientos invasivos, tales como endoscopías, biopsias y pruebas de sangre, para poder confirmar el diagnóstico.<sup>3-4</sup> Dichos procedimientos aumentan los costos y la morbimortalidad. También, hay pruebas no invasivas, como la calprotectina fecal (CPF) que, si bien es un marcador no específico, puede estar elevado en trastornos gastrointestinales orgánicos (TGIO) y TGIF. Por lo anterior, las pruebas diagnósticas no invasivas se convierten en una alternativa deseable para el apoyo del clínico y para orientar o confirmar la sospecha diagnóstica.<sup>4-5</sup>

La CPF es una proteína citosólica de los granulocitos, con propiedades inmunomoduladoras, antimicrobianas y antiproliferativas.<sup>3</sup> Constituye el 60% del componente proteico del citosol de los neutrófilos y su presencia en fluidos corporales indica la degranulación de estos por daño celular.<sup>4-7</sup> Es un biomarcador estable y sensible del estado inflamatorio intestinal, y resulta de gran utilidad para el seguimiento de algunas patologías de origen inflamatorio y para predecir las recaídas.<sup>5-6</sup> Por lo mencionado, podría convertirse en una prueba no invasiva ante la sospecha diagnóstica de los síntomas gastrointestinales en pediatría, para poder detectar patologías diferentes de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).<sup>8</sup>

El objetivo de este estudio fue describir el comportamiento de los niveles de CPF al momento del diagnóstico de diferentes patologías gastrointestinales y establecer si existen diferencias entre TGIO y TGIF, además del estado nutricional en pacientes que asistieron a un centro ambulatorio de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica en Colombia.

### Materiales y métodos

#### Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo y de corte transversal. Se incluyeron pacientes menores de 18 años que consultaron al centro ambulatorio de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica (GASTRINUTRIPED), en Bogotá, Colombia.

#### Selección de casos

Se realizó un muestreo por conveniencia de los casos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se revisó la base de datos de pacientes atendidos entre 2012 y 2019 y a quienes se les había solicitado la CPF como parte del

esquema diagnóstico. Posteriormente, se seleccionaron las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se extrajeron los datos necesarios a una base con la selección del 10% de los registros. Se evaluaron variables sociodemográficas y diagnósticos definitivos, clasificados, según su origen, en orgánico o funcional (acorde con los criterios ROMA IV). Las entidades orgánicas como la alergia alimentaria (AA), definida como una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunitarios específicos frente a antígenos de los alimentos, se clasificó según la World Allergy Organization (WAO) y la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Además, el síndrome postenteritis se definió como la persistencia de la diarrea por más de quince días, posterior a un episodio agudo de gastroenteritis. La CPF se midió en el mismo laboratorio, bajo la técnica de inmunoensayo enzimático (RIDASCREEN®), y se clasificó según la guía NICE en negativa (< 50 µg/g), leve (50-100 µg/g), moderada (101-200 µg/g) y severa (> 200 µg/g). Se evaluó el estado nutricional acorde con parámetros antropométricos usando WHO Anthro, bajo los indicadores W/H (< 2 years of age) or BMI (> 2 years of age). Se excluyeron pacientes con diagnóstico inconcluso e historias clínicas incompletas.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la información en STATA 13®; las variables cualitativas se presentaron con frecuencias absolutas y relativas; las variables continuas se describieron con medida de tendencia central, y su respectiva medida de dispersión según la distribución de los datos, y las variables categóricas, mediante proporciones. Para comparar las variables categóricas se usó prueba de chi2 y test exacto de Fisher; para las continuas se utilizaron los test de Mann Whitney y Kruskal-Wallis como prueba no paramétrica. Este estudio fue presentado y aprobado por el Comité Institucional de Investigación, basado en la resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social para las investigaciones con seres humanos.

### Resultados

Doscientos diecisiete pacientes tenían consignados los valores de CPF al diagnóstico, y la mediana de edad fue de veinte meses (RIQ 10-60). Las características sociodemográficas se presentan en la Tabla 1. Según el origen, el 72% de los pacientes presentó algún TGIO; la AA fue la entidad más común (49%; 106/217), seguida por el síndrome postenteritis en un 5% (11/217). Dentro de los TGIF, el estreñimiento funcional (EF) se presentó en el 22% (48/217).

**Tabla 1.** Características clínicas y demográficas de los pacientes con CPF en Gastronomía, Colombia, 2012-2019.

Variable	Total n (%)
Edad en meses, mediana (RIQ)	20 (10-60)
<b>Femenino</b>	<b>103 (47,47)</b>
<b>Diagnóstico funcional</b>	<b>60 (27,65)</b>
<i>Estreñimiento funcional</i>	48 (22,12)
<i>Dolor abdominal crónico</i>	7 (3,23)
<i>Síndrome intestino irritable</i>	3 (1,38)
<i>Diarrea funcional</i>	2 (0,92)
<b>Diagnóstico orgánico</b>	<b>157 (72,35)</b>
<i>Alergia alimentaria</i>	106 (48,85)
<i>Síndrome postenteritis</i>	11 (5,07)
<i>Sensibilidad al gluten no celiaca</i>	6 (2,76)
<i>Enfermedad celiaca</i>	4 (1,84)
<i>Enfermedad inflamatoria intestinal</i>	3 (1,38)
<i>Sobrecrecimiento intestinal bacteriano</i>	3 (1,38)
<i>Diarrea crónica</i>	2 (0,92)
<i>Fibrosis quística</i>	1 (0,46)
<i>Insuficiencia pancreática exocrina</i>	1 (0,46)
<i>Otras *</i>	20 (9,22)
<b>Skin prick test (SPT)</b>	<b>58 (30,8)</b>
Negativo	35 (18,6)
Positivo	17 (9)
<b>Calprotectina fecal (CPF)</b>	
Negativa < 50 µg/g	66 (30,41)
Leve 50-100 µg/g	46 (21,2)
Moderada 101-200 µg/g	37 (17,05)
Severa > 200 µg/g.	68 (31,34)

\*Otras: parasitosis intestinal, intolerancia a la lactosa, intolerancia a la sacarosa, mala absorción de fructosa, linfangiectasia intestinal, enteropatía autoinmune, enfermedad por inclusión microvellositaria, pancreatitis crónica, poliposis intestinal y pólipo juvenil solitario.

La mediana de CPF en la muestra total fue de 98 µg/g (RIQ 35-280 µg/g). El 30,41% tuvo CPF negativa. De los pacientes con CPF positiva (> 50 µg/g), 21% en nivel leve, 17% en nivel moderado y 31% en nivel severo. Respecto de la expresión clínica de AA y su valor de CPF, se presenta en la Tabla 2, y en la Tabla 3 se muestran los valores de CPF según los diferentes TGIO y TGIF.

Al comparar los diagnósticos según su origen, el 74% de los pacientes con TGIO tuvieron CPF anormal vs. el 58% en pacientes con TGIF, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,032$ ) (Figura 1). Para el grupo con TGIF la mediana de valor de CPF

fue de 73,5 µg/g (RIQ 30-139 µg/g) y para el grupo con TGIO la mediana de CPF fue de 112 µg/g (RIQ 45, 7-300 µg/g), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0094$ ).

El 53% (n=114) de los pacientes presentó desnutrición, el 43% (n=94) estado nutricional normal y un 4% (n=9) presentaron exceso de peso (Figura 2). En pacientes con desnutrición la mediana de CPF fue de 92 µg/g, de 102,5 µg/g en eutróficos y de 257 µg/g en pacientes con sobrepeso. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de CPF y el estado nutricional ( $p = 0,450$ ).

**Tabla 2.** Niveles de CPF de acuerdo con la expresión clínica de los pacientes con alergia alimentaria. Gastronomía, Colombia, 2012 -2019.

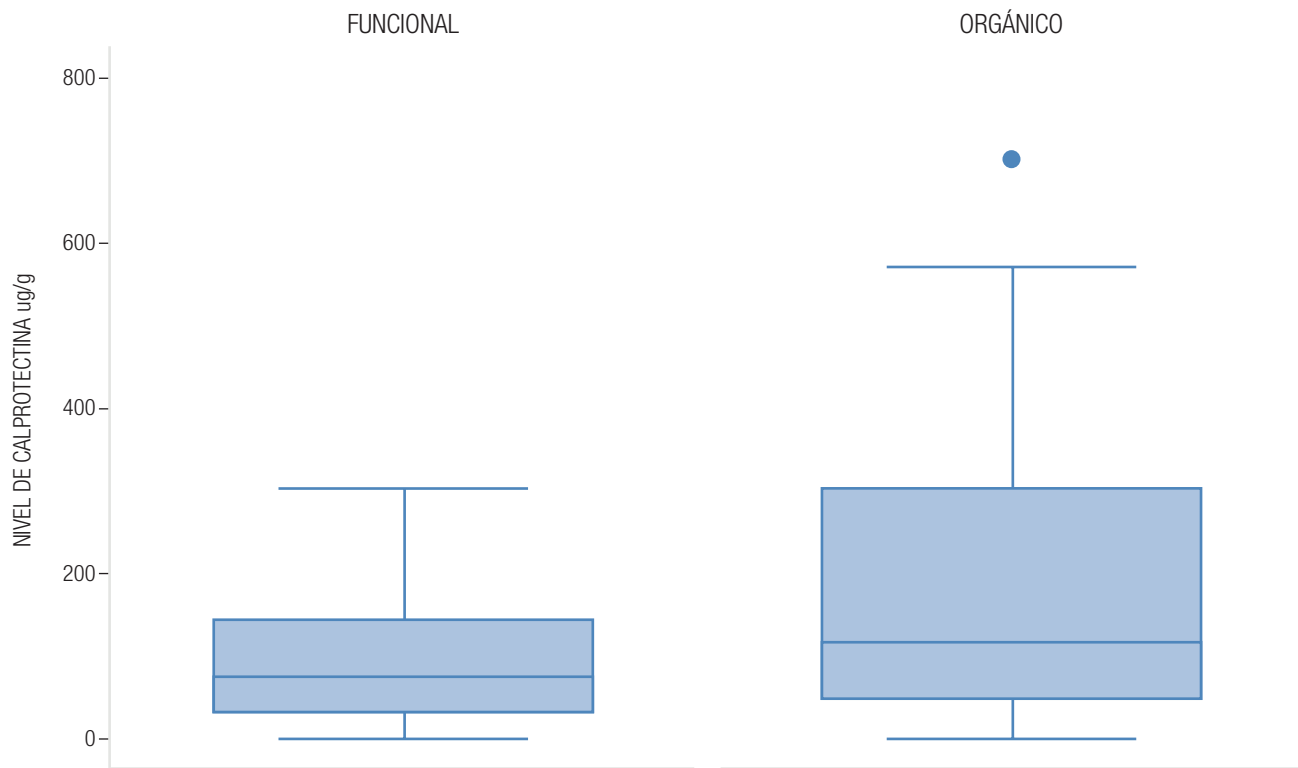
Expresión clínica de alergia alimentaria	n (%) 106 (100%)	CPF µg/g (RIQ)
Proctocolitis eosinofílica	18 (8,2%)	91 (38,9-184,5)
Enteropatía ligada a proteínas alimentarias	54 (24,8%)	120,5 (53-300)
Gastroenteritis eosinofílica	25 (11,5%)	112 (34-300)
Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias	3 (1,38%)	300 (189-300)
Esofagitis eosinofílica	5 (2,3%)	300 (31,6-300)
Cólico	1 (0,4%)	300

**Tabla 3.** Niveles de CPF de acuerdo con cada patología. Gastronomía, Colombia, 2012 -2019.

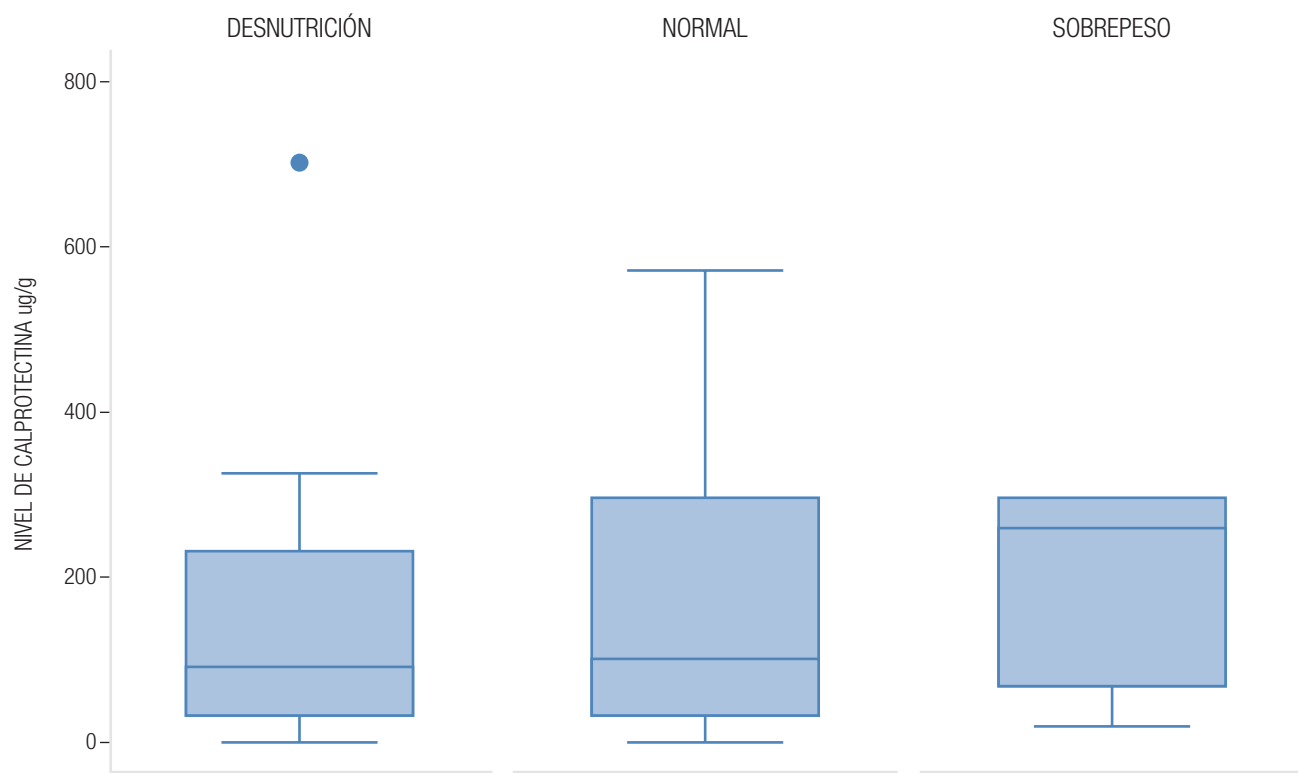
CPF de acuerdo con cada patología	n (%)	CPF µg/g (RIQ)
<b>Orgánica</b>		
Síndrome postenteritis	11 (5,06%)	198 (51,5-232,3)
Sensibilidad al gluten no celíaca	6 (2,76%)	208 (88,2-300)
Enfermedad celíaca	4 (1,88%)	149 (105,7-211,5)
Enfermedad inflamatoria intestinal	3 (1,38%)	300 (282-300)
Sobrecrecimiento intestinal bacteriano	3 (1,38%)	30 (30-61,5)
Diarrea crónica	2 (0,92)	300
Fibrosis quística	1 (0,4%)	16,2
Insuficiencia pancreática exocrina	1 (0,4%)	60
Otro*	20 (9,22)	81 (37,2-140,3)
<b>Funcional</b>		
Estreñimiento funcional	48 (22,12)	58,5 (30-129,8)
Dolor abdominal crónico	7 (3,23)	132 (70,7-235)
Síndrome intestino irritable	3 (1,38)	108 (101,7-135,5)
Diarrea funcional	2 (0,92)	154,55 (81,8-227,2)

\*Otras: parasitosis intestinal, intolerancia a la lactosa, intolerancia a la sacarosa, malaabsorción de fructosa, linfangiectasia intestinal, enteropatía autoinmune, enfermedad por inclusión microvellositaria, pancreatitis crónica, poliposis intestinal y pólipo juvenil solitario.

**Figura 1.** Niveles de calprotectina fecal en trastornos gastrointestinales funcionales vs. trastornos gastrointestinales orgánicos en Gastronomipéd, Colombia, 2012-2019.



**Figura 2.** Niveles de calprotectina fecal según estado nutricional en pacientes de Gastronomipéd, Colombia, 2012-2019.



## Discusión

Los niveles de calprotectina están elevados en tejidos con procesos inflamatorios, y pareciera existir una correlación entre el grado de inflamación y los niveles de CPF.<sup>5-6</sup> La inflamación de la mucosa intestinal, independientemente de la causa que la origine, produce un aumento en la permeabilidad de las membranas, con la consiguiente activación y migración de leucocitos, con lesión y muerte celular, y la consecuente liberación de calprotectina hacia el lumen intestinal.<sup>5-6</sup> La unión de la calprotectina con calcio le confiere una gran estabilidad ante cambios de temperatura y pH, manteniéndola detectable hasta por siete días, lo cual la emplaza como un marcador de inflamación ideal.<sup>5-6</sup>

La CPF se ha estudiado ampliamente como marcador de actividad y recaída en EII tanto en niños como en adultos.<sup>7-19</sup> Los resultados establecen una sensibilidad del 100% y una especificidad del 67% en niños con EII<sup>5</sup> y una sensibilidad de 94-100% y una especificidad de 71,8-100% en adultos con EII.<sup>20</sup> Asimismo, se ha encontrado una alta correlación entre sus valores y los hallazgos endoscópicos e histológicos, que sustenta el uso de esta prueba para el monitoreo de pacientes con EII.<sup>7-10, 17</sup> Otras condiciones pueden elevar la CPF, tales como la fibrosis quística, la gastroenteritis, la artritis reumatoide, las infecciones bacterianas, las neoplasias y el uso de antiinflamatorios no esteroideos.<sup>10,16, 21-23</sup> De hecho, se han encontrado diferencias entre los valores de CPF y el origen de la enfermedad gastrointestinal, ya sea orgánica o funcional. Estos hallazgos podrían sugerir que los niveles de CPF permiten diferenciar los TGIO de los TGIF.<sup>5-7</sup> La edad es un factor que podría influir sobre los valores de la CPF. En estudios realizados previamente, se ha documentado que los niveles de CPF son mayores a menor edad<sup>24</sup> y, asimismo, los valores de CPF son similares en los lactantes con TGIF (cólico infantil) y los lactantes sanos.<sup>21</sup> Lo anterior sustentaría que los lactantes (0-12 meses de edad) tendrían niveles de CPF más altos debido al proceso de maduración del intestino, inversamente proporcional a la permeabilidad de la mucosa.<sup>21-25</sup> Es decir, a menor madurez gastrointestinal, mayor permeabilidad, mayor respuesta inflamatoria. Lo mencionado es confirmado por un estudio en niños sanos, en el que la media de CPF fue de 192 µg/g entre 1 y 6 meses de edad, 72 µg/g entre los 6 y 12 meses, 47 µg/g entre 1 y 2 años, 31 µg/g entre los 2 y 3 años, y 36 µg/g entre los 3 y 4 años.<sup>26</sup> En este mismo estudio,<sup>26</sup> no se encontraron valores elevados de CPF en menores de un año de edad con síntomas gastrointestinales al compararlos con lactantes sanos menores de 1 año de edad, aunque hubo valores superiores de CPF respecto de la media de pa-

cientes sanos en los grupos de 1-2 años y de 2-3 años de edad.<sup>26</sup> Li y colaboradores<sup>27</sup> tuvieron hallazgos similares en pacientes sanos de 1-18 meses. Un estudio noruego consideró que los valores menores a 100 µg/g de CPF eran normales para los niños de entre 4 y 8 años, y los menores de 50 µg/g lo eran para los niños de entre 8 y 15 años de edad.<sup>3</sup> Sin embargo, Bourdillon argumenta que la mayoría de los estudios en niños tienen una limitación por la baja especificidad de la CPF determinada por su variación biológica según edad, factores madurativos del intestino y por la falta de estandarización de los puntos de corte.<sup>28</sup> En enfermedades orgánicas, principalmente en EII, se ha encontrado una correlación entre los valores elevados de CPF y los hallazgos histológicos y endoscópicos anormales.<sup>8, 23, 30</sup> Olafsdottir,<sup>21</sup> Bonnin,<sup>4</sup> Flagstad<sup>3</sup> y Komraus<sup>15</sup> postularon el uso de la CPF como marcador para medir el nivel de inflamación intestinal, que ayude a diferenciar la patología orgánica de aquella que puede ser funcional. Rodríguez<sup>31</sup> y El-Badry<sup>32</sup> documentaron valores más altos de CPF en pacientes con otras enfermedades orgánicas diferentes a EII. No obstante, si bien algunos estudios han demostrado diferentes niveles de elevación de CPF en diversas entidades, los resultados no han sido concluyentes.<sup>30-34</sup>

Teniendo en cuenta lo expuesto y las controversias suscitadas, debería evaluarse si los pacientes con patología digestiva que cursan con inflamación podrían tamizarse según los valores de CPF, que es una prueba de bajo costo y no invasiva. De esta manera, podrían seleccionarse mejor aquellos pacientes que realmente requerirán procedimientos invasivos confirmatorios.<sup>3,4,23</sup> En los pacientes con TGIF, Flagstad<sup>3</sup> y Bonnin<sup>4</sup> no encontraron elevación significativa de la CPF, hallazgo que concuerda con los resultados del presente estudio. Olafsdottir<sup>21</sup> analizó los niveles de CPF en pacientes con cólico infantil y no halló diferencias significativas con los valores de niños sanos y de aquellos con intolerancia transitoria a la lactosa. Oord y Hornung<sup>26</sup> compararon 75 muestras de pacientes sanos con 157 muestras de pacientes enfermos, encontrando elevaciones por encima del percentil 97 solo en pacientes con EII severa. En este estudio no se midió CPF en pacientes con cólico infantil, y respecto del síndrome de intestino irritable, los pacientes tuvieron valores elevados de CPF, aunque con valores inferiores a los especificados previamente para EII, hallazgo que confirmó Olafsdottir.<sup>21</sup>

Respecto del estreñimiento, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (ESPGHAN, por sus siglas en inglés) analizó varios estudios sobre el uso de CPF en desórdenes pediátricos. Los resultados obtenidos en muestras de heces de cien

niños de 5 a 17 años no mostraron diferencias en los niveles de CPF entre controles sanos y niños con estreñimiento. Ninguno de estos pacientes tuvo la CPF en más de 200 mcg/g,<sup>35-37</sup> lo que concuerda con los resultados de nuestro estudio. La posición de ESPGHAN 2021 considera que los niveles de CPF en la mayoría de los niños con estreñimiento funcional no son diferentes de los controles, y recomienda que no debe utilizarse la CPF para diferenciar el estreñimiento funcional del estreñimiento orgánico.<sup>35</sup>

La CPF se ha usado para el seguimiento de pacientes con AA, específicamente con alergia a proteína de leche vaca (APLV). La CPF podría ser útil para su diagnóstico, en especial en alergias no mediadas por IgE, caracterizadas por manifestaciones tardías e inespecíficas. Sin embargo, los resultados son contradictorios.<sup>33</sup> Un estudio realizado por Beser<sup>33</sup> en pacientes con APLV, principalmente mediada por IgE, mostró niveles más altos de CPF respecto de sus controles, sin ser estadísticamente significativos. Durante el seguimiento, observaron una disminución de los valores posterior al inicio del tratamiento médico. En el presente estudio, cerca de la mitad de la muestra estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de AA de diferentes expresiones clínicas, con predominio de manifestación no IgE. Los valores más altos de CPF se encontraron en el grupo con AA y, particularmente, en el subgrupo con enteropatía alérgica. Como no se tuvo grupo control (pacientes sanos) ni mediciones subsiguientes, no fue posible comparar el impacto del tratamiento sobre los niveles de CPF. Este podría ser un estudio interesante a realizar en el futuro.

Komraus y colaboradores<sup>15</sup> midieron CPF en pacientes con colitis eosinofílica, sin hallar aumento estadísticamente significativo. En nuestro estudio, encontramos valores superiores al punto de corte de referencia (menos de 50 µg /g) en pacientes con proctocolitis eosinofílica, aunque no fueron valores estadísticamente significativos diferentes con respecto a otros tipos de AA. Con respecto a la fibrosis quística (FQ), Garg observó diferencias significativas entre los niveles de CPF de pacientes con FQ y los de una población control de 0 a 10 años de edad. La CPF en FQ fue significativamente menor que los controles sanos de 0 a 1 año y se demostró una tendencia ascendente hasta los 4 años. En el grupo de 4-10 años de edad, la CPF fue consistentemente más alta en pacientes con FQ vs. los controles. No se encontraron diferencias entre el género, lo cual había sido descrito previamente por otros autores,<sup>21</sup> y finalmente, Liu y colaboradores compararon niños sanos de áreas rural y urbana y documentaron que los pacientes del

área rural tenían un estado nutricional más afectado respecto de los del área urbana, así como niveles más elevados de CPF.<sup>38</sup> En el presente estudio no se encontraron diferencias de los valores de CPF según el estado nutricional de los pacientes (normal, desnutrición, sobrepeso).

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, encontramos que este se desarrolló en un solo centro de gastroenterología pediátrica y que, al tratarse de un estudio retrospectivo, la recolección de datos se realizó sobre la base de la historia clínica. Además, se empleó solo una técnica de laboratorio para la determinación de CPF (RIDASCREEN®), aunque se ha comparado la efectividad de tres kits de CPF diferentes (Quantum Blue®, EliA™ y RIDASCREEN®) para el diagnóstico inicial en pacientes con sospecha de EII, concluyendo que las precisiones generales de los tres kits son comparables.<sup>39</sup>

## Conclusión

La CPF es un marcador no invasivo de inflamación intestinal, que es utilizada como una prueba para el diagnóstico y el seguimiento de enfermedades de origen inflamatorio. El presente estudio encontró CPF elevada tanto en TGIF como TGIO, con niveles más altos en TGIO. Los niveles de CPF podrían resultar útiles para diferenciar patologías gastrointestinales funcionales de entidades orgánicas. Se requieren más estudios que incluyan población pediátrica de otros países de Latinoamérica para contrastar nuestros hallazgos y para poder determinar posibles puntos de corte de CPF según la edad.

**Agradecimientos.** Dra. Emilia Prieto por sus aportes durante el desarrollo del trabajo.

**Conflictos de interés.** No se recibió financiación externa y ninguno de los autores tiene conflictos de intereses que declarar.

**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 tablas 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:** Dadán S, Higuera-Carrillo M, Camacho-Cruz J y col. Calprotectina fecal en patología gastrointestinal en niños colombianos: estudio observacional. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(4):404-2. <https://doi.org/10.52787/SDEE3831>

**Referencias**

- Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, *et al*. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):249-61.
- Daza W, Agudelo P, Páez E, Dadán S. Trastornos gastrointestinales funcionales en pediatría. *Soc Colomb Pediatr*. 2010;9:44-60.
- Flagstad G, Helgeland H, Markestad T. Faecal calprotectin concentrations in children with functional gastrointestinal disorders diagnosed according to the Pediatric Rome III criteria. *Acta Paediatr*. 2010;99(5):734-7.
- Bonnin Tomas A, Vila Vidal M, Rosell Camps A. Faecal calprotectin as a biomarker to distinguish between organic and functional gastrointestinal disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99(12):689-93.
- Pang T, Leach ST, Katz T, Day AS, Ooi CY. Faecal biomarkers of intestinal health and disease in children. *Front Pediatr*. 2014;2:6.
- Besteiro S. Calprotectina fecal. Aplicaciones en gastroenterología. *Anu Fund Dr JR Villavicencio*. 2004;99(12):087-8.
- Czub E, Nowak JK, Moczko J, Lisowska A, Banaszkiwicz A, Banaszkiwicz T, *et al*. Comparison of fecal pyruvate kinase isoform M2 and calprotectin in acute diarrhea in hospitalized children. *Sci Rep [Internet]*. 2014;4:4769. Disponible en: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84899480221&partnerID=t-ZOtx3y1>
- D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, *et al*. Faecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2218-24.
- Diamanti A, Panetta F, Basso MS, Forgione a., Colistro F, Bracci F, *et al*. Diagnostic work-up of inflammatory bowel disease in children: The role of calprotectin assay. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(11):1926-30.
- Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41(1):56-66.
- Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, *et al*. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1438-43.
- Joishy ÁM, Davies ÁI, Ahmed ÁM, Wassel J, Davies ÁK, Sayers A, *et al*. Faecal Calprotectin and Lactoferrin as Noninvasive Markers of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. 2008;(14):48-54.
- Sipponen T, Kolho K. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(7-8):872-7.
- Kolho KL, Turner D, Veereman-wauters G, Sladek M, *et al*. Rapid test for fecal calprotectin levels in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(4):436-9.
- Komraus M, Wos H, Wiecek S, Kajor M, Grzybowska-chleboczka U. Usefulness of Faecal Calprotectin Measurement in Children with Various Types of Inflammatory Bowel Disease. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:608249.
- Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A DG. Non-invasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):162-9.
- Sidler MA, Leach ST, Day AS. Faecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(3):359-66.
- Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M. Faecal Calprotectin Is Useful in Predicting Disease Relapse in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(5):669-73.
- Belei O, Simeanea I, Ilie R, Daescu C, Tamara M, Militaru A, *et al*. Correlations of Faecal Calprotectin With Clinical and Endoscopic Scores in Inflammatory Bowel Diseases in Children. *Jurnalul Pediatruului*. 2011;14(14):55-6.
- Kostakis ID, Cholidou KG. Faecal Calprotectin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):309-19.
- Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr*. 2002;(12):45-50.
- Sykora J, Siala K, Huml M, Varvarovska J, Schwarz J PR. Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr*. 2010;99(9):1389-95.
- Fagerberg UL, Löf L, Lindholm J, Hansson L-O, Finkel Y. Faecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):414-20.
- Joshi S, Lewis SJ, Creanor S, Ayling RM. Original Article Age-related faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. *Ann Clin Biochem*. 2010;259-63.
- Hestvik E, Tumwine JK, Tylleskar T, Grahnquist L, Ndezi G, Kaddu-mulindwa DH, *et al*. Faecal calprotectin concentrations in apparently healthy children aged 0-12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based survey. *BMC Pediatr*. 2011;5-11.
- Oord T, Hornung N. Faecal calprotectin in healthy children. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(3):254-8.
- Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, *et al*. Faecal Calprotectin Concentrations in Healthy Children Aged 1-18 Months. *PLoS One*. 2015;10(3):1-12.

28. Bourdillon G, Biskou O, Mackinder M, Khan MJ, Tsiountsioura M, Clark C, *et al.* The Routine Use of Fecal Calprotectin in Clinical Pediatric Practice: Almost there or Still Issues to Address? *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(11):1811-3.
29. Inst Colomb Bienestar Fam. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia. Bogotá, Colombia. 2011; Primera edición.
30. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin During the Investigation of Suspected Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):637-45.
31. Francisco Rodríguez-Moranta, Triana Lobatón LR-A, Guardiola y J. Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(6):400-6.
32. El-Badry A, Sedrak H, Rashed L. Faecal calprotectin in differentiating between functional and organic bowel diseases. *Arab J Gastroenterol*. 2010;11(2):70-3.
33. Beşer ÖF, Sancak S, Erkan T, Kutlu T, Çokuğraş H, Cokuğraş FÇ. Can fecal calprotectin level be used as a markers of inflammation in the diagnosis and follow-up of cow's milk protein allergy? *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2014;6(1):33-8.
34. Garg M, Leach ST, Coffey MJ, Katz T, Strachan R, Pang T, Needham B, Lui K, Ali F, Day AS, Appleton L, Moeeni V, Jaffe A, Ooi CY. Age-dependent variation of fecal calprotectin in cystic fibrosis and healthy children. *J Cyst Fibros*. 2017;16(5):631-6.
35. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, Lionetti P, Miele E, Orel R, Papadopoulou A, Pienar C, Schäppi MG, Wilschanski M, Thapar N. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(4):617-40.
36. Mosli MH, Zou G, Garg SK, *et al.* C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:802-19.
37. Mahjoub FE, Zahedi N, Ashjai B, *et al.* Role of fecal calprotectin in differentiating between Hirschsprung's disease and functional constipation. *Korean J Gastroenterol*. 2013;62:288-91.
38. Liu J, Sheng X, Hu Y, Yu X, Westcott JE, Miller L V, *et al.* Fecal calprotectin levels are higher in rural than in urban Chinese infants and negatively associated with growth. *BMC Pediatrics*. 2012;12(1):1.
39. Jang HW, Kim HS, Park SJ *et al.* Accuracy of three different fecal calprotectin tests in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2016;14(4):305-13.



# Prevalence of Celiac Disease in Patients with Iron Deficiency Anemia in Brasília, Brazil: A Cross-Sectional Study

Wandregíselo Ponce de Leon Júnior<sup>1</sup>  · Riccardo Pratesi<sup>2</sup>  · Felipe Mendes Dos Santos Cardia<sup>3</sup>  · Lenora Gandolfi<sup>4</sup>  · Rosa Harumi Uenish<sup>5</sup> 

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Laboratório de Doença Celíaca, Universidade de Brasília - Médico pesquisador.

<sup>3</sup> Universidade de Brasília - Professor.

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - Orientadora.

<sup>5</sup> Laboratório de Doença Celíaca, Universidade de Brasília - Pesquisadora.

Brasília, Brasil.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):413-419

Received: 11/10/2021 / Accepted: 15/11/2021 / Published online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/SUYI2286>

## Summary

**Introduction.** Celiac disease is a chronic immune-mediated enteropathy precipitated by the ingestion of gluten contained in wheat, barley and rye, which occurs in individuals with genetic susceptibility. These patients may have iron deficiency anemia as the only symptom. **Aim.** To determine the prevalence of newly diagnosed celiac disease in patients undergoing treatment for iron deficiency anemia. **Material and methods.** Cross-sectional study. Patients from the hematology outpatient clinic of a tertiary hospital in Brasília were included between October 2017 and March 2019. The patients were older than 18 years, with a diagnosis of iron deficiency anemia of unknown etiology. The sample consisted of 1,034 patients, and 184 met the inclusion criteria. Serum levels of IgA, IgA anti-transglutaminase, and IgA anti-endo-

mysial antibodies were measured. For each positive screening, intestinal biopsies were performed. **Results.** Of the 184 patients, six (3.26%) presented celiac disease. These patients had a median age of 24 years, with an age range from 23 to 49 years, all females. **Conclusion.** The prevalence of celiac disease in undiagnosed patients with iron deficiency anemia in Brasília, Federal District is high (1:33).

**Keywords.** Celiac disease, anemia, iron deficiency, transglutaminases.

## Prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con anemia por deficiencia de hierro en Brasília, Brasil: un estudio de corte transversal

### Resumen

**Introducción.** La enfermedad celíaca es una enteropatía crónica inmunológica precipitada por la ingestión del gluten contenido en el trigo, la cebada y el centeno, que ocurre en individuos con susceptibilidad genética. Estos pacientes pueden tener anemia por deficiencia de hierro como único síntoma. **Objetivo.** Determinar la prevalencia de enfermedad celíaca de reciente diagnóstico en los pacientes con anemia por deficiencia de hierro. **Material y métodos.** Estudio de corte transversal. Se incluyeron pacientes del servicio ambulatorio de hematología de un hospital terciario de Brasília, entre

**Correspondence:** Wandregíselo Ponce de Leon Júnior  
Correo electrónico: [dr.wandregastroponce@gmail.com](mailto:dr.wandregastroponce@gmail.com)

octubre de 2017 y marzo de 2019. Los pacientes incluidos fueron mayores de 18 años, con diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro de origen desconocido. La muestra consistió en 1.034 pacientes, de los cuales 184 cumplieron con los criterios de inclusión. Se determinaron los niveles de IgA en suero, IgA anti-transglutaminasa y anticuerpos anti-endomisio IgA. Para cada resultado positivo, se realizaron biopsias intestinales. **Resultados.** De los 184 pacientes, seis (3,26%) presentaron enfermedad celíaca. Estos pacientes tuvieron una mediana de edad de 24 años, con un rango de edad de 23 a 49 años, todas mujeres. **Conclusión.** La prevalencia de enfermedad celíaca entre pacientes diagnosticados con anemia por deficiencia de hierro en Brasília, Distrito Federal, es alta (1:33).

**Palabras claves.** Enfermedad celíaca, anemia, deficiencia de hierro, transglutaminasas.

### Abbreviations

CD: Celiac Disease.

HLA: Histocompatibility leukocyte antigen.

IDA: Iron deficiency anemia.

BMI: Body mass index.

MCV: Mean corpuscular volume.

IgA: Immunoglobulin A.

IgA-tTG: Tissue transglutaminases antibody.

IgA-EMA: Endomysial antibody.

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay.

GI: Gastrointestinal.

### Introduction

Celiac disease (CD) is a chronic immune-mediated enteropathy precipitated by the ingestion of the gluten contained in wheat, barley, and rye, in genetically susceptible individuals. Histocompatibility leukocyte antigens (HLA) DQ2 and DQ8 are the main genetic predisposing factors, and are found in at least 95% of patients with celiac disease. CD is currently a worldwide problem and one of the most common lifelong disorders, with an estimated seroprevalence of 1.4%, which varies from one continent to another. However, due to its low specificity, seroprevalence may overestimate the prevalence of CD. On the other hand, the prevalence of CD diagnosed by biopsy was estimated at 0.7%, also revealing continental and regional variations. This can be considered an underestimation of the condition, since not all individuals undergoing serological screening usually consent to a complete endoscopic evaluation.<sup>1</sup> Current

treatment is based on strict adherence to a gluten-free diet, which, although not successful in all patients, results in histological improvement and the remission of gluten-specific antibodies.<sup>2</sup>

Once a rare disorder, characterized primarily by malabsorption, CD has become more common and occurs at any age, from early childhood to older adults. Diagnosis of CD is quite difficult, as symptoms can vary significantly from patient to patient, affecting different age groups. Intestinal CD is detected more frequently in the pediatric population. The predominant symptoms are diarrhea, loss of appetite, abdominal distension and failure to thrive; other symptoms are vomiting, irritability, anorexia and, less frequently, constipation. Adult CD, on the other hand, is generally associated with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome and dyspepsia, followed by nausea and, to a lesser extent, vomiting.<sup>3</sup>

Extraintestinal symptoms are common in children and adults. Short stature, fatigue and headache are the most common extraintestinal symptoms in children. In adults iron deficiency anemia (IDA), fatigue, headaches, and psychiatric disorders are common extraintestinal manifestations. Other manifestations detected only in adults, are alopecia, infertility, peripheral neuropathy, and osteoporosis.<sup>3,4</sup>

IDA is the most common form of microcytic anemia. It is assumed that 50% of the cases are due to iron deficiency.<sup>5</sup> Occult intestinal bleeding, hypermenorrhea and reduced iron absorption are the most common causes of IDA.<sup>6</sup> Anemia is one of the most frequent extraintestinal manifestations of CD, often the main clinical feature of the disease.<sup>7,8</sup> IDA has been reported in up to 46% of cases of non-classic CD, with a higher prevalence in adults compared to children.<sup>9</sup> The reported prevalence of CD in patients with IDA varies significantly worldwide. An extensive meta-analysis, spanning several countries,<sup>10</sup> found that biopsy confirmed CD in 1 out of 31 patients with IDA, on average, justifying the consensus that testing should be performed in all IDA patients.<sup>11</sup>

IDA usually involves both increased iron loss and decreased iron absorption.<sup>7</sup> Iron absorption occurs in the small intestine and depends on several factors, such as the integrity of the epithelial mucosa and intestinal acidity. Iron deficiency anemia usually is a microcytic and hypochromic anemia. Patients characteristically have low serum iron levels, high total binding capacity, and low ferritin levels.<sup>12,7</sup> Iron deficiency in CD is primarily the result of impaired absorption of iron due to alterations of the mucosal epithelium. Occult gastrointestinal bleeding is another cause and has been detected in patients with CD, depending on the degree of villous atrophy.<sup>13,14</sup>

Undiagnosed CD can result in serious consequences and significantly high morbidity<sup>15</sup> and mortality.<sup>16</sup> The duration of CD diagnosis is still unacceptably long<sup>17</sup> so many cases remain undetected without active serologic screening<sup>18</sup>. Generally, CD patients have long-standing symptoms and consult many physicians before diagnosis<sup>19</sup>. In a major study by Green *et al.*<sup>20</sup>, which included patients with biopsy-proved CD, the median delay to CD diagnosis was 11 years. Although IDA is often the initial complaint of a nonclassical/extraintestinal CD<sup>21</sup>, most physicians rarely include serologic testing for CD as part of their initial studies.<sup>22</sup>

Despite the aforementioned facts, the frequency of CD in the Brazilian population with IDA was never investigated, which justifies the purpose of this study. The aim was to determine the prevalence of CD, among undiagnosed patients, undergoing treatment for IDA in the hematology clinic of a tertiary hospital.

## Methods

This was a cross-sectional observational study conducted in IDA patients. The sample size ( $n = 184$ ) was calculated using Epi Info version 3.5.2, considering a confidence interval of 95%, a margin of error of 5.1 and a predicted frequency of 14.6%.<sup>23</sup>

The research was carried out with consecutive IDA patients, who attended the hematology outpatient clinic of a tertiary hospital in Brasília. This hospital is part of the tertiary hospital network that predominantly serves the low-income population mostly dependent on the Brazilian Unified Health System.

The inclusion criteria were individuals with IDA and aged over 16 years. The hemoglobin level adopted for anemia was  $<13$  g/dL in men and  $<12$  g/dL in women, MCV  $< 80$  fl (femtoliters) and ferritin levels  $< 30$  ng/mL.<sup>24</sup> No previous examination was performed among eligible subjects for the presence of symptoms or conditions, commonly associated with CD.

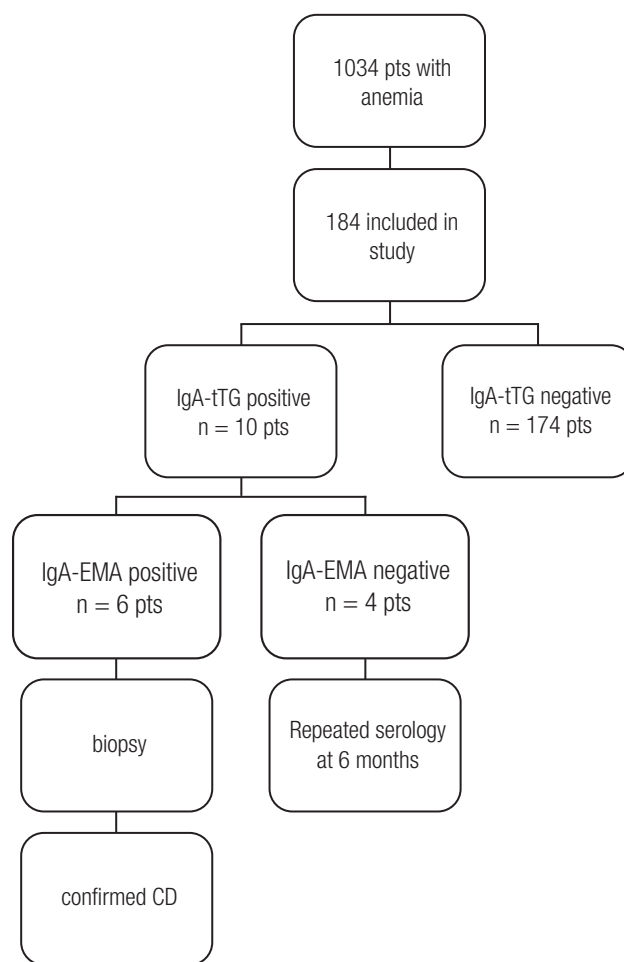
Subjects who presented any of the following criteria were excluded: men with actively bleeding or recent history of melena, hematemesis, hematochezia, hemoptysis, recurrent epistaxis, hematuria, trauma, previous diagnosis of CD, history of cancer, chronic kidney, liver or heart diseases; and women with hypermenorrhea with a cycle longer than 7 days, history of metrorrhagia, previous gastrointestinal surgery and an ongoing pregnancy.

According to the Declaration of Helsinki, all patients received written and verbal information regarding the objective of the study and written informed consent was obtained from all participants. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Health

Sciences Teaching and Research Foundation (CAAE: 75375817.7.0000.5553).

The diagnosis of CD must meet the following criteria positive IgA, IgA-tTG, and IgA-EMA test suggest an intestinal biopsy. IgA tests were performed in a private laboratory using the turbidimetric immunoassay (COBAS MIRA™, Roche Diagnostic Systems). IgA-tTG test, used as the first-level screening step, was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial kit (QUANTA Lite™ h-tTG IgA ELISA, INOVA Diagnostic Inc., San Diego, CA, U.S.A.). All positive findings were confirmed by the IgA-EMA assay by indirect immunofluorescence (QUANTA LITE™ Endomysial Primate Distal Esophageous Slide kit, INOVA Diagnostic, Inc. San Diego, CA, USA) and two independent observers examined each slide. A flowchart displaying various stages of the study is represented in Figure 1.

**Figure 1.** Flowchart showing the various phases that each patient with IDA underwent during the study.



Pts = patients.

All positive serologic test results (IgA-tTG and IgA-EMA) underwent upper endoscopy to ensure higher sensitivity and specificity for the diagnosis of CD, due to strong evidence that both IgA-tTG and IgA-EMA are associated with high sensitivity and specificity, above 95%.<sup>25</sup> Duodenal biopsies were performed using an AOHUA® AQ-100 Endoscopic System appliance; five samples were taken under direct visualization, from the second portion of the duodenum. The biopsy samples were evaluated by a pathologist with extensive experience in gastrointestinal disorders and graded according to Marsh-Oberhuber classification.<sup>26</sup>

Patients with IGA-tTG levels between 20 and <90 were instructed to continue the gluten diet and were re-evaluated six months and one year later. After this period, IgA-EMA and IgA-tTG tests were repeated. If positive, biopsies were taken.

The Mann-Whitney test was performed and the p value of <0.05 was adopted for a significant association of hemoglobin, body mass index (BMI), and transglutaminase variables.

**Results**

A total of 1,034 patients were interviewed between October 2017 and March 2019.

Among the 1034 patients (see Figure 1), 184 consenting participants after applying the exclusion criteria were included. Overall, they were 21 males and 163 females with a median age of 45 years (18-80). The ratio between female and male was 7.8.

**Serologic Tests and Biopsy Results**

All serum IgA levels were within normal limits. Ten patients had a positive IgA-tTG. Four of them had IgA-tTG values >20 and <90 and were negative for IgA-EMA.

These patients were advised to continue their normal diet and were scheduled for new serologic retesting within six months. They had a follow-up consultation every six months for one year. All had a negative IgA-EMA result and biopsies classified as Marsh 0. After this period, the diagnosis of CD was discarded.

Six patients (3.26%) were positive for both IgA-tTG (values > 100) and IgA-EMA. The results of the serologic tests are illustrated in Table 2. All six subjects positive for IgA-tTG and IgA-EMA underwent upper GI endoscopy. Biopsy results were graded according to the Marsh-Oberhuberand classification and can be seen in Table 2.

The most frequent symptoms reported by the six CD positive patients were headache (66.7%), abdominal pain (50%), and other gastrointestinal symptoms (flatulence, postprandial fullness, abdominal pain and diarrhea) (33.3%). The median age of the patients diagnosed with CD was 24 years (range from 23 to 49 years), all of them female (100%). The mean duration of CD diagnosis among these 6 patients from the onset of anemic symptoms to gastrointestinal symptoms was 5 years. Hemoglobin and BMI of patients with and without CD revealed no significant differences (Table 1).

**Table 1.** Descriptive measurements of hemoglobin and BMI values

Celiac	variable	Median	IQ	n	P value
Yes	HB	10.50	1.00	6	0.996
No	HB	10.00	2.18	178	
Yes	BMI	26.27	6.08	6	0.907
No	BMI	24.76	4.48	178	

HB: Hemoglobin; IQ: Interquartile.

**Table 2.** Data from the celiac patients with laboratory and serologic results

Patients	Sex	Age (years)	IgA-tTG (>20 U)	IgA-EMA (positive)	Biopsy (Marsh)	Hemoglobin (g/dL)/ ferritin (ng/mL)	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	Delay of diagnosis (years)
1	Female	23	110.21	1:80	IIIA	11.2/4.9	19.6	5
2	Female	23	130	1:640	IIIB	10/20	26.8	10
3	Female	23	128	1:640	IIIC	11/6	25.8	7
4	Female	25	163.50	1:640	IIIC	11/18	19.6	3
5	Female	45	200	1:640	IIIA	9.3/4.6	31.3	3
6	Female	49	124	1:640	IIIC	10/20	27.3	2

BMI: body mass index.

## Discussion

The study was conducted in a hematology outpatient clinic of a tertiary hospital in Brasília, Federal District, Brazil and is geographically representative of people all over Brazil. In terms of race, it is a racially diverse study population with a considerable number of patients from European descent, with a variable inclusion of other races, mainly black and to a lesser extent of Amerindians.

IDA is the most common form of anemia in the world and may or may not be associated with other diseases. CD is one of the diseases with a high prevalence of IDA, as reported in studies by Sansotta *et al.*<sup>27</sup> and De Falco *et al.*<sup>28</sup> with a prevalence of 48% and 45% respectively.

On the other hand, studies on the prevalence of CD in patients with IDA report a higher prevalence of CD in these patients than in the general population. This is confirmed in a systematic review and meta-analysis performed by Mahadev<sup>10</sup> that identified eighteen studies with 2,998 patients (adults and children) reporting a prevalence of 3.1 to 5.5% of CD in patients with IDA. This finding is almost similar to that observed in our study on the prevalence of CD among patients with IDA, reported as 1:33 (3.26%).

Despite being like our study, the prevalence of CD in Brazil (Brasília) was 3,41 per 1,000 individuals.<sup>29</sup> However, it was not performed in patients with anemia but in the general population.

Other studies on the prevalence of CD in anemic patients have alternate results, with values ranging between 0 and 10.4%, as shown in studies performed in Iran and Turkey.<sup>30, 31</sup> These differences with our study are probably explained by the regional peculiarities of each country and disparities in the diagnostic criteria used. Some studies consider biopsy to be the gold standard method for diagnosing CD, even though they include IgA-tTG analysis but without IgA-EMA testing.

In this study, 2.17% of patients with IgA-tTG had positive values (>20 and <90). These patients were instructed to maintain their gluten diet and were re-evaluated at six months and one year. All had a negative IgA-EMA result and intestinal biopsies classified as Marsh 0. After this period, the diagnosis of CD was discarded. This drew our attention to the false positive of IgA-tTG antibodies, as stated by Caio.<sup>3</sup> Diseases such as liver disease, rheumatoid arthritis, giardiasis, and inflammatory bowel disease can lead to false positives in IgA-tTG testing.<sup>30-32</sup> Studies highlight that the sensitivity and specificity of IgA-tTG is considered one of the most sensitive serologies for the diagnosis of CD, while IgA-EMA is one of the most specific, therefore, it is used for diag-

nostic confirmation.<sup>33</sup> A low antibody titer for IgA-tTG, not associated with duodenal mucosal damage, has been reported in some cases of autoimmune diseases, infections, tumors, myocardial lesions, psoriasis, some liver diseases, and rheumatoid arthritis.<sup>30, 34</sup>

Khatoon, Ahmed, and Yousaf<sup>35</sup> described a 75% prevalence of CD in individuals under 40 years of age, with a predominance of CD in individuals between 20 and 30 years old, with a percentage of 11.81%. The sociodemographic data (age and gender) of our study do not differ from those presented in the current literature, with a predominance of CD in individuals between 21 to 30 years old, with a percentage of 66.7%.

CD is more common in women, with a ratio of 2:1 or 3:1 compared with men, which is not different from other autoimmune diseases.<sup>36</sup> In this study, we observed a total female predominance (100%) of CD. This may be explained by the fact that the sample was composed of 88.6% of women.

Studies by Ganji *et al.*<sup>37</sup> and Baghbanian *et al.*<sup>30</sup> did not delineate a statistically significant correlation between hemoglobin and ferritin levels in patients with CD and their histopathological changes. This study is like those of Ganji *et al.*<sup>37</sup> and Baghbanian *et al.*<sup>30</sup> since it was not possible to establish a relationship between the severity of anemia and intestinal mucosa injury, according to the Marsh classification. The study by Berry *et al.*<sup>38</sup> confirmed the hypothetical correlation between the severity of anemia and the degree of intestinal atrophy, although it was not proven in this study probably due to some methodological differences and characteristics of the population studied.

Zipser *et al.*<sup>39</sup> conducted a nationwide survey involving 1,032 respondents with a mean age of 46 years with CD at diagnosis. Adult participants reported some gastrointestinal symptoms and 21% reported symptoms for more than 10 years prior to diagnosis.<sup>39</sup> Another study conducted in Germany<sup>40</sup> reported that the interval from the onset of symptoms to the first visit to the physician was greatly surpassed by the interval between the first visit to the physician and time of diagnosis. Other authors also observed a long duration of symptoms prior to definitive diagnosis of CD.<sup>19, 20, 40, 41</sup> In this study, the patients reported bloating, headache, abdominal pain, and postprandial fullness, however, the main symptom prior to a definitive diagnosis was anemia. Paez *et al.*<sup>21</sup> studied the duration of CD diagnostic among 101 adults, 52 with gastrointestinal symptoms and 49 symptomless. Anemia was reported in 11.5% of those presenting gastrointestinal

symptoms. The duration of diagnostic among subjects presenting with a gastrointestinal symptom was approximately 2.3 months.

The time between the onset of gastrointestinal symptoms and definitive diagnosis of CD, in this study, was a mean of five years, which is relatively long by current standards. Many reasons could account for this delay between symptoms onset and diagnosis; however, it is logical to assume that the lack of awareness of non-gastroenterologist physicians about a potential CD is likely, especially in monosymptomatic cases. CD is always considered the responsibility of gastroenterologists.

There could be a selection bias in this study since the study participants were only selected in the hospital premises, precisely the hematology sector, considering that women have more frequent disturbances in iron absorption, either by loss of iron or associated diseases compared to men.

Clearly, this study had a small sample size, given that only patients with IDA who were recruited from a local hospital hematology clinic within a limited time period and who met the inclusion criteria were included. Thus, the results are not representative of the national territory. For all these reasons, multicenter studies are recommended for a more representative sample.

## Conclusion

In conclusion, the prevalence of undiagnosed/uninvestigated CD in patients with IDA in Brasília, Federal District, is high (1:33). Despite the evolution of modern medicine, there is still a huge gap between the onset of CD symptoms and definitive diagnosis, with the risk of future complications to the patient's health.

## Key points

- IDA is the most common form of anemia in the world and may or may not be associated with other diseases.
- CD is one of the diseases with a high prevalence of IDA.
- We should always be suspicious of the possibility of CD in patients with IDA.

**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:** Ponce de Leon Júnior W, Pratesi R, Mendes Dos Santos Cardia F, *et al.* Prevalence of Celiac Disease in Patients with Iron Deficiency Anemia in Brasília, Brazil: A Cross-Sectional Study. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(4):413-9. <https://doi.org/10.52787/SUYI2286>

## References

1. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2021;160:63-75. [10.1053/j.gastro.2020.06.098](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098).
2. Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, *et al.* Diagnosis and treatment patterns in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2019;64:2095-2106. [10.1007/s10620-019-05528-3](https://doi.org/10.1007/s10620-019-05528-3).
3. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease: A comprehensive current review. *BMC Med* 2019;17:142. [10.1186/s12916-019-1380-z](https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z).
4. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal manifestations of celiac disease: Effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:75-79 - 2017. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 65:75-79. [10.1097/MPG.0000000000001420](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001420).
5. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016; Feb 27, 387, [S0140673615608650-907-916](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0). [10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0).
6. Talarico V, Giancotti, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron deficiency anemia in celiac disease. *Nutrients* 2021;13:1695. [10.3390/nu13051695](https://doi.org/10.3390/nu13051695).
7. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109: 412-421. [10.1182/blood-2006-07-031104](https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104): [10.1182/blood-2006-07-031104](https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104).
8. Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, López-Aliaga I, Alférez MJM, Moreno-Fernandez J, Maldonado J. Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: A comprehensive review. *Nutrients* 2019;11. [10.3390/nu11112557](https://doi.org/10.3390/nu11112557).
9. Stefanelli G, Viscido A, Longo S, Magistroni M, Latella G. Persistent iron deficiency anemia in patients with celiac disease despite a gluten-free diet. *Nutrients* 2020;12:2176. [10.3390/nu12082176](https://doi.org/10.3390/nu12082176).
10. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebwohl B, Green PHR, Ludvigsson JF. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia-A systematic review with meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;155:374-382.e1. [10.1053/j.gastro.2018.04.016](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.016).

11. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, *et al.* Diagnosis and Management of adult Coeliac Disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63:1210-1228. 10.1136/gutjnl-2013-306578.
12. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;8: 319-332. 10.1016/j.beha.2004.08.022.
13. Mant MJ, Bain VG, Maguire CG, Murland K, Yacyshyn BR. Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 4:451-454. 10.1016/j.cgh.2005.12.010.
14. Shamir R, Levine A, Yalon-Hacohen M, *et al.* Faecal occult blood in children with coeliac disease *Eur J Pediatr* 2000;159:832-834. 10.1007/PL00008348.
15. Choung RS, Larson SA, Khaleghi S, *et al.* Prevalence and Morbidity of Undiagnosed celiac disease from a Community based study. *Gastroenterology* 2017;152:830-839.e5. 10.1053/j.gastro.2016.11.043.
16. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, *et al.* Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93. 10.1053/j.gastro.2009.03.059.
17. Norström F, Lindholm L, Sandström O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterol* 2011;11:118. 10.1186/1471-230X-11-118.
18. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes: A clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2014;46:1057-1063. 10.1016/j.dld.2014.08.002. Epub Sep 4.
19. Dickey W, McConnell JB. How many hospital visits does it take before celiac sprue is diagnosed? *J Clin Gastroenterol* 1996;23:21-23. 10.1097/00004836-199607000-00007.
20. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, Neugut AI. Characteristics of adults celiac disease in the USA: Results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 126-131. 10.1111/j.1572-0241.2001.03462.x.
21. Paez MA, Gramelspacher AM, Sinacore J, Winterfield L, Venu M. Delay in Diagnosis of celiac disease in patients without gastrointestinal Complaints. *Am J Med* 2017;130:1318-1323. 10.1016/j.amjmed.2017.05.027.
22. Smukalla SM, Leibold B, Mears JG, Leslie LA, Green PH. How often do hematologists consider celiac disease in iron-deficiency anemia? Results of a national survey. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014;12:100-105. PMID: 24892255.
23. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, *et al.* Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008;14:7381-7385. 10.3748/wjg.14.7381.
24. OMS 2014. Organização mundial da saúde 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, anemia por deficiência ferro. Portaria SAS/Ms 247.
25. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, *et al.* European Society for the Study of Coeliac Disease (EScCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *U Eur Gastroenterol J* 2019;7:583-613. 10.1177/2050640619844125.
26. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54:368-372. 10.1016/S0753-3322(01)80003-2.
27. Sansotta N, Amirikian K, Guandalini S, Jericho H. Celiac disease symptom resolution: Effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:48-52. 10.1097/MPG.0000000000001634.
28. De Falco L, Tortora R, Imperatore N, *et al.* The role of TMRSS6 and HFE variants in iron deficiency anemia in celiac disease. *Am J Hematol* 2018;93:383-393. 10.1002/ajh.24991.
29. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, Catassi C. Prevalence of coeliac disease: Unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:747-750. 10.1080/00365520310003255.
30. Baghbanian M, Farahat A, Vahedian HA, Sheyda E, Zare-Khormizi MR. The Prevalence of celiac disease in Patients with iron-deficiency anemia in center and South area of Iran. *Arq gastroenterol* 2015;52:278-282. 10.1590/S0004-28032015000400006.
31. Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The use fullness of routine small bowe biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:756-760. 10.1097/01.mcg.0000139034.38568.51.
32. Emami MH, Karimi S, Kouhestani S. Is routine duodenal biopsy necessary for the detection of celiac disease in patients presenting with iron deficiency anemia? *Int J Prev Med* 2012;3:273-277. PMID: 22624084.
33. Volta U, Granito A, Fiorini E, *et al.* Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up. *Dig Dis Sci* 2008;53:1582-1588. 10.1007/s10620-007-0058-0.
34. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, *et al.* European Society Paediatric gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:141-156.
35. Khatoun S, Ahmed A, Yousaf S. Iron Deficiency anaemia in Pakistan: Celiac disease an Underlying cause. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2018;30:372-376. PMID: 30465368.
36. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen, K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, Murray JA. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *U Eur Gastroenterol J* 2015;3:106-120. 10.1177/2050640614561668.
37. Ganji A, Esmailzadeh A, Aafzal Aghayee MA, Goshayeshi L, Ghaffarzadegan K. The clinical presentation of celiac disease: Experiences from Northeastern Iran. *Middle East J Dig Dis* 2014;6:93-97. PMID: PMC4034670.
38. Berry N, Basha J, Varma N, *et al.* Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGH Open* 2018;2:196-200. 10.1002/jgh3.12073.
39. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, Baisch DW, Monarch E. Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. *Dig Dis Sci* 2003;48:761-764. 10.1023/a:1022897028030.
40. Lankisch PG, Martinez Schramm A, Petersen F, Dröge M, Lehnick D, Lembcke B. Diagnostic intervals for recognizing celiac disease. *Z gastroenterol* 1996;34:473-477. PMID: 8794542.
41. Cooper BT. The delayed diagnosis of celiac disease. *N Z Med J* 1986;99:543-545. PMID: 3461397.

# Colangitis aguda moderada: impacto de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica temprana en la mortalidad y estadía hospitalaria

Mauricio Luis Higa  · Manuel Alejandro Mahler  · Víctor Hugo Abecia Soria  · Dante Manazzoni  · Juan Eduardo Pizzala  · Fernando Ignacio Giménez  · Cristina Elizondo  · Augusto Mario Villaverde  · Mariano Marcolongo 

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

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):420-424

Recibido: 05/10/2021 / Aceptado: 01/12/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/FNGP3001>

## Resumen

La colangitis aguda es una patología frecuente y de alta mortalidad que presenta distintos niveles de gravedad. Las guías de Tokio de 2018 sugieren que las colangitis moderadas deben drenarse de forma temprana. Esta recomendación está basada en dos trabajos retrospectivos que reportan resultados dispares. Nos propusimos analizar retrospectivamente una cohorte de pacientes con colangitis moderada que fueron drenados a través de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica entre los años 2015 y 2020. Los objetivos principales del estudio fueron determinar si el drenaje biliar dentro de las 24 horas tiene algún impacto en el tiempo de estadía hospitalaria y la mortalidad.

Se incluyeron 179 pacientes con colangitis moderada. La mediana de edad fue de 81 años (IIQ 72-88) y 92 fueron hombres (51,4%). Se realizó la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica dentro de las 24 horas en 32 pacientes (17,88%), mientras que en 147 (82,12%) se llevó a cabo después de las 24 horas. Con respecto a los días de interna-

ción, la mediana fue de 4 días (IIQ 3-7) para los pacientes drenados dentro de las primeras 24 horas y de 5 (IIQ 5-8) ( $p = 0,07$ ) para los drenados luego de las 24 horas. No hubo mortalidad en ninguno de los grupos. Los datos de nuestro estudio revelan que los tiempos de internación y la mortalidad a treinta días en pacientes con colangitis aguda moderada no presentan diferencias, si el drenaje se realiza ya sea antes o después de las 24 horas.

**Palabras claves.** Colangitis aguda, estadía hospitalaria; mortalidad.

## Moderate Acute Cholangitis: Impact of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography on Mortality Hospital Stay

### Summary

Acute cholangitis is a frequent pathology with high mortality that presents different levels of severity. The 2018 Tokyo guidelines suggest that moderate cholangitis should undergo early biliary drainage. This recommendation is based on two retrospective studies that report dissimilar results. We decided to analyze retrospectively a cohort of patients with moderate cholangitis who were drained, in our hospital, with an endoscopic retrograde cholangiopancreatography between 2015 and 2020. The main objectives of this study were to determine if biliary drainage within 24 hours has any impact on mortality and length of hospital stay. We included 179 with moderate acute cholangitis. Median age was

**Correspondencia:** Mauricio Luis Higa  
Correo electrónico: maurihiga@gmail.com



81 (IIQ 72-88) and 92 (51,4%) were men. The endoscopic retrograde cholangiopancreatography was performed within 24 hours in 32 patients (17.88%) while in 147 (82.12%) it was after 24 hours. The 30-day mortality for both groups was 0%. Regarding the days of hospitalization, the median was 4 days (IIQ 3-7) for patients drained within the first 24 hours and 5 (IIQ 5-8) ( $p=0,07$ ) for those who were drained after 24 hours. The data from our study reveals that 30 day mortality and length of hospitalization in patients with moderate acute cholangitis do not present significant differences, if they were drained before or after 24 hours of admission.

**Keywords.** Acute cholangitis, hospital stay; mortality.

### Abreviaturas

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

DE: Desvío estándar.

IIQ: Intervalo intercuartilo.

IC: Intervalo de confianza.

ASA: Sociedad Americana de Anestesiología.

TG18: Guías de Tokio previas a 2018.

### Introducción

La colangitis aguda se define como la infección bacteriana del sistema biliar. Fue descrita por primera vez por Jean Marie Charcot en el año 1877 y se manifiesta habitualmente por una tríada de signos y síntomas clásicos que incluyen fiebre, ictericia y dolor abdominal.<sup>1</sup>

Las obstrucciones de la vía biliar y la consecuente acumulación de bacterias en esta son los factores que dan origen a estos cuadros. Dentro de las distintas causas de obstrucción de la vía biliar, las que más frecuentemente se asocian a esta interurrencia son la coledocolitiasis, las estenosis benignas, las estenosis de anastomosis bilioentéricas, el colangiocarcinoma y el cáncer periampular.<sup>2</sup>

Debido a que la presentación puede ser oligosintomática, lo que dificulta la sospecha clínica, no siempre es posible implementar los estudios complementarios necesarios para arribar al diagnóstico de certeza. En el año 2007, se elaboraron las guías de manejo de Tokio, modificadas en los años 2013 y 2018, las cuales permiten clasificar los casos según grados de severidad y, de acuerdo con ello, estandarizar conductas.<sup>1</sup> Siguiendo dichas recomendaciones, los cuadros pueden catalogarse en leve, moderado y severo y, según ello, puede adoptarse una conducta conservadora o decidirse el drenaje endoscópico dentro de las primeras 24 horas. Existe evi-

dencia que apoya esperar la intervención por CPRE en casos leves e intervenir de manera urgente en casos severos. Respecto de los casos moderados, no hay evidencia suficiente que fundamente optar por una u otra medida.<sup>3</sup> En los casos de las colangitis definidas como moderadas resueltas por vía endoscópica, se sugiere el drenaje temprano, aunque no se conocen aún beneficios claros con respecto a la disminución de la mortalidad y la disminución de la duración media de la estadía hospitalaria.<sup>4,5</sup> Como objetivo, se planteó comparar la duración media de estadía hospitalaria en los grupos drenados antes y después de las 24 horas. Además, se comparó la mortalidad intrahospitalaria y a los treinta días en los pacientes con colangitis aguda moderada que fueron intervenidos por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en menos de 24 horas y en aquellos en los que se realizó de forma diferida. Nuestra intención sería aumentar la magnitud de efecto de la evidencia disponible.

### Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva conformada por pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de colangitis aguda moderada, que fueron sometidos a una CPRE entre los años 2015 y 2020 en un hospital de tercer nivel.

Fueron excluidos los pacientes sobre quienes la información recabada no permitió determinar el grado de colangitis, los pacientes con colangitis aguda grave o leve según los criterios de Tokio y los pacientes que ingresaron con colangitis derivados de otra institución.

Se analizó la mortalidad intrahospitalaria en postoperatorio inmediato y a los treinta días en las CPRE realizadas de manera temprana (dentro de las primeras 24 horas) y de manera diferida (más allá de las 24 horas). La estadía hospitalaria fue medida en días de internación totales. El éxito del procedimiento fue definido como el adecuado drenaje de la vía biliar con correlación clínica y de laboratorio (disminución del dolor, de la bilirrubina, de la fiebre y de los parámetros de inflamación). También, se consignaron las complicaciones tales como pancreatitis, hemorragia, perforación, colecistitis aguda y canastilla impactada.

Para estimar el cálculo muestral, se utilizó el *software* estadístico Power and Precisión versión 4.0. en el objetivo primario de tiempo de internación en intervención temprana (H1) vs. tardía (H2). Considerando los datos de la bibliografía de una media de tiempo de internación de 6,8 (DE 2,5) en el grupo de intervención temprana (< 24 h) y una media de tiempo de 9,2 (DE 4,5) en el grupo de intervención tardía (> 24 h) para un t test a dos colas con

un poder del 80% y un alfa de 0,05, se estimó un tamaño de al menos 85 pacientes.<sup>8</sup>

Las variables continuas fueron analizadas de acuerdo con su distribución. Aquellas variables con distribución normal fueron expresadas con media y desvío estándar (DE), y aquellas con distribución no normal con mediana e intervalo intercuartilo (IIQ). Las variables categóricas se expresaron en frecuencia absoluta, porcentaje e intervalo de confianza 95% (IC 95%). Los diferentes análisis comparativos entre grupos se realizaron con test de t o Mann Whitney, según distribución de las variables cuantitativas, o con test de Chi-cuadrado para las variables categóricas.

Se consideraron valores de *p* Estadísticamente significativos cuando la misma fue menor de 0,05. Para el análisis, se utilizó el *software* STATA 13.1.

Para la recolección de datos, se utilizó un registro de todos los pacientes intervenidos por CPRE en la institución, desde el año 2015 hasta el 2020. Por medio de la base de datos de la historia clínica electrónica, se determinó si cumplían con los criterios de colangitis aguda moderada según las guías de Tokio. Luego, se evaluaron los días de internación postintervención y la mortalidad intrahospitalaria en un plazo de treinta días.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano. Todos los pacientes que fueron em-

padronados en el hospital dieron el consentimiento para que sus datos de historia clínica sean utilizados con fines de investigación. Por la naturaleza retrospectiva del presente estudio y la evaluación de bases secundarias, no se requirió consentimiento informado.

## Resultados

Se realizó una búsqueda en la historia clínica enlazando el término “colangitis” en la internación de pacientes mayores de 18 años que se realizaron CPRE desde entre los años 2015 y 2020. Se obtuvieron 616 pacientes, de los cuales se descartó a 437 por no cumplir con los criterios de inclusión y de seguimiento.

Las características de nuestra población se representan en la Tabla 1 de forma total y por grupos.

Se incluyeron en el estudio a un total de 179 pacientes con colangitis moderada, según los criterios de Tokio, de los cuales la mediana de edad fue de 81 (IIQ 72-88). Con respecto al sexo, 92 (51,4%) fueron pacientes masculinos y 87 (48,6%) femeninos. La etiología más frecuente fue litiásica en 118 pacientes (65,92%), seguida de estenosis de etiología maligna en 50 pacientes (27,93%) y 11 pacientes con estenosis por causa benigna (6,15%).

La mediana del índice de Charlson fue de 1 (IIQ 0-2),

**Tabla 1.** Características generales de las colangitis moderadas.

	TOTALES	CPRE < 24 HORAS n: 32	CPRE > 24 HORAS n: 147	p VALOR
Edad (años) mediana	81 (IIQ 72-88)	77,50 (IIQ 69,75- 89)	81,00 (IIQ 73- 87,50)	NS
Charlson	1 (IIQ 0-2)	1,50 (IIQ 0 - 2.25)	1 (IIQ 0 - 2)	NS
Días de internación mediana	5 (IIQ 4-8)	4 (IIQ 3 - 7)	5 (IIQ 4 - 8)	NS
Litiasis coledociana	118 (65,92%)	22 (68,8 %)	96 ( 65,3%)	NS
Estenosis maligna	50 (27,93%)	8 (25% )	42 (28,6%)	NS
Estenosis benigna	11 (6,15%)	2 ( 6,2%)	9 ( 6,1%)	NS
Pancreatitis	5 ( 2,8%)	1 (3,13%)	4 (2,72%)	NS
Mortalidad posprocedimiento mayor 30 días	44 (24,58%)	4 ( 12,5%)	40 ( 27,2%)	NS
Colangitis repetida	33 ( 18,4%)	3 ( 9,4%)	30 (20,4%)	NS
Sociedad Americana de Anestesiología (ASA)	ASA 1: 2 (1,12%) ASA 2: 55 (30,73%) ASA 3: 116 (64,80%) ASA 4: 6 (3,35%)	ASA 1: 0 (0%) ASA 2: 9 (28,1%) ASA 3: 20 (62,5%) ASA 4: 3 (9,4%)	ASA 1: 2 (1,36%) ASA 2: 46 (31,29%) ASA 3: 96 (65,31%) ASA 4: 3 (2%)	NS

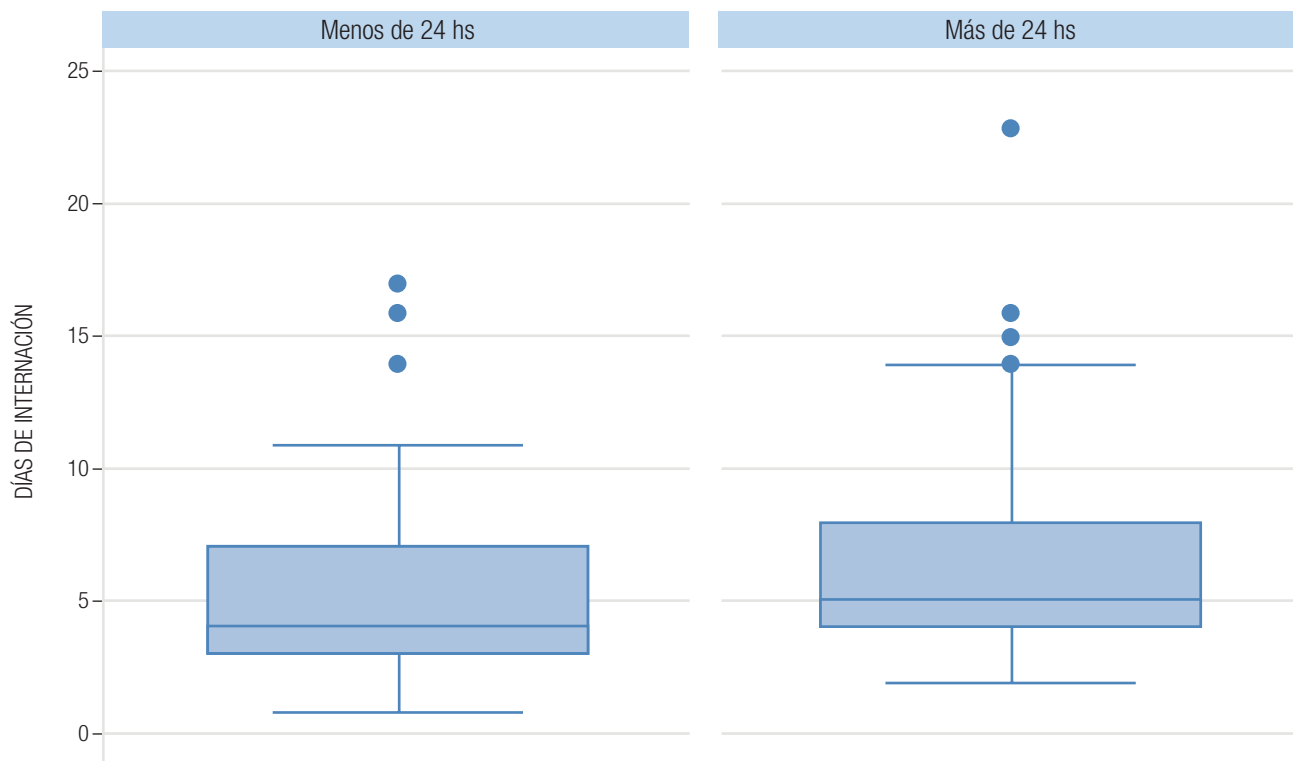
y con respecto al ASA la mayor parte fue ASA 3 en 116 pacientes (64,80%), seguido de ASA 2 en 55 pacientes (30,73%), luego ASA 4 en 6 pacientes (3,35%) y ASA 1 en 2 (1,12%).

La intervención por CPRE, antes de las 24 horas se realizó en 32 pacientes (17,88%), mientras que la intervención, luego de las 24 horas, se realizó en 147 pacientes

(82,12%); la mortalidad a treinta días posprocedimiento fue nula en ambos grupos.

Con respecto a los días de internación en los pacientes en los que se realizó la CPRE antes de las 24 horas, la mediana de días de internación fue de 4 (IIQ 3-7), y en los pacientes intervenidos luego de 24 horas fue de 5 (IIQ 5-8) ( $p = 0,07$ ) (Gráfico 1).

**Gráfico 1.** Tiempo de estadía hospitalaria según tiempo de intervención.



## Discusión

El drenaje biliar temprano debe realizarse para los casos de colangitis moderada y grave, de acuerdo con la clasificación de gravedad de las pautas de las guías de Tokio previas a 2018 (TG18). El drenaje biliar, junto con los antibióticos, son el tratamiento esencial para la colangitis aguda. Este se divide tradicionalmente en tres tipos: quirúrgico, transhepático percutáneo y drenaje transpapilar endoscópico. De estas terapias, la intervención quirúrgica causa la mayor tasa de mortalidad. La colangitis aguda aún puede ser fatal a menos que se trate de manera temprana y adecuada.<sup>3</sup>

Los datos de nuestro estudio revelan que los tiempos de internación y la mortalidad a 30 días en episodios de colangitis moderada no presentan diferencias significativas si se realiza el procedimiento antes

o después de las 24 horas, debido a que el número de pacientes es insuficiente.

En la bibliografía disponible, dos estudios observacionales abordaron el momento del drenaje biliar por gravedad en 24 horas. Un estudio multicéntrico encontró que, para la colangitis moderada, la mortalidad fue significativamente menor en 944 pacientes que se sometieron a drenaje dentro de las 24 horas, en comparación con 1081 pacientes que se sometieron a drenaje después de más de 24 horas o que no se sometieron a drenaje.<sup>4,5</sup>

En el otro estudio observacional, que comparó a 130 pacientes con colangitis leve o moderada a los que se realizó drenaje dentro de las 24 horas y a 82 pacientes a los que se les realizó drenaje después de las 24 h, no hubo diferencia significativa en la mortalidad para ninguno de los dos grupos. La duración media de hospitali-

zación fue significativamente más corta para los pacientes que se sometieron a drenaje dentro de las 24 horas.<sup>4,5</sup>

Con respecto a las complicaciones posprocedimiento, en nuestro trabajo no se observaron diferencias significativas si se realizaba antes o después de las 24 horas.

Muchos de los pacientes que presentan colangitis son añosos y presentan múltiples comorbilidades, lo que se ve reflejado en el promedio de población en el estudio con respecto al ASA.

Al ser un estudio observacional y retrospectivo, podría existir sesgo de selección en cuanto a la causa por la cual cada paciente fue intervenido antes o después de las 24 horas del ingreso hospitalario. La selección se determina por múltiples factores, entre ellos la disponibilidad de quirófanos. El número de pacientes que fueron intervenidos antes de las 24 h fue menor. Por ende, se marca como una debilidad, dado que los grupos están desbalanceados.

No se encontró diferencia en la mortalidad en ambos grupos, pero es necesario contar con un mayor volumen de pacientes para llegar a una conclusión más robusta, por lo que sería relevante llevar a cabo estudios prospectivos y de mayor tamaño muestral.

## Conclusiones

La colangitis aguda moderada es una patología frecuente en la práctica clínica gastroenterológica, para la cual el tratamiento fundamental es el drenaje de la vía biliar, siendo la CPRE el principal gesto quirúrgico.

Como conclusión del trabajo y de los resultados analizados, podemos resaltar que la duración de estadía hospitalaria no fue mayor en el grupo que fue intervenido por CPRE antes de las 24 horas en colangitis moderada. Por otro lado, no hubo diferencias en la mortalidad intrahospitalaria a treinta días.

**Conflictos de interés.** No se presentan conflictos de interés.

**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, tablas y los gráficos 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:** Higa M L, Mahler M A, Abecia Soria V H y col. Colangitis aguda moderada: impacto de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica temprana en la mortalidad y estadía hospitalaria. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(4):420-4. <https://doi.org/10.52787/FNGP3001>

## Referencias

- Orellana Soto P. Presentación, diagnóstico y terapéutica de la colangitis aguda. *Med leg Costa Rica*. 2014;31(1):84-93.
- Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Simeone DM, Upchurch GR. *Greenfield's Surgery: Scientific Principles & Practice*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 2112 p.
- Takada T. Tokyo Guidelines 2018: updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis/acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):1-2.
- Kiriyama S, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Miura F, Gomi H, *et al*. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24(6):329-37.
- Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, Li W, Cai F, *et al*. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21(2):113-9.
- Gil-Bona J, Sabaté A, Bovadilla JMM, Adroer R, Koo M, Jaurrieta E. Valor de los índices de Charlson y la escala de riesgo quirúrgico en el análisis de la mortalidad operatoria [Internet]. Vol. 88, *Cirugía Española*. 2010. p. 174-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2010.05.012>
- Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
- Jang SE, Park SW, Lee BS, Shin CM, Lee SH, Kim J-W, *et al*. Management for CBD stone-related mild to moderate acute cholangitis: urgent versus elective ERCP. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):2082-7.

# Fenotipos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico: estudio de corte transversal en un centro de atención terciaria

Federico Jesús Bazan  · Harumi Hashimoto Funada  · Tatiana Uehara  · Esteban González Ballergera  · Adriana Tevez 

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

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):425-430

Recibido: 24/09/2021 / Aceptado: 26/11/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/LPCA8614>

## Resumen

**Introducción.** Los síntomas de reflujo gastroesofágico son altamente prevalentes en el mundo y en Latinoamérica. En Argentina, la prevalencia es del 23%. Los síntomas típicos incluyen pirosis y regurgitación, y su tratamiento se basa en la administración de inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, hasta un 44% de los pacientes fallan en responder total o parcialmente a los mismos. De estos, el 50% tienen enfermedad por reflujo gastroesofágico y el otro 50% un trastorno funcional (pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo) que suelen responder mal o no responder a los inhibidores de la bomba de protones. La prevalencia de pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo en Argentina se desconoce. **Objetivos.** Estimar la prevalencia de pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo en pacientes con síntomas típicos de reflujo gastroesofágico, refractarios a inhibidores de la bomba de protones y evaluar la asociación con la impedancia basal nocturna media. **Material y métodos.** Estudio descriptivo observacional de corte transversal. Se incluyeron los

datos de pacientes con síntomas típicos de reflujo, refractarios a la administración de inhibidores de la bomba de protones, que se realizaron estudio de pH impedanciometría de 24hs en un centro de atención terciaria. Se consideró enfermedad por reflujo gastroesofágico a la presencia de un porcentaje de tiempo de exposición ácida mayor al 6%, área gris entre un 4% y 6% y un estudio normal a la exposición ácida menor al 4%. Asimismo, se definió pirosis funcional al porcentaje de tiempo de exposición ácida menor al 4% con asociación sintomática negativa e hipersensibilidad al reflujo con asociación sintomática positiva. Se midió la impedancia basal nocturna media de cada estudio de pH-impedanciometría de 24hs y se evaluó la asociación con cada categoría. Se evaluó la asociación entre una impedancia basal nocturna media menor a 2292 Ohms y las categorías ERGE, hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional. **Resultados.** Se incluyeron los datos de 139 pacientes, 77% mujeres con una edad media de 55 +/- 13 años. Se observó que el 47,24% tenían enfermedad por reflujo gastroesofágico, el 6.3% estaban en el área gris y 46,46% tenían un porcentaje de tiempo de exposición ácida normal. En este último grupo, el 57,66% correspondieron a la categoría de pirosis funcional y el 42,37% fueron hipersensibilidad al reflujo. Se observaron valores significativamente más bajos de impedancia basal nocturna media medida en el canal 6, entre los pacientes con reflujo gastroesofágico y los pacientes con trastornos funcionales. Estableciendo un valor de corte de 2292 Ohms, se observó que 87.5% de los pacientes que se encontraban en el área gris presentaban una IBNM  $\leq$  2292 Ohms. Además, se observó que un 76,67% de los pacientes con enfermedad por reflujo estuvieron por debajo del valor de corte, en la hipersensibilidad al

**Correspondencia:** Federico Jesús Bazan  
Correo electrónico: federico\_bazan@yahoo.com

reflujo un 52% y en la pirosis funcional un 47,06% ( $p=0,007$ ). **Conclusiones.** Observamos una alta prevalencia de trastornos funcionales esofágicos en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico refractarios al uso de inhibidores de la bomba de protones en esta serie de pacientes. La impedancia basal nocturna media resultó ser más baja en los pacientes con reflujo gastroesofágico, seguido por los pacientes con hipersensibilidad al reflujo, y los pacientes con pirosis funcional.

**Palabras claves.** Pirosis funcional, hipersensibilidad al reflujo, impedancia basal nocturna media, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

## Phenotypes in Gastroesophageal Reflux Disease: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Center

### Summary

**Introduction.** Gastroesophageal reflux symptoms are highly prevalent in the world and in Latin America. In Argentina, the prevalence is 23%. Typical symptoms include heartburn and regurgitation, and its treatment is based on the administration of proton pump inhibitors. However, up to 44% of patients fail to respond totally or partially to them. Of these, 50% have gastroesophageal reflux disease and the other 50% have a functional disorder (functional heartburn or reflux hypersensitivity) that often respond poorly or not at all to proton pump inhibitors. The prevalence of functional heartburn and reflux hypersensitivity in Argentina is unknown. **Objective.** To estimate the prevalence of functional heartburn and reflux hypersensitivity in patients with typical gastroesophageal reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors and to evaluate the association with mean nocturnal basal impedance. **Materials and Methods.** Observational cross-sectional descriptive study; we included data from patients with typical reflux symptoms, refractory to the administration of proton pump inhibitors, who underwent a 24-hour impedance pH study in a tertiary care center. Gastroesophageal reflux disease was considered as the presence of a percentage of acid exposure time greater than 6%, gray area between 4% and 6% and a normal study at acid exposure of less than 4%. Moreover, functional heartburn was defined as the percentage of acid exposure time less than 4% with negative symptomatic association and reflux hypersensitivity with positive symptomatic association. The mean nocturnal basal impedance of each 24hs pH-impedance study was measured and the association with each category was evaluated. In addition, the association between mean

nocturnal basal impedance less than 2292 Ohms and the categories GERD, reflux hypersensitivity and functional heartburn was evaluated. **Results.** Data from 139 patients were included, 77% women with a mean age of 55 +/- 13 years. It was observed that 47.24% had gastroesophageal reflux disease, 6.3% were in the gray area and 46.46% had a normal acid exposure time percentage. In the latter group, 57.66% corresponded to the category of functional heartburn and 42.37% were reflux hypersensitivity. Significantly lower values of mean nocturnal basal impedance measured in channel 6 were observed among patients with gastroesophageal reflux and patients with functional disorders. Establishing a cut-off value of 2292 Ohms, it was observed that 87.5% of patients in the gray area had an IBNM  $\leq$  2292 Ohms. Furthermore, it was observed that 76.67% of patients with reflux disease were below the cut-off value, in reflux hypersensitivity 52% and in functional heartburn, 47.06% ( $p=0.007$ ). **Conclusion.** We observed a high prevalence of functional esophageal disorders in patients with gastroesophageal reflux symptoms refractory to the use of proton pump inhibitors. Mean nocturnal basal impedance was found to be lowest in patients with gastroesophageal reflux, followed by patients with reflux hypersensitivity, and those with functional heartburn.

**Keywords.** Functional heartburn, reflux hypersensitivity, mean nocturnal basal impedance, gastroesophageal reflux disease.

### Abreviaturas

AET: Tiempo de exposición acida.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

ERE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo.

ERNE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo.

VEDA: Video endoscopia digestiva alta.

MEAR: Manometría esofágica de alta resolución.

IBNM: Impedancia basal nocturna media.

IBP: Inhibidores de bomba de protones.

### Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se caracteriza clínicamente por la presencia de pirosis y regurgitación. Un 60% de los pacientes no presentan hallazgos anormales en la endoscopia digestiva, lo que se conoce como enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE).<sup>1</sup> Su tratamiento se basa, casi invariablemente, en la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP).<sup>2,3</sup> Hasta un 44% de estos pacientes fallan

en responder total o parcialmente a los mismos. Según la literatura la mitad de los pacientes en el grupo ERNE con pirosis como síntoma dominante tienen ERGE, pero el otro 50% tiene un trastorno funcional del esófago asociado a hipersensibilidad (pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo) que suelen responder mal o no responder a IBP.<sup>1</sup>

Roma IV define la hipersensibilidad al reflujo como aquellos síntomas retroesternales que incluyen pirosis y dolor torácico, presentes al menos dos veces por semana, durante los últimos tres meses, con inicio de los síntomas al menos seis meses previos al diagnóstico. Estos síntomas deben darse en ausencia de hallazgos endoscópicos, incluida la esofagitis eosinofílica y ausencia de trastornos motores esofágicos mayores. Se acepta que la respuesta al IBP pueda ser parcial.<sup>2, 4, 5</sup>

La pirosis funcional es definida por Roma IV como la sensación molesta o dolor quemante retroesternal al menos dos veces por semana, que no mejora pese a dosis óptimas de IBP y en ausencia de evidencia de reflujo gastroesofágico (exposición ácida anormal y asociación sintomática) y de trastornos motores mayores del esófago. Estos síntomas deben tener tres meses de duración y haberse iniciado al menos seis meses previos al diagnóstico.<sup>4, 5</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos vinculados a la generación de síntomas en los trastornos funcionales esofágicos tienen que ver con una hipersensibilización a nivel periférico y central. Otros mecanismos subyacentes propuestos para la hipersensibilidad al reflujo incluyen el procesamiento central alterado de los estímulos esofágicos, la hipervigilancia, la actividad autónoma alterada y las comorbilidades psicológicas.<sup>2, 6</sup>

La impedancia basal nocturna media es una medida que se utiliza como parámetro de integridad de la mucosa. En este sentido se ha visto que tanto los pacientes con enfermedad erosiva (ERE) como aquellos con ERNE tienen disminuidos los valores de impedancia basal comparados con los controles sanos.<sup>7-9-10</sup> No se encontraron en la bibliografía trabajos sobre la prevalencia en la Argentina de los trastornos funcionales esofágicos.

## Objetivos

Estimar la prevalencia de pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo en pacientes con síntomas típicos de reflujo gastroesofágico refractarios a IBP y evaluar la asociación con la impedancia basal nocturna media.

## Material y métodos

Estudio descriptivo observacional de corte transversal.

Se evaluaron los datos demográficos y de pH-impedanciometría de 139 pacientes incluidos de manera consecutiva, obtenidos en la sección de Neurogastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín Ciudad de Buenos Aires entre el año 2012 al 2018. Se incluyeron los datos de pacientes mayores de 18 años, referidos a nuestro centro por síntomas típicos de reflujo (pirosis, regurgitación y/o dolor torácico), presentes por lo menos una a dos veces a la semana y que fueran refractarios al uso de IBP por 8 semanas. A estos pacientes se les había realizado una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) y una manometría esofágica de alta resolución. Se excluyeron los datos de aquellos pacientes con patologías orgánicas del esófago, trastornos motores mayores del esófago, esofagitis eosinofílica, cirugía esófago-gástrica previa, fármacos que pudieran influir en la función motora esofágica o en la secreción salival (antidepresivos tricíclicos, opioides, neurolépticos, antihistamínicos, anticolinérgicos, diuréticos, betabloqueantes), pacientes con comorbilidades severas activas (cirrosis hepática, enfermedad oncológica, enfermedades autoinmunes, deterioro cognitivo, enfermedades psiquiátricas). Además, se excluyeron los datos de pacientes que presentaron síntomas supraesofágicos como único síntoma.

En base al consenso de Lyon<sup>3</sup> se consideró ERGE a la presencia en la pH-impedanciometría, de un porcentaje de tiempo de exposición ácida (AET) esofágico patológico (pH < 4 por  $\geq$  6% de la duración del estudio), área gris a un AET (PH <4 entre 4% a 6%) y AET normal (PH <4,  $\leq$ 4%). Asimismo, se definió pirosis funcional al porcentaje de tiempo de exposición ácida menor al 4% con asociación sintomática negativa e hipersensibilidad al reflujo con asociación sintomática positiva. La asociación sintomática se definió en base a la positividad de un índice sintomático mayor al 50% o una asociación probabilística mayor al 95%. Se midió la impedancia basal nocturna media en el trazado de impedanciometría a nivel del canal 6, durante el reposo. Se consignó el promedio de 3 mediciones de 10 minutos de duración. Se consideró un valor de corte de la IBNM de 2292 Ohms. Se analizó la asociación entre este valor de corte y las categorías de ERNE, hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital de Clínicas José de San Martín.

## Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencia y porcentajes y las variables continuas en media y desvío standard y/o mediana y rango según correspondiera. Para las comparaciones se utilizó el test de ANOVA para comparar categorías múltiples de variables continuas pa-

ramétricas y el test de Kruskal Wallis para variables no paramétricas. Para las variables categóricas se usó el test de chi-cuadrado. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ . Para el análisis de las variables estadísticas se usó el paquete estadístico STATA 16.1.

**Resultados**

Fueron analizados los datos de 139 pacientes, 108 (77%) mujeres, con una edad media era de 55 +/- 13 años.

El 11.81% presentó pirosis, el 12.6% regurgitación y el 3.94% dolor de pecho, 51.96% presentaron pirosis más regurgitación y el 19.69% pirosis con dolor torácico. Tabla 1.

El porcentaje de AET resultó ser mayor o igual al 6% en el 47,24%, el 6,3% resultaron en el área gris y el 46,46% tenían AET  $\leq 4\%$ . De los pacientes con AET normal, el 57,66% presentaron pirosis funcional (26.78% del total de pacientes) y el 42,37% (19.69% del total) hipersensibilidad al reflujo. Se analizó la impedancia basal nocturna media (IBNM) del canal 6. Se observaron valores significativamente más bajos en pacientes con ERGE en relación con los pacientes con hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional (1196 Ohms +/- 709 vs 1976 Ohms +/- 1021 vs 2220 Ohms +/- 910,  $p = 0,007$ ). Se observó que el 87.5% de los pacientes que se encontraban en el área gris presentaban una IBNM  $\leq$  a 2292 Ohms. Se observó que los pacientes con ERGE tuvieron una IBNM  $\leq$  2292 Ohms en el 76,67% de los casos, los pacientes con hipersensibilidad al reflujo en el 52%, y los que tuvieron pirosis funcional en el 47,06 % ( $p = 0,007$ ). Tabla 2.

**Tabla 1.** Características demográficas de la población

Población con síntomas típicos de reflujo n = 139	
Mujeres (%)	108 (77)
Edad Media (DS)	55 (13)
Distribución de síntomas de reflujo n = 139	
Pirosis	(16) 11.81 %
Regurgitación	(18) 12.6 %
Dolor torácico	(5) 5.94 %
Pirosis y regurgitación	(72) 51.96 %
Pirosis y dolor torácico	(27) 19.69 %

**Tabla 2.** Distribución de pacientes con IBNM canal 6 de pH-Impedanciometría, en las Categorías ERGE, Hipersensibilidad al reflujo y Pirosis funcional con un valor de corte menor a 2292 Ohms.

Pacientes N=139	IBNM > 2292 Ohms	IBNM < 2292 Ohms
ERGE	23,33 %	76,67%
Hipersensibilidad al reflujo	48 %	52 %
Pirosis funcional	52,94%	47,06 %

**Discusión**

En este estudio se observó que hay una alta prevalencia de trastornos funcionales esofágicos (pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo) entre los pacientes con síntomas de ERGE refractarios a IBP. Según el consenso de Roma IV, los trastornos funcionales del esófago consisten en una categoría de enfermedad que se presenta con síntomas esofágicos (pirosis, dolor de pecho, disfagia) que no se explican por la presencia de una obstrucción mecánica (estenosis, tumor, esofagitis eosinofílica), trastornos motores del esófago o enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los tratamientos dirigidos a reducir el ácido tienen un éxito limitado en la mejora de los síntomas en esta entidad. Por el contrario, las estrategias centradas en modular la sensorialidad son más efectivas.<sup>11</sup> Savarino y col. evaluaron con pH impedanciometría a 329 pacientes con pirosis y endoscopia normal y observaron que 36% tenían hipersensibilidad al reflujo y 24% pirosis funcional. Se trato de un estudio retrospectivo en el que incluyeron los datos de pacientes con síntomas típicos de ERGE por más de 6 meses y endoscopia normal, sin especificar si eran o no refractarios a IBP.<sup>12</sup>

Por otro lado, Savarino y col. demostraron en un estudio retrospectivo realizado en base a los datos de 219 pacientes con endoscopia normal que tomaban IBP, que el 31% presentaban ERGE, el 38% presentaban hipersensibilidad al reflujo y el 29% pirosis funcional. En este estudio tampoco se especifica si la población incluida era o no refractaria a IBP.<sup>13</sup> Patel y col informaron que el 29% de 266 pacientes con pirosis refractaria tuvieron hipersensibilidad al reflujo. En este estudio, así como en el nuestro, fueron incluidos pacientes con síntomas de ERGE refractarios a IBP.<sup>14</sup>

En cuanto a la IBNM, en nuestro estudio observamos que los pacientes con ERGE tuvieron una menor



IBNM que los pacientes con trastornos funcionales esofágicos, y que la pirosis funcional resulto ser la categoría con IBNM más alta.

La impedancia basal esofágica puede ser un marcador de la integridad de la mucosa y un medio para evaluar los cambios en la mucosa esofágica inducidos por el reflujo. Se ha demostrado que la IBNM se correlaciona con el tiempo de exposición al ácido y podría tener un rol para distinguir a los pacientes con reflujo (ya sea erosivo o no erosivo) de los pacientes con trastornos funcionales.<sup>15</sup> Xie y col analizaron los datos de la pH-impedanciometría de 24 hs de 92 pacientes. Reportaron valores más bajos de IBMN en pacientes con ERNE (1581.07 ± 494.61 Ohms) que en pacientes con hipersensibilidad al reflujo (2156.01 ± 495.55 Ohms). Además, observaron una correlación negativa entre la IBMN y el AET. A diferencia de nuestro trabajo se incluyeron pacientes con síntomas típicos de ERGE pero que no habían recibido IBP.<sup>16</sup>

Asimismo, Kandulski y col, encontraron valores de IBNM significativamente más bajos en pacientes con ERNE en comparación a pacientes con pirosis funcional.<sup>17</sup> Wang y col. revisaron los trazados de pH-impedanciometría de 24hs de 50 pacientes con ERNE y 20 con pirosis funcional y, al igual que en nuestro trabajo, encontraron valores de IBNM más bajos en pacientes con ERNE que en pacientes con pirosis funcional.<sup>18</sup> Las fortalezas del estudio radican en que se incluyó un grupo homogéneo de pacientes con síntomas de ERGE refractarios a la administración de IBP. Los mismos fueron incorporados en forma consecutivas y evaluados exhaustivamente en un centro de atención terciaria. Las limitaciones de nuestro trabajo son, en primer lugar, que no se trató de un estudio multicéntrico y en segundo lugar, que no fue medido el índice de deglución post reflujo, otros de los parámetros utilizados para definir el diagnóstico de ERGE.

## Conclusiones

La prevalencia de los trastornos funcionales esofágicos en nuestro centro fue para pirosis funcional de 57.66% y 42.37% fueron hipersensibilidad al reflujo. Se pudo observar que hubo un 47.44% de pacientes con ERGE, un 6.3 % de pacientes en el área gris. En cuanto a la Impedancia Basal Nocturna Media resulto más baja en los pacientes con ERGE seguido por los pacientes con hipersensibilidad al reflujo, y los pacientes con pirosis funcional tuvieron la IBNM más alta que se asemeja a lo descrito en la literatura.

**Conflictos de interés.** Ninguno para declarar.

**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 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:** Bazan F J, Hashimoto Funada H, Uehara T y col. Fenotipos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico: estudio de corte transversal en un centro de atención terciaria. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(4):425-0. <https://doi.org/10.52787/LPCA8614>

## Referencias

- Olmos JA, Piskorz MM, Vela MF. Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Acta Gastroenterol Latinoam. 2016;46(2):160–72.
- Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Oct 31;23(4):495–503.
- Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors [Internet]. Vol. 58, Gut. 2009. p. 295–309. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.145581>
- Schmulson M. How to use Rome IV criteria in the evaluation of esophageal disorders. Curr Opin Gastroenterol. 2018 Jul;34(4):258–65.
- Gyawali CP, Prakash Gyawali C, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus [Internet]. Vol. 67, Gut. 2018. p. 1351–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
- Lee YY, Wu JCY. Management of Patients With Functional Heartburn [Internet]. Vol. 154, Gastroenterology. 2018. p. 2018–21.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.030>
- Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? Neurogastroenterol Motil. 2013 Oct;25(10):783–99.
- Hopwood D, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. J Pathol. 1979 Dec;129(4):161–7.

9. Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, *et al.* T1678 Evaluation of Esophageal Mucosa Integrity “In Vivo”. Validation of Basal Intraluminal Impedance Measurements to Assess Non-Erosive Changes Induced by Esophageal Acid Exposure in Rabbit and Healthy Human Subjects [Internet]. Vol. 138, *Gastroenterology*. 2010. p. S – 555. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(10\)62556-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(10)62556-5)
10. Chapter 9: Esophageal Disorders [Internet]. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders of Gut-Brain Interaction. Available from: <http://dx.doi.org/10.24890/gb.09>
11. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15; S0016-5085(16)00178-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012. Epub ahead of print. PMID: 27144625.
12. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol*. 2012 Feb;47(2):159-68. doi: 10.1007/s00535-011-0480-0. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22038553.
13. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, *et al.* The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2011 Jul;43(7):542–7.
14. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Sep;28(9):1382–90.
15. Clarke JO, Ahuja NK, Chan WW, Gyawali CP, Horsley-Silva JL, Kamal AN, Vela MF, Xiao Y. Mucosal impedance for esophageal disease: evaluating the evidence. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Dec;1481(1):247-257. doi: 10.1111/nyas.14414. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32588457.
16. Xie C, Sifrim D, Li Y, Chen M, Xiao Y. Esophageal Baseline Impedance Reflects Mucosal Integrity and Predicts Symptomatic Outcome with Proton Pump Inhibitor Treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Jan 30;24(1):43-50. doi: 10.5056/jnm17032. PMID: 29156514; PMCID: PMC5753902.
17. Kandulski A, Weigt J, Caro C, Jechorek D, Wex T, Malfertheiner P. Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;13(6):1075-81. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.033. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25496815.
18. Wang Y, Ye B, Wang M, Lin L, Jiang L. Esophageal Nocturnal Baseline Impedance and Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index in Identifying Proton Pump Inhibitor-refractory Non-erosive Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27:525-532. <https://doi.org/10.5056/jnm20073>

# Endometriosis intestinal, una causa de suboclusión intestinal poco sospechada. Serie de casos

Tomas Pérez  · Romina Lorena Alsina Farreta  · María Laura González  · Analía Verónica Pasqua  · María Josefina Sobrero  · Juan Pablo Santino  · Mariano Martín Marcolongo 

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

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):431-436

Recibido: 21/04/2021 / Aceptado: 05/11/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/RJPF3089>

## Resumen

La endometriosis se define como la presencia de glándulas endometriales en sitios extrauterinos. Se considera endometriosis infiltrante profunda intestinal cuando la lesión endometriótica se encuentra situada a más de 5 mm por debajo del peritoneo. La obstrucción intestinal por endometriosis es poco frecuente dado que ocurre aproximadamente en el 1% de los casos de endometriosis infiltrante profunda intestinal. Presentamos los casos de tres pacientes con oclusión intestinal como debut de esta entidad. Su presentación sintomática puede mimetizar múltiples entidades de la gastroenterología, principalmente el síndrome de intestino irritable o la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que su diagnóstico puede resultar dificultoso. Sospechar esta patología resulta importante para definir la conducta terapéutica y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

**Palabras claves.** Endometriosis, suboclusión intestinal, dolor abdominal, intestino irritable.

## Intestinal Endometriosis, an Under-Suspected Cause of Intestinal Subocclusion: A Case Series

### Summary

Endometriosis is defined as the presence of endometrial glands in extrauterine sites. Intestinal deep infiltrating endometriosis is considered when the endometriotic lesion is located more than 5 mm below the peritoneum. Intestinal obstruction due to endometriosis is rare, occurring in approximately 1% of cases. We present three cases with intestinal occlusion as deep infiltrating endometriosis debut. Its symptomatic presentation can mimic multiple gastroenterological entities, mainly irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease so its diagnosis can be difficult. However, suspecting this pathology and diagnosing it is important to define therapeutic behavior and improve the quality of life of our patients.

**Keywords.** Endometriosis, Intestinal Subocclusion, Abdominal Pain, Irritable Bowel Syndrome.

### Abreviaturas

EIPI: Endometriosis de infiltración profunda intestinal.

SII: Síndrome de intestino irritable.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

DIE: Deep infiltrating intestinal endometriosis.

RNM: Resonancia nuclear magnética.

TVUS: Ecografía transvaginal.

**Correspondencia:** Pérez Tomas  
Correo electrónico: [tomas.perez@hospitalitaliano.org.ar](mailto:tomas.perez@hospitalitaliano.org.ar)

## Introducción

La endometriosis es una enfermedad benigna caracterizada por la confirmación histológica de glándulas endometriales y/o estroma endometrial en sitios extrauterinos.<sup>1,2</sup>

Esta entidad afecta al 10% de las mujeres en edad reproductiva y es causa de dolor abdominal pelviano crónico e infertilidad.<sup>3,4</sup>

La endometriosis infiltrante profunda intestinal (EIPI) se define como la lesión que infiltra, al menos, la capa muscular de la pared intestinal. La mucosa está infiltrada en menos del 5% de las lesiones intestinales. Fuera de la pared intestinal, la endometriosis profunda se define como una masa endometriósica sólida situada a más de 5 mm de profundidad en el peritoneo.<sup>5,6</sup>

La afectación intestinal ocurre en el 12% de los pacientes y es el sitio extragenital más frecuente. Las localizaciones anatómicas predominantes son en primer lugar el recto, seguido del colon sigmoides, el apéndice y, en último lugar, el intestino delgado.<sup>1-6</sup>

Esta entidad debe sospecharse en mujeres con dismenorrea, dispareunia y dolor pelviano crónico, pudiendo ser diagnóstico diferencial de cuadros como el síndrome de intestino irritable (SII) o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En ocasiones se presenta con hematoquezia o como cuadros suboclusivos caracterizados por náuseas y vómitos.<sup>7</sup>

La oclusión intestinal es más frecuente cuando se asocia la infiltración de la pared intestinal con una angulación fija, como sucede en el compromiso del íleon terminal y de la válvula ileocecal.<sup>8</sup>

La resonancia nuclear magnética (RNM) con gel vaginal presenta una sensibilidad y especificidad cercanas al 90%, por lo que es una de las técnicas más utilizadas para el diagnóstico de esta entidad, pudiendo identificarse masas o focos hiperintensos en T1 que sugieren fuertemente la presencia de focos hemorrágicos secundarios a endometriosis.<sup>9-12</sup>

La ecografía transvaginal (TVUS) tiene una alta precisión para identificar la presencia de endometriosis pélvica y estimar la profundidad de invasión de la pared intestinal, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 94%.<sup>9-12</sup>

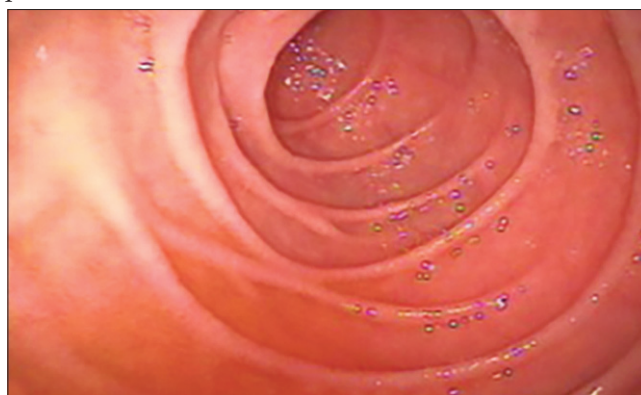
La complejidad de esta enfermedad está determinada por la variedad de presentaciones clínicas: su multifocalidad y multicentricidad, la participación de sitios no ginecológicos y la dificultad en el diagnóstico.<sup>9-12</sup>

Presentamos el caso de tres mujeres con oclusión intestinal como debut de EIPI en nuestra institución, una entidad infrecuente y poco sospechada, que constituye uno de los diagnósticos diferenciales al analizar patologías intestinales.

## Caso N° 1

Paciente de sexo femenino de 34 años de edad, con antecedente de colon irritable desde los 18 años, que consulta por dolor abdominal, náuseas y diarrea intermitente. Estos cuadros ocurrían de forma esporádica y no presentaban correlación temporal con el ciclo menstrual. Presenta un laboratorio sin hallazgos de relevancia, incluyendo anticuerpos antitransglutaminasa y anti DGP negativos. Se realiza una videoendoscopia digestiva alta (Figura 1), con biopsias de la 2<sup>da</sup> porción duodenal, sin atrofia vellositaria, y una videocolonoscopia completa, sin particularidades (Figura 2).

**Figura 1.** Videoendoscopia digestiva alta: mucosa de aspecto normal.



**Figura 2.** Videocolonoscopia. Válvula ileocecal: mucosa de aspecto normal.



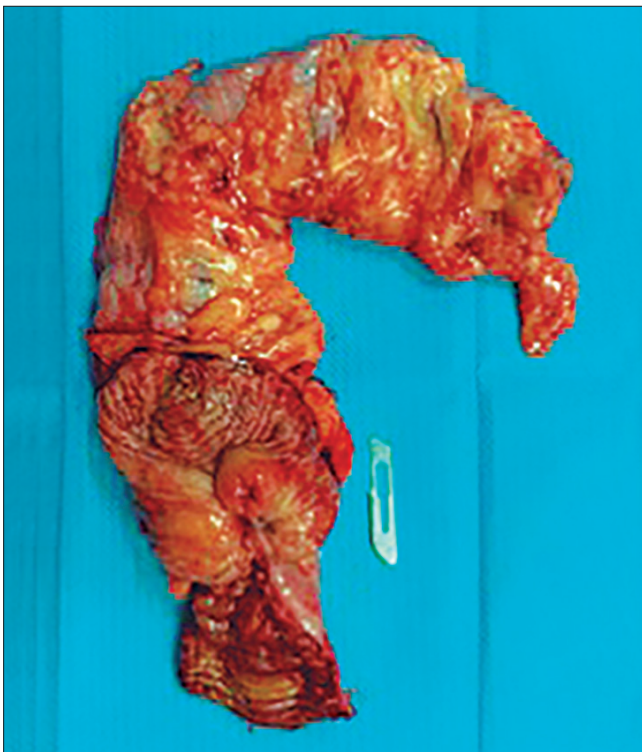
A los diez días consulta nuevamente por cuadro de suboclusión intestinal, afebril, sin diarrea ni signos de sangrado digestivo. Se realiza un laboratorio en el que no se evidencia anemia ni leucocitosis, y presenta además parámetros inflamatorios dentro de los valores normales: ESD 12 mm (VN: 2-20) y PCR US 1.2 (VN: 1- 5 mg/L). En este contexto, se realiza una tomografía de abdomen con contraste, en la que se observa una distensión de las asas del intestino delgado a expensas de una lesión estenosante simétrica que compromete el íleon distal próximo a la válvula ileocecal (Figura 3).

Se decide realizar una laparoscopia, en la que se visualizan las asas del intestino delgado distendidas a partir de la válvula ileocecal, con punto claro de transición a ese nivel, asociado con una lesión duro-pétreo, que compromete el íleon terminal, y múltiples formaciones ganglionares a nivel de la cadena ileocólica. Se realiza una hemicolectomía derecha (Figura 4).

**Figura 3.** Tomografía computada. Distensión de las asas del intestino delgado por lesión estenosante, que compromete el íleon distal próximo a la válvula ileocecal (flecha).



**Figura 4.** Pieza quirúrgica. Lesión dura pétreo que compromete íleon terminal. Al corte, lesión ulcerada que ocupa el 20% de la circunferencia.

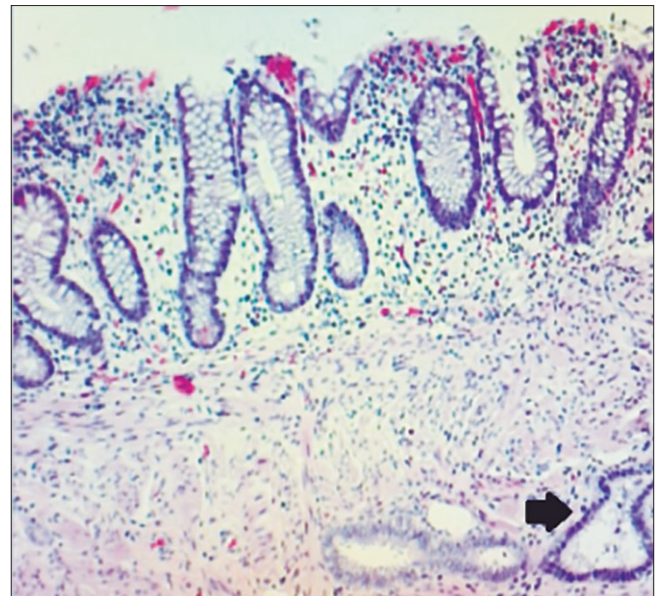


La paciente evoluciona en el posquirúrgico inmediato de manera favorable, obteniéndose la anatomía patológica que informa endometriosis ileocólica, con coexistencia de focos glandulares y apendiculares (Figura 5).

Se realiza ecografía transvaginal de manera ambulatoria, en la que no se evidencian nuevos focos endometriósicos, y se encuentra en plan de realizar una resonancia nuclear magnética para descartar focos aún más profundos.

Actualmente se encuentra en seguimiento por el servicio de Ginecología, realizando tratamiento con Dienogest/Etinilestradiol, con una rotunda mejoría de la sintomatología.

**Figura 5.** Hematoxilina y eosina. 100x. Se observa mucosa colónica normal en la porción superior. En el espesor de la muscular de la mucosa, en la parte inferior derecha de la imagen, se observan glándulas endometriales (flecha).



## Caso N° 2

Paciente de sexo femenino de 34 años de edad, con historia de dolor abdominal de tipo cólico asociado a distensión, diarrea y vómitos que se presentan de forma esporádica e intermitente, con resolución espontánea. Esta sintomatología la presentó durante los últimos seis años y, en general, se encontraba asociada a episodios de estrés como principal desencadenante. La paciente niega relación de los síntomas con la ingesta, el ciclo menstrual u otros eventos.

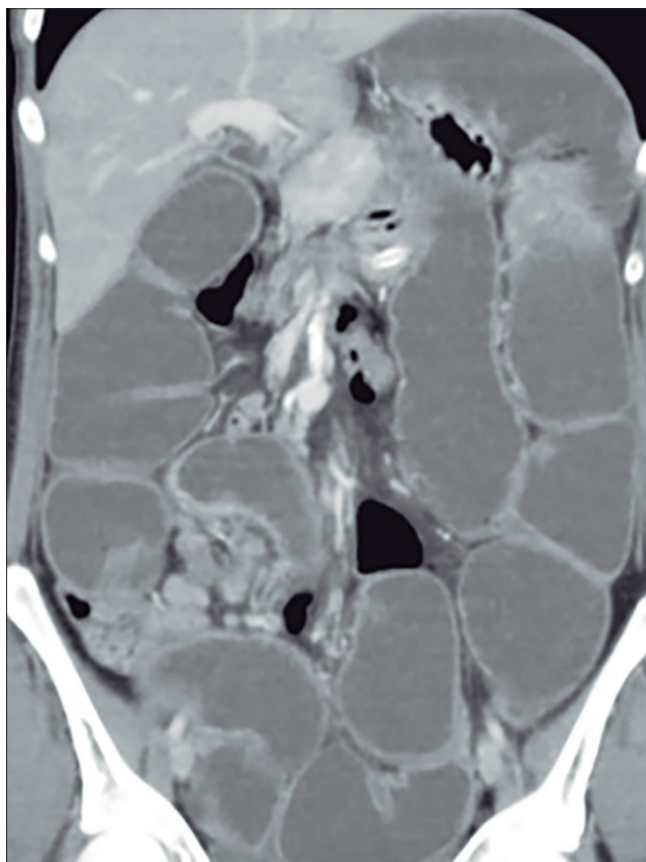
En forma ambulatoria se solicitan estudios para descartar patología orgánica. Se realiza coprocultivo, que resulta negativo, toxina de *Clostridium difficile* en materia fecal no reactiva, leucocitos en materia fecal ausentes, perfil de enfermedad celíaca sin particularidades, PCR US

1.90 (VN: 1- 5 mg/L). Además, se solicita una ecografía abdominal, que revela engrosamiento de las asas del intestino delgado y grueso, y estudios endoscópicos que solamente evidencian gastritis como hallazgo patológico.

En este contexto, se solicita una resonancia de abdomen y pelvis, que se suspende por intolerancia y negativa de la paciente para continuar con los estudios diagnósticos.

Luego de un mes, la paciente concurre a la guardia por intensificación del dolor abdominal, asociado a intolerancia digestiva, vómitos alimentarios, marcada distensión abdominal y deposiciones escasas de consistencia líquida de varias semanas de evolución, asociado a pérdida de 5 kg de peso. Se realiza una tomografía de abdomen en la que se observa una marcada dilatación de las asas del intestino delgado, con contenido líquido y transición asa fina - asa dilatada a nivel del tercio medio del íleon (Figura 6). Se interpreta como cuadro de abdomen agudo obstructivo. Se realiza una laparotomía, y se identifica a nivel del íleon una formación nodular indurada blanquecina dependiente de la pared del intestino, que hace de pie de un vólvulo, por lo que se realiza una hemicolectomía derecha y anastomosis ileocólica.

**Figura 6.** Tomografía axial computarizada de abdomen con contraste oral y endovenoso. Se observan las asas del intestino dilatado con transición a nivel del íleon.



Evoluciona clínicamente estable, y se recibe el resultado de la anatomía patológica que informa endometriosis intestinal y apendicular. Ante el diagnóstico, se realiza una ecografía transvaginal en busca de otros focos endometriósicos, hallándose endometriosis focal, por lo que inicia tratamiento hormonal, con buena respuesta.

Actualmente se encuentra asintomática.

### Caso N° 3

Paciente de sexo femenino de 40 años, sin antecedentes personales, que ingresa a la guardia por dolor abdominal localizado en fosa ilíaca derecha y vómitos de tres días de evolución. Niega otros síntomas asociados y no relaciona los síntomas con su ciclo menstrual habitual. Al examen físico de ingreso se evidencia un abdomen en tabla, con analítica de laboratorio con 10.056 glóbulos blancos/mm<sup>3</sup> y el resto sin particularidades. Se realiza una ecografía abdominal, que evidencia a nivel de la fosa ilíaca derecha, adyacente al ciego, un segmento intestinal aperistáltico, y una tomografía de abdomen que revela, en relación con el ciego, un segmento intestinal de paredes engrosadas de aspecto inespecífico.

Frente a un abdomen agudo secundario a sospecha de una lesión cecal, se decide realizar una laparoscopia exploradora, que evidencia peritonitis de cuatro cuadrantes, apéndice cecal y ciego engrosado con adherencias por implantes a nivel de íleon terminal. Se procede a realizar una hemicolectomía derecha, observándose pequeños implantes a nivel del intestino delgado, que son resecaados y se biopsian.

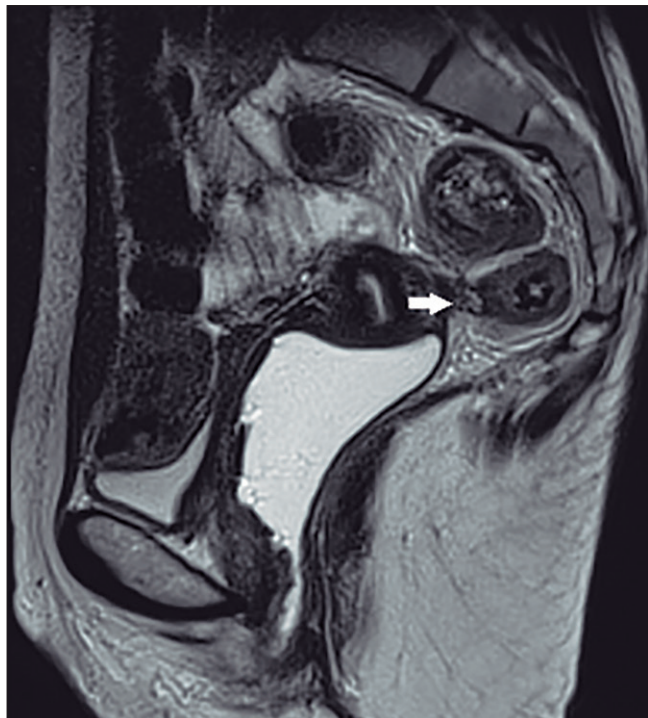
Evoluciona clínicamente estable y días más tarde se observa en la anatomía patológica: apendicitis endometriósica con focos de endometriosis ileales con estenosis y adherencias interasas.

Con el propósito de evaluar otros focos endometriósicos, se realiza una ecografía transvaginal en la que se observan dos endometriomas de 2 cm en ovario derecho.

Inicia terapia hormonal con desogestrel, pero evoluciona con spotting permanente y proctorragia coincidente con los ciclos menstruales. Se realiza una resonancia de abdomen y pelvis con gel vaginal, con difusión y perfusión con contraste, observándose foco de endometriosis retrocervical, no visualizados por otros métodos (Figura 7).

Se rota el tratamiento hormonal a dienogest, con buena respuesta. La paciente persiste asintomática.

**Figura 7.** Resonancia nuclear magnética de abdomen y pelvis con gel vaginal con perfusión y contraste, corte sagital. Foco retrocervical compatible con signos de endometriosis que contacta con el recto (flecha).



## Discusión

Resulta de interés mencionar que la endometriosis puede clasificarse, en términos anatómicos, en genital y extragenital. La localización más común de la endometriosis extragenital es la intestinal y, en la gran mayoría de los casos, su presentación es asintomática.<sup>13</sup>

En el caso de las pacientes presentadas, coincidente con lo reportado en la literatura, se observa una ausencia de correlación entre los síntomas y el ciclo menstrual, que enmascara de esta manera el diagnóstico de EIPI y lleva a subdiagnosticar la entidad.<sup>7</sup>

La endometriosis como trastorno frecuente en las mujeres en edad fértil merece consideración a la hora de evaluar diagnósticos diferenciales de dolor abdominal, teniendo en cuenta que, en su presentación sintomática, puede mimetizar múltiples entidades de la gastroenterología, principalmente el SII o la enfermedad inflamatoria intestinal. Incluso con las herramientas diagnósticas avanzadas con las que contamos hoy en día, puede ser un gran desafío identificar la endometriosis intestinal.<sup>14</sup>

Sin embargo, sospecharla y poder diagnosticarla implica notorios cambios en la conducta terapéutica y la calidad de vida de nuestras pacientes. Si bien las terapias hormonales deben considerarse de primera línea, ya que

son eficaces, seguras y bien toleradas, la escisión quirúrgica de la DIE debe tenerse en cuenta ante pacientes sintomáticas con fracaso del tratamiento hormonal. Siempre deben evaluarse los riesgos y beneficios que pueden surgir con posterioridad a la realización de una intervención quirúrgica.<sup>15</sup>

En los tres casos presentados, la oclusión intestinal por endometriosis se desarrolló en localizaciones anatómicas similares, afectando la región ileocecal, pese a no ser la localización más frecuente de compromiso intestinal, según lo reportado en la literatura. Más allá de no ser la localización más frecuente, es sabido que esta región anatómica posee angulación intestinal fija, lo que puede predisponer al desarrollo de cuadros oclusivos cuando se suma el compromiso endometriósico en dicha región, como en los casos de las pacientes presentadas.

Las tres pacientes tuvieron una buena evolución con el tratamiento quirúrgico instaurado y, posteriormente, la terapia hormonal en forma ambulatoria; es por esto que el abordaje multidisciplinario con el servicio de Ginecología y Cirugía General es de crucial importancia para la continuidad del cuidado de pacientes que debutan su enfermedad con requerimientos de cirugías en contexto de un cuadro de abdomen agudo.

## Puntos clave. Mensajes de aprendizaje

- Es de relevancia conocer que la endometriosis intestinal es una de las localizaciones más frecuentes dentro de las manifestaciones extragenitales de esta enfermedad.
- Entender esta patología como una posibilidad diagnóstica a la hora de abordar los cuadros de dolor abdominal y/o suboclusivos en mujeres en edad fértil es fundamental para encarar opciones diagnósticas y terapéuticas poco frecuentes.
- La correlación entre los síntomas y la asociación con el ciclo menstrual no siempre es tan clara y es poco sensible como única estrategia para sospechar la enfermedad.
- Un diagnóstico temprano de esta entidad y su correspondiente tratamiento podría disminuir la necesidad de cirugías de urgencia en contextos desfavorables y la morbilidad que ello implica.

**Conflictos de interés.** Los investigadores de este trabajo declaran no presentar ningún tipo de conflicto de interés.

**Soporte financiero.** Los autores no recibieron soporte financiero alguno para la realización de este manuscrito.

**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:** Pérez T, Alsina Farreta R L, González M L y col. Endometriosis intestinal, una causa de suboclusión intestinal poco sospechada. Serie de casos. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(4):431-6. <https://doi.org/10.52787/RJPF3089>

#### Referencias

- Bong JW, Yu CS, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Park IJ, Lim SB, Kim JC. Intestinal endometriosis: Diagnostic ambiguities and surgical outcomes. *World J Clin Cases*. 2019;7(4):441-51.
- Nezhat C, Li A, Falik R, Copeland D, Razavi G, Shakib A, Mihaílde C, Bamford H, DiFrancesco L, Tazuke S, Ghanouni P, Rivas H, Nezhat A, Nezhat C, Nezhat F. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):549-62.
- Soliman AM, Surrey E, Bonafede M, Nelson JK, Castelli-Haley J. Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States. *Adv Ther*. 2018;35:408-23.
- Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:1-15.
- Ferrero S, Stabilini C, Barra F, Clarizia R, Roviglione G, Ceccaroni M. Bowel resection for intestinal endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;71:114-28.
- Bray-Beraldo F, Pereira AMG, Gazzo C, Santos MP, Lopes RGC. Surgical Treatment of Intestinal Endometriosis: Outcomes of Three Different Techniques. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(7):390-6.
- De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG*. 2011;118(3):285-91.
- Ruffo G, Crippa S, Sartori A, Partelli S, Minelli L, Falconi M. Management of rectosigmoid obstruction due to severe bowel endometriosis. *Updates Surg*. 2014;66: 59-64.
- Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;92:1825-33.
- Yin S, Lin Q, Xu F, Xu J, Zhang Y. Diagnosis of Deep Infiltrating Endometriosis Using Transvaginal Ultrasonography. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:567929
- Bazot M, Kermarrec E, Bendifallah S, Darai E. MRI of intestinal endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;71:51-63.
- Bazot M, Detchev R, Cortez A, Amouyal P, Uzan S, Darai E. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison. *Hum Reprod*. 2003;18:1686-92.
- Camran Nezhat , Anjie Li Rebecca Falik , Daniel Copeland. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;:549-62.
- Habib N, Centini G, Lazzeri L, et al. Bowel Endometriosis: Current Perspectives on Diagnosis and Treatment. *Int J Womens Health*. 2020;12:35-47.
- Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril*. 2015;104(4):771-92.



# Compromiso gastrointestinal inusual en paciente pediátrico con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Reporte de un caso

Gustavo Javier Tagliaferro  · Verónica Busoni  · María Cecilia Bertinotti  · Carmen De Cunto  · Marina Orsi 

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

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):437-440

Recibido: 13/04/2021 / Aceptado: 02/11/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/USCW3486>

## Resumen

Las vasculitis se caracterizan por presentar inflamación de la pared de los vasos sanguíneos; un grupo de estas enfermedades son las asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Suelen ocurrir en la edad adulta y son poco comunes en la infancia. La enfermedad generalmente afecta el pulmón, el riñón y la piel, siendo infrecuente el compromiso gastrointestinal. Aquí se describe el caso de un paciente pediátrico con hemorragia digestiva secundaria a una vasculitis ANCA positivo. La endoscopia mostró lesiones eritematosas en forma parcheada y hematoma de pared a nivel de colon. Reportamos una condición clínica bastante infrecuente que puede presentar complicaciones. Creemos adecuado sospecharla ante todo compromiso intestinal en el que no sea claro el proceso inflamatorio subyacente, más aún cuando involucra otros órganos.

**Palabras claves.** Vasculitis; ANCA-p; colitis; hematoma de colon.

## Unusual Gastrointestinal Involvement in a Pediatric Patient with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. A Case Report

### Summary

Vasculitis is characterized by presenting inflammation of the wall of blood vessels, one type of these diseases are those associated with anti-neutrophil cytoplasm antibodies. They usually occur in adulthood and are rare in childhood. The disease generally affects the lung, kidney, and skin, with gastrointestinal involvement being rare. Here we describe the case of a pediatric patient with gastrointestinal bleeding secondary to ANCA positive vasculitis. Endoscopy revealed patchy erythematous lesions and wall hematoma at the level of the colon. Although we report a fairly infrequent clinical condition, it is not without complications. We believe it is appropriate to suspect it, first of all, intestinal involvement where the underlying inflammatory process is not clear, even more so when it involves other organs.

**Keywords.** Vasculitis; p-ANCA; colitis; colon hematoma.

### Abreviaturas

EANCA: Anti-citoplasma de neutrófilo.

GI: Gastrointestinal.

GPA: Granulomatosis con poliangeítis.

**Correspondencia:** Gustavo Javier Tagliaferro  
Correo electrónico: [gustavo.tagliaferro@hospitalitaliano.org.ar](mailto:gustavo.tagliaferro@hospitalitaliano.org.ar)

MPA: *Poliangéttis microscópica*.

EGPA: *Granulomatosis eosinofílica con poliangéttis*.

ANCA-C: *Anticitoplasma de neutrófilo central*.

ANCA-P: *Anticitoplasma de neutrófilo periférico*.

PR3: *Proteinasa 3*.

MPO: *Mieloperoxidasa*.

IRA: *Insuficiencia renal aguda*.

RNM: *Resonancia magnética nuclear*.

HD: *Hemorragia digestiva*.

## Introducción

Las vasculitis sistémicas son un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar inflamación de la pared de los vasos sanguíneos. Esto determina una disminución del flujo sanguíneo, provocando isquemia y necrosis tisular, con posterior daño de órgano. Presentan una sintomatología variable y comúnmente se las puede clasificar, según el calibre del vaso comprometido, en grandes, medianas y pequeñas.<sup>1</sup> Dentro de las vasculitis de pequeños vasos se encuentran las asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Comprenden la granulomatosis con poliangéttis (GPA, Wegener's), la poliangéttis microscópica (MPA) y la granulomatosis eosinofílica con poliangéttis (EGPA, síndrome de Churg-Strauss). Es frecuente que el ANCA central (ANCA-C) reaccione contra proteinasa 3 (PR3) y que el ANCA periférico (ANCA-P) lo haga contra mieloperoxidasa (MPO). Caracterizadas como enfermedades sistémicas raras, suelen ocurrir en la edad adulta y son poco comunes en la infancia. Su patogenia no está del todo clara, se cree que los factores genéticos, ambientales y las anomalías en la respuesta inmune contribuyen a su desarrollo. En pediatría se reporta un mayor compromiso en niñas, y su inicio alcanza su punto máximo a principios de la segunda década.<sup>2</sup> La presentación típica es la afectación aislada de uno o dos órganos con síntomas constitucionales y el diagnóstico se basa a menudo en la histopatología. Los órganos comúnmente involucrados son el pulmón, el riñón y la piel, siendo infrecuente el compromiso gastrointestinal (GI). La prevalencia de este último en pediatría varía de 0 a 5% y los síntomas más comunes son la diarrea y el dolor abdominal.<sup>3,4</sup> Debe tenerse en cuenta que si el compromiso GI se presenta en forma aislada dificulta muchas veces la sospecha diagnóstica. Debido a que estos trastornos son muy agresivos, el tratamiento temprano es fundamental para evitar resultados fatales. A continuación, reportamos un compromiso intestinal inusual en un paciente pediátrico, secundario a una MPA (vasculitis ANCA-p).

## Caso clínico

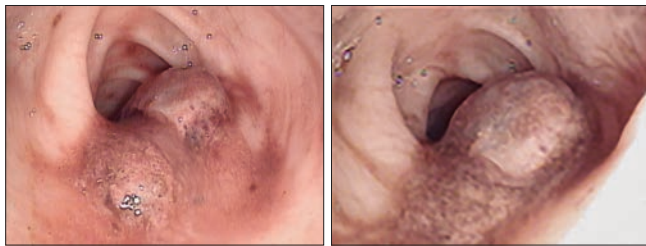
Paciente femenino de 8 años de edad, previamente sana, derivada a nuestra institución para estudio y tratamiento por cuadro de insuficiencia renal aguda (IRA) con hematuria, proteinuria y anticuerpos ANCA +. Como antecedente, seis meses previos a la consulta, presentó decaimiento, vómitos y disminución del ritmo diurético. Se realizan múltiples estudios, entre los que se destaca la presencia de anemia, hematuria, proteinuria y anticuerpos ANCA +, por lo que se deriva a un centro de mayor complejidad. Al ingreso se constata oligoanuria e hiperkalemia, por lo cual inicia hemodiálisis. Se realiza biopsia renal que informa glomeruloesclerosis (global y difusa), proliferación extracapilar y nefropatía intersticial aguda difusa. Inmunofluorescencia: pauci-inmune. De acuerdo con el informe histológico y las serologías, se confirma diagnóstico de MPA (vasculitis ANCA-p). Inicia tratamiento con tres pulsos de metilprednisolona, con posterior descenso de corticoides por vía oral, sumando además azatioprina y diálisis peritoneal. A las doce horas de su egreso, presenta un episodio de proctorragia abundante. Al examen físico se encuentra hemodinámicamente estable, con abdomen blando depresible e indoloro y cánula de diálisis peritoneal sin signos de flogosis. Región perianal sin lesiones. Dentro de los exámenes complementarios, se realiza ecografía de abdomen en la que se observa dilatación de asa colónica y escaso líquido libre en cavidad abdominal. Se efectúa hemograma con hemoglobina 8,5 g/dl y hematocrito 25%. La cánula de diálisis muestra líquido claro, sin evidencia de sangrado. Durante el transcurso de la internación se constata caída de cinco puntos del hematocrito, por lo que recibe transfusión de glóbulos rojos y se realiza endoscopia digestiva. Se constata nodularidad y disminución de pliegues en segunda porción duodenal. La videoendoscopia muestra a nivel del colon lesiones parcheadas de aspecto vasculítico y hematoma de pared a 55 cm del margen anal (Figuras 1 y 2).

Por sospecha de compromiso gastrointestinal secundario a vasculitis se realizan biopsias, que son enviadas a anatomía patológica. Estas se realizan en forma escalonada de los sectores evaluados, siendo dirigidas en presencia de lesiones sugestivas. El procedimiento es bien tolerado por la paciente y sin complicaciones. En una de las muestras de duodeno se reconoce congestión vascular con extravasación eritrocitaria focal y vasculitis focal de vasos capilares (Figura 3). La muestra colónica presenta histoarquitectura glandular conservada, hallándose un foco sospechoso de inflamación perivascular con eosinófilos. Ante el hallazgo de compromiso extrarrenal de vasculitis activa, se suspende azatioprina y se inicia ciclofosfamida. Evoluciona en forma favorable, con posterior egreso hospitalario, y continúa controles ambulatorios con reumatología, nefrología y gastroenterología en nuestra institución.

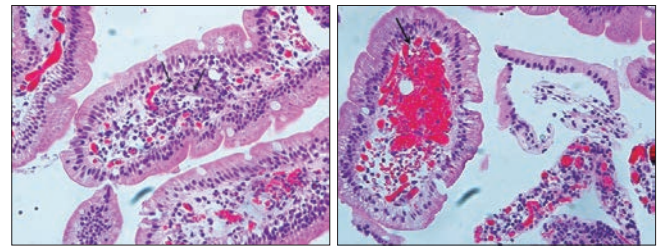
**Figura 1.** A) Duodeno nodular con pérdida de pliegues. B) Mucosa colónica con lesiones eritematosas de 3-5 milímetros. C) Lesión eritematosa de colon.



**Figura 2.** Colon sigmoideo; hematoma de pared que ocupa el 50% de la luz intestinal.



**Figura 3.** Anatomía patológica de duodeno, vasculitis focal en vasos capilares.



## Discusión

Existen numerosos reportes publicados en población adulta sobre el compromiso gastrointestinal de la vasculitis ANCA-p, pero hay muy pocos datos en población pediátrica. La presentación clínica varía desde dolor abdominal leve hasta complicaciones potencialmente mortales, como aquellas que comprometen el área mesentérica, siendo las más frecuentes la peritonitis, el infarto y la perforación intestinal.<sup>1,5</sup> El compromiso de otros órganos es un factor relevante al momento de considerar el diagnóstico. Frecuentemente, si su presentación es exclusivamente GI, puede imitar el debut de una enfermedad inflamatoria, tal como lo reportan De Carpi y col.<sup>6</sup> En su publicación se describe el caso de un adolescente que, luego de presentar dolor abdominal, elevación de reactantes de fase aguda e inflamación íleo-colónica en la endoscopia, fue diagnosticado en primera instancia con enfermedad de Crohn. Luego de agregarse una crisis convulsiva, hipertensión arterial y constatar lesiones isquémicas cerebrales en la RNM, el diagnóstico final fue de periarteritis nodosa. Por otro lado, la concomitancia o aparición posterior de síntomas que comprometen otros órganos pueden ayudar al diagnóstico diferencial, tal como sucedió con nuestra paciente. La presencia del compromiso renal nos proporcionó indicios sobre la presencia de vasculitis subyacente como causante de la hemorragia diges-

tiva (HD). La angiografía visceral selectiva parece jugar un papel relevante cuando existen dudas diagnósticas. Una revisión pediátrica realizada en dos centros de referencia de Londres observó que en diez pacientes con debut GI y posterior diagnóstico de vasculitis sistémica, la angiografía fue sugerente del trastorno en todos ellos.<sup>7</sup> El mapeo de otros territorios por angio RMN en el contexto de una vasculitis inusual en pediatría parece ser una herramienta valiosa. Debido a la escasa especificidad de los hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos, el diagnóstico definitivo de vasculitis GI es difícil de establecer. La presentación endoscópica más frecuente en este tipo de patologías son las lesiones de tipo ulcerosas, así como el eritema y hematoma de la mucosa.<sup>8</sup> Las biopsias endoscópicas, por su parte, parecen tener una baja sensibilidad para diagnosticar vasculitis, ya que la enfermedad es irregular, incluso cuando la apariencia endoscópica es sugestiva. En estos casos, la histología revela cambios inflamatorios crónicos en la mucosa, ocasionando, como ya se mencionó, interpretaciones erróneas.<sup>7</sup> El compromiso macroscópico y microscópico en nuestro caso presentado fue categórico, con lesiones endoscópicas de aspecto vasculítico y confirmación histopatológica. Cabe destacar, que cuando un proceso vasculítico involucra el intestino, los cambios son predominantemente submucosos y las biopsias realizadas suelen ser más superficiales. Una

revisión en pacientes adultos observó que durante los tres primeros meses de diagnosticada una vasculitis de pequeños y medianos vasos, la HD fue una presentación poco frecuente (20%), encontrándose signos histológicos de vasculitis solo en el 4,8% de los casos.<sup>1</sup> En nuestra paciente se realizaron un total de siete biopsias, de las cuales una de ellas fue categórica para compromiso vascular. Si bien se constató friabilidad de la mucosa al momento de la toma de muestra, no tuvimos complicaciones una vez finalizado el procedimiento.

## Conclusión

La vasculitis del tracto GI es una condición infrecuente, que puede presentarse en forma exclusiva a nivel vascular o comprometiendo a otros órganos. En nuestra paciente se diagnosticó luego de haberse generado un compromiso de órgano blanco, situación que nos proporcionó una rápida sospecha diagnóstica. Si bien las biopsias endoscópicas parecen tener una baja sensibilidad diagnóstica por el carácter superficial de la muestra, consideramos importante realizarlas en forma prudente y adecuada en todos los sectores sugestivos, ya que la información proporcionada es de suma relevancia. En conclusión, hemos presentado un compromiso de órgano poco frecuente en un paciente pediátrico con vasculitis ANCA-p. Creemos adecuado sospecharlo ante todo compromiso intestinal en el que no sea claro el proceso inflamatorio subyacente, más aún cuando compromete otros órganos. En esta instancia, la angiografía visceral selectiva puede ser de gran utilidad, ya que puede mostrar signos de afectación vascular. Como hemos comentado, estas patologías no están exentas de complicaciones, por lo que un reconocimiento temprano y un tratamiento oportuno son las claves para abordar estos pacientes.

**Agradecimientos.** Dra. Ferraris Verónica y Dra. Pineda Laura en su aporte a la recolección de datos.

Dra. De la Iglesia Paola en la descripción de la imagen anatomopatológica.

**Conflicto de intereses.** Ninguno a declarar.

**Consentimiento para la publicación.** Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o sus padres, 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 las instituciones a las que pertenecen.

## 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:** Tagliaferro G J, Busoni V, Bertinotti M C y col. Compromiso gastrointestinal inusual en paciente pediátrico con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Reporte de un caso. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(4):437-0. <https://doi.org/10.52787/USCW3486>

## Referencias

- Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine*. 2005;84: 115-28.
- Calatroni M, Oliva E, Gianfreda D, Gregorini G, Allinovi M, Ramirez GA, et al. ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances. *Ital J Pediatr*. 2017;43:46.
- DiMeo DE, Ferguson PJ, Bishop WP. An Unusual Intestinal Presentation of C-ANCA/PR-3 Positive Vasculitis in a Child. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005;368-70. doi:10.1097/01.mpg.0000155368.46841.21
- Özçelik G, Sönmez HE, Şahin S, Özağarı A, Bayram MT, Çiçek RY, et al. Clinical and histopathological prognostic factors affecting the renal outcomes in childhood ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:847-54.
- Kronzer VL, Larson DP, Crowson CS, Warrington KJ, Ytterberg SR, Makol A, et al. Occurrence and aetiology of gastrointestinal perforation in patients with vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 117:32-9.
- De Carpi JM, Castejón E, Masiques L, Vilar P, Antón J, Varea V. Gastrointestinal involvement in pediatric polyarteritis nodosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44: 274-8.
- Brogan PA, Malik M, Shah N, Kilday JP, Ramsay A, Shah V, et al. Systemic vasculitis: a cause of indeterminate intestinal inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:405-15.
- Hokama A, Kishimoto K, Ihama Y, Kobashigawa C, Nakamoto M, Hirata T, et al. Endoscopic and radiographic features of gastrointestinal involvement in vasculitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4:50-6.

# Criptococosis gástrica en un paciente con VIH/SIDA

Patricia Vega<sup>1</sup>  · Natalia Sol Tamashiro<sup>1</sup>  · Pedro Oscar Manzella<sup>1</sup>  · Germán Rojas<sup>1</sup>   
María Alejandra Avagnina<sup>1</sup>  · Ana Andrea Pisarevsky<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínicas.  
Hospital de Clínicas José de San Martín. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):441-445

Recibido: 10/08/2021 / Aceptado: 15/11/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/KKSX5531>

## Resumen

La criptococosis es la infección micótica sistémica más común en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El sistema nervioso central y el pulmón son los sitios principalmente comprometidos. La afectación gástrica es extremadamente infrecuente y hay muy pocos reportes en la literatura. Presentamos el caso de un paciente con historia de síntomas digestivos crónicos asociados a compromiso del estado general, en el cual se arribó al diagnóstico de criptococosis gástrica en el contexto de una criptococosis diseminada como manifestación inicial de VIH/SIDA.

**Palabras claves.** Criptococosis gástrica, VIH-SIDA.

## Gastric Cryptococcosis in a Patient With HIV/AIDS

### Summary

*Cryptococcosis is the most common systemic mycosis infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome*

(HIV/AIDS). The central nervous and pulmonary systems are the most frequent sites of infection. Gastrointestinal cryptococcosis is extremely rare with only a few case reports found in the literature. We present a patient whose initial manifestation of HIV/AIDS was a history of chronic digestive and constitutional symptoms with a final diagnosis of gastric cryptococcosis in the context of a disseminated cryptococcosis.

**Keywords.** Gastric cryptococcosis, HIV-AIDS.

## Introducción

La criptococosis es una infección fúngica invasiva de distribución global,<sup>1</sup> siendo la causa más frecuente de micosis sistémica en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Un 15% de la mortalidad de estos pacientes se atribuye a la meningitis por criptococo.<sup>2</sup> El sistema nervioso central y el pulmón son los sitios más comúnmente afectados.<sup>1,3</sup> La afectación de otros órganos como los ganglios linfáticos, hígado, bazo y ojos es mucho menos frecuente.<sup>4</sup>

El compromiso gástrico es extremadamente raro y existen pocos casos reportados en la literatura.<sup>3-10</sup>

Presentamos un paciente con diagnóstico de VIH/SIDA cuya manifestación inicial fueron síntomas digestivos causados por criptococosis gástrica.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 48 años, con antecedentes de hepatitis B curada, comenzó ocho meses antes del ingreso hospitalario con cuadro de dolor abdominal localizado en epigastrio, náuseas, vómitos y disfagia, que fue empeorando

**Correspondencia:** Vega Patricia  
Correo electrónico: [vegapato2013@gmail.com](mailto:vegapato2013@gmail.com)

progresivamente. En las últimas semanas se asociaron marcada astenia, adinamia y una pérdida de 20 kg de peso. Se realizó diagnóstico de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con recuento de linfocitos CD4+ de 14 células/ml, carga viral de 2.023.301 copias/ml y candidiasis orofaríngea. Comenzó tratamiento antirretroviral (TARV) y fluconazol en forma ambulatoria, que debieron ser suspendidos una semana más tarde por intolerancia digestiva, lo que motivó su internación.

A su ingreso se encontraba en mal estado general, adelgazado. Estaba normotenso, eupneico, afebril, saturando 97% al aire ambiente. Vigil, bradipsíquico, desorientado en tiempo, con leve rigidez de nuca. El abdomen era excavado, levemente doloroso a la palpación profunda en epigastrio, sin reacción peritoneal ni signos de defensa, con ruidos hidroaéreos presentes y tránsito conservado. No se palpaban visceromegalias. Presentaba múltiples adenopatías duro elásticas, móviles, indoloras, bilaterales en regiones cervical, submaxilar, preauricular, occipital, supraclavicular, axilar e inguinal. Placas blanquecinas en mucosa yugal y orofaríngea. Fondo de ojo con múltiples lesiones blanco amarillentas de bordes difusos subretinales en periferia y polo posterior.

Los análisis de laboratorio evidenciaron anemia (hemoglobina 11,2 g/dL), leucocitos de 6610 células/ $\mu$ l con linfopenia (870 linfocitos/ $\mu$ l) y eritrosedimentación elevada (75 mm/h), con función renal, medio interno y hepatograma normales.

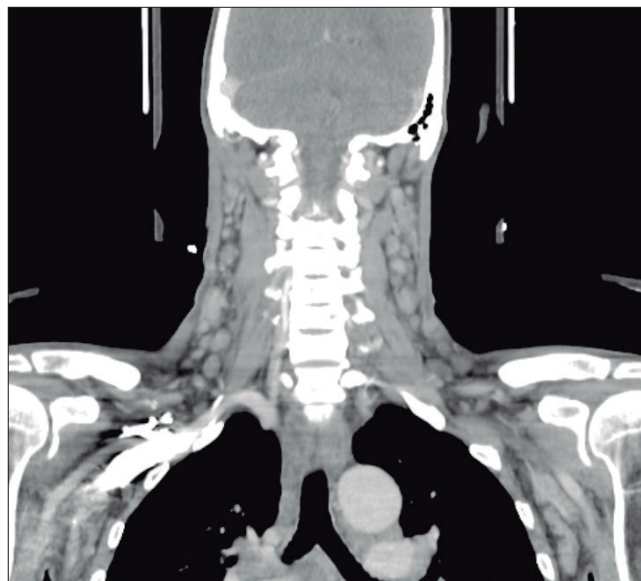
En una tomografía computarizada de cerebro, cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso se observaron múltiples ganglios en las mismas regiones que al examen físico y en mediastino e hilios pulmonares, con conglomerados, sin otros hallazgos relevantes. Figura 1 y Figura 2.

Debido a los síntomas neurológicos que presentaba el paciente y, en el contexto de su reciente diagnóstico de VIH, se realizó una punción lumbar. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró un aumento de la presión de apertura de 27 cmH<sub>2</sub>O, hipoglucoorraquia (39 mg/dl), 4 células/mm<sup>3</sup> (100% linfocitos) y tinta china positiva. La antigenorraquia para criptococo fue positiva (1/1000) y en los cultivos de sangre y LCR se obtuvo desarrollo de *Cryptococcus neoformans*.

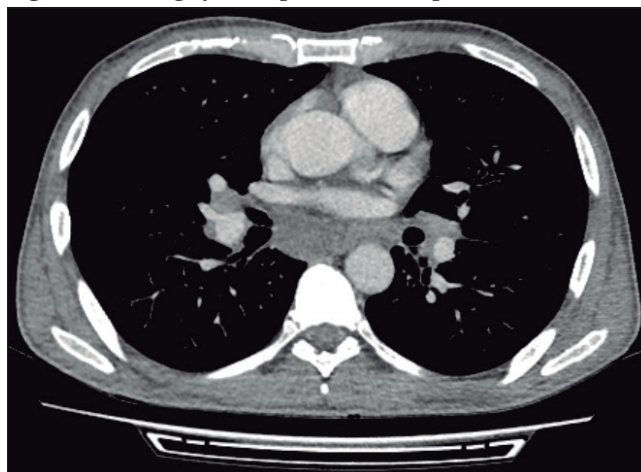
Dada la persistencia de la intolerancia digestiva y el deterioro del estado general del enfermo, se efectuó una esofagogastroduodenoscopia que mostró mucosa gástrica con patrón de mosaico y gastropatía no erosiva (Figura 3). Se tomaron muestras para biopsias que informaron una gastritis con cambios reactivos del epitelio foveolar, un leve infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear, y presencia de elementos micóticos

levaduriformes, encapsulados, de forma redondeada, de 3,5-8  $\mu$ m, con una gruesa cápsula que fue positiva con metenamina-plata, ácido periódico de Schiff (PAS) y mucicarmín. (Figura 4 y Figura 5).

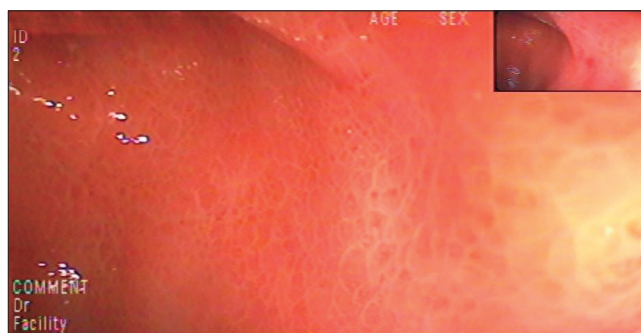
**Figura 1.** Tomografía computada. Adenopatías cervicales.



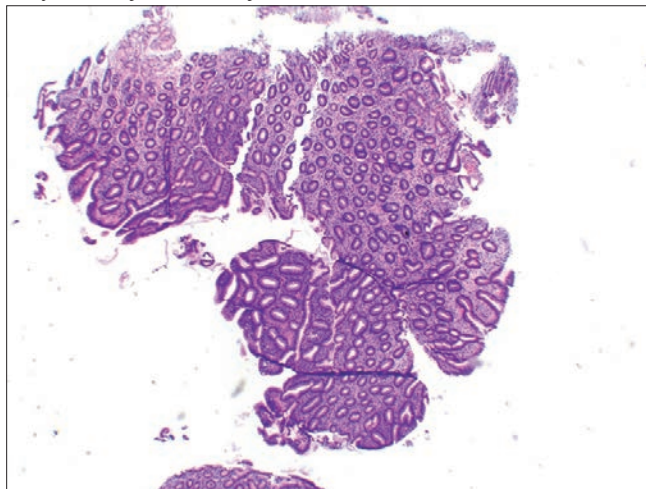
**Figura 2.** Tomografía computada. Adenopatías mediastinales.



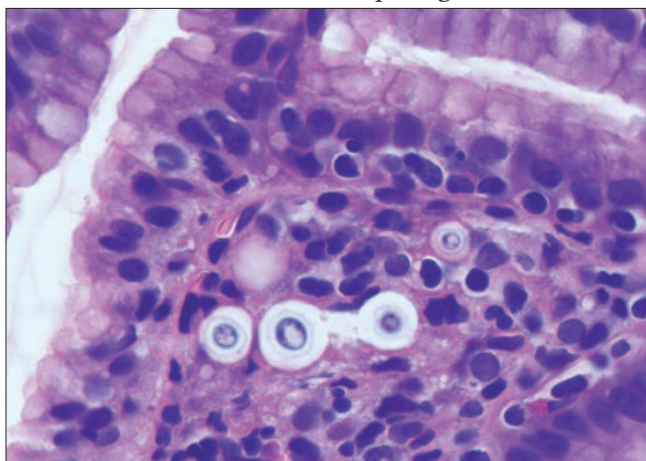
**Figura 3.** Mucosa gástrica con patrón en mosaico.



**Figura 4.** Estómago. Gastritis leve, con regeneración foveolar y leve infiltrado linfocitario en el corion. HE. 40 X.



**Figura 5.** Mucosa gástrica superficial con elementos micóticos redondeados rodeados de una cápsula gruesa. HE 1000X.

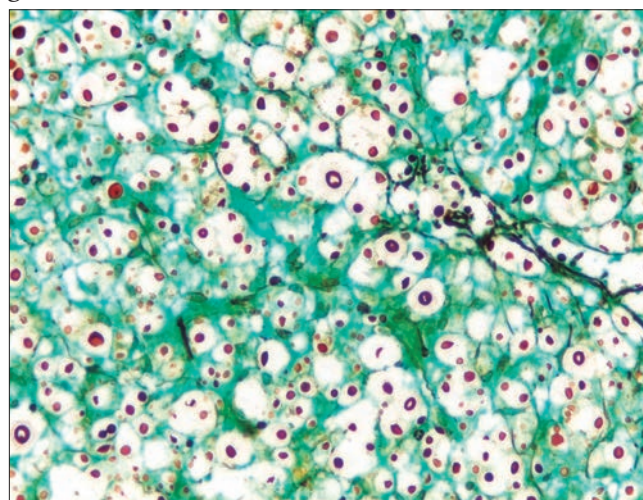


La evaluación oftalmológica reveló coroiditis multifocal compatible con lesiones por criptococo.

Se llevó a cabo la exéresis de un ganglio cervical con citometría de flujo, sin evidencia de proceso linfoproliferativo. Se obtuvo aislamiento de *Cryptococcus neoformans* en el cultivo y la anatomía patológica mostró una gran cantidad de elementos micóticos similares a los descritos en el estómago (Figura 6).

Comenzó tratamiento endovenoso con anfotericina B deoxicolato 50 mg/día y fluconazol 800 mg/día. Se hizo una punción lumbar de control al día 14, con persistencia de *Cryptococcus neoformans* en el cultivo, por lo que continuó con la misma terapéutica. A los 28 días se repitió cultivo de LCR, sin crecimiento micótico, lo que permitió rotar el tratamiento a fluconazol vía oral. Evolucionó con mejoría clínica franca de los síntomas gastrointestinales y neurológicos, por lo que fue dado de alta y continuó tratamiento en forma ambulatoria.

**Figura 6.** Ganglio linfático. Elementos micóticos de cápsula gruesa. Tinción de Grocott 400X.



## Discusión

La criptococosis es una micosis invasiva de distribución global con alta morbimortalidad.<sup>11</sup> La inmunidad mediada por células, en la que los linfocitos T CD4+ juegan un rol central, es la defensa natural contra este hongo.<sup>8</sup> Es por eso que las personas con VIH avanzado, trasplante de órgano sólido, tratamiento con glucocorticoides u otros inmunosupresores y enfermedades oncohematológicas constituyen poblaciones de riesgo para esta enfermedad.<sup>7,8,11</sup> Nuestro paciente presentaba VIH como factor de riesgo, si bien lo desconocía al momento de comenzar con los síntomas.

La criptococosis es la infección oportunista más frecuente en el VIH<sup>3,11</sup> y la primera causa de meningoencefalitis fúngica en el mundo, con una incidencia de 5300 casos por año en Latinoamérica<sup>12</sup> y una mortalidad de aproximadamente 20% a los tres meses, a pesar del tratamiento adecuado.<sup>11</sup>

El sistema nervioso central y el pulmón son los sitios más afectados,<sup>2,3,5,6</sup> siendo menos habituales el compromiso de la piel, el hígado, el bazo, los ganglios y los ojos.<sup>4</sup>

La localización gastrointestinal es extremadamente rara y hemos encontrado muy pocos casos en la literatura.<sup>3-10</sup>

Los pacientes con SIDA presentan síntomas gastrointestinales con mucha frecuencia.<sup>7</sup> Generalmente se manifiestan en forma crónica, produciendo disfagia, dolor abdominal, diarrea e ictericia.<sup>6</sup> Este cuadro clínico puede ser causado por un amplio espectro de patógenos oportunistas, que incluyen virus, bacterias, parásitos y hongos, principalmente cuando el recuento de CD4+ es menor a 200 células/mm<sup>3</sup>.<sup>6</sup>

El citomegalovirus es el virus más comúnmente invo-

lucrado en el compromiso gastrointestinal, y mayormente afecta el colon y, en menor medida, el esófago. Puede generar diarrea, sangrado y hasta se han descrito cuadros de perforación.<sup>6-8</sup>

De las infecciones fúngicas, la candidiasis es la más frecuente y compromete usualmente las regiones oral y esofágica. Asimismo, se ha documentado el compromiso colónico por histoplasma, que causa mayormente diarrea.<sup>6</sup>

Las coinfecciones por micobacterias también son comunes en este grupo de pacientes, principalmente por *Mycobacterium tuberculosis* (40%). Causan diarrea y dolor abdominal y afectan preferentemente la región ileocecal.<sup>6,8</sup>

En los pacientes con VIH, sobre todo en aquellos con un recuento de linfocitos CD4+ menor a 200 células/ml, no es infrecuente encontrar una coinfección con más de un patógeno oportunista involucrado en el cuadro clínico, por lo cual es de suma importancia llevar a cabo una búsqueda minuciosa de los microorganismos y, de ser necesario, realizar una toma de biopsia de los sitios afectados que nos permita dirigir el tratamiento.

Con respecto a la criptococosis gastrointestinal, según los casos reportados en la literatura, los síntomas más frecuentemente asociados fueron el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos, seguidos de diarrea, un caso de melena y uno de abdomen agudo por perforación del yeyuno.<sup>3-10</sup> Como puede verse, las manifestaciones más usuales son completamente inespecíficas y pueden ser explicadas por diversas causas, desde infecciones por otros patógenos oportunistas hasta efectos adversos medicamentosos, entre otras.

En el caso de nuestro paciente las manifestaciones clínicas fueron similares a las publicadas en la literatura y, en un principio, se atribuyeron a candidiasis esofágica debido a que presentaba muguet. La persistencia de los síntomas llevó a la realización de un estudio endoscópico en el que se tomaron biopsias que permitieron finalmente arribar al diagnóstico de criptococosis gástrica.

Las imágenes endoscópicas descritas en los casos publicados son variadas, como nódulos, pólipos inflamatorios, placas blanquecinas y úlceras,<sup>3-10</sup> no existiendo ninguna lesión macroscópica característica de criptococosis. En nuestro caso el hallazgo endoscópico fue el de mucosa gástrica con patrón de mosaico y gastropatía no erosiva. Queremos destacar la importancia de las biopsias endoscópicas en el contexto de los pacientes con VIH/SIDA, a pesar de los hallazgos no característicos, dado que en muchos casos es la única forma de arribar al diagnóstico.

Desde el punto de vista histológico, pueden observarse granulomas bien formados, con diferentes proporciones

de necrosis y fibrosis, donde los organismos se encuentran dentro de los fagocitos, o la presencia de organismos extracelulares, con escasa reacción inflamatoria y borramiento de la arquitectura normal.<sup>2</sup>

Las levaduras de criptococo son encapsuladas, de forma esférica u ovalada y miden entre 5 y 10 micrones de diámetro. Al igual que otros hongos, se tiñe con técnicas de metenamina plata (Grocott), ácido periódico de Schiff y mucicarmín, siendo el único patógeno fúngico humano con una pared de polisacáridos que se tiñe con cualquiera de las técnicas para mucina. Los diagnósticos diferenciales histológicos a considerar son la *Candida glabrata* y el histoplasma, sobre todo cuando el criptococo ha perdido su cápsula o esta no es muy prominente.<sup>2, 13</sup>

El diagnóstico de criptococosis gastrointestinal puede ser dificultoso dado que tanto los síntomas como los hallazgos endoscópicos son inespecíficos, sumado a la baja sospecha clínica y a la falta de reconocimiento de las levaduras y la escasez de microorganismos en las muestras histológicas.<sup>7,8</sup>

Aunque no existe un tratamiento específico para la criptococosis gastrointestinal, las guías de la IDSA (Infectious Disease Society of America) recomiendan el mismo que para la meningoencefalitis. Se inicia una terapia de inducción y consolidación con anfotericina B deoxicolato más flucitosina por dos semanas y luego fluconazol al menos por ocho semanas. Se continúa con mantenimiento con fluconazol a mitad de la dosis hasta que los CD4 superen las 100 células/ml.<sup>11</sup>

Nuestro paciente tenía una criptococosis diseminada, con compromiso meníngeo, ganglionar, ocular y gástrico, por lo que se inició tratamiento antifúngico endovenoso. Debido a la falta de disponibilidad de flucitosina en nuestro país, se utilizó un régimen alternativo con anfotericina deoxicolato más fluconazol.<sup>11</sup>

La evolución y respuesta al tratamiento fueron supeeditados al compromiso meníngeo, dado que es el más grave y el de mayor morbimortalidad; es por esto que, además de la mejoría clínica, fue necesaria la realización de punciones lumbares periódicas hasta la negativización del cultivo del LCR para poder suspender anfotericina y continuar con fluconazol vía oral. Recién entonces pudimos otorgarle el egreso hospitalario al paciente para que continuara el tratamiento en forma ambulatoria.

Como conclusión, comunicamos el caso de un paciente que se presentó con síntomas digestivos crónicos acompañado de síndrome constitucional, al cual se le estableció el diagnóstico de VIH/SIDA y de criptococosis diseminada. Nos parece importante resaltar la afectación de sitios muy poco frecuentes, como el ganglionar, el ocular y el gástrico, que tuvo nuestro paciente. El compromi-



so gástrico por criptococo constituye especialmente una rareza con escasos reportes publicados en la literatura.

### Puntos claves. Mensajes de aprendizaje

- Los síntomas gastrointestinales son muy frecuentes en los pacientes con VIH/SIDA y pueden obedecer a múltiples causas, dentro de las cuales se encuentran las infecciones oportunistas. Es necesario llevar a cabo una búsqueda exhaustiva de estas infecciones a fin de poder realizar un tratamiento adecuado.

- La criptococosis gástrica es una entidad poco descrita en la literatura, que debe ser tenida en cuenta entre los diagnósticos diferenciales.

**Conflicto de intereses.** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés con respecto a la autoría y publicación de este artículo.

**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:** Vega P, Tamashiro N S, Manze-lla P O y col. Criptococosis gástrica en un paciente con VIH/SIDA. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(4):441-5. <https://doi.org/10.52787/KKSX5531>

### Referencias

1. May RC, Stone NR, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. Nat Rev Microbiol. 2016;14(2):106-17.
2. Guarner J. Human immunodeficiency virus and fungal infections. Semin Diagn Pathol. 2017; 34(4):325-31.
3. Liu Y, Patel AA, Shaw JC, Fillman EP, Lamb PB. Gastrointestinal Cryptococcus in an AIDS Patient Presenting with Melena. Gastroenterology Res. 2013;6(1):26-8.
4. Roig-Rico P, Delgado-Sánchez E, Marín-Tordera D, Chulia-Gómez MT, Mayol-Belda MJ, Martínez-Egea A. Criptococosis gástrica en paciente VIH. Rev Méd Chile. 2014;142:932-3.
5. Girardin M, Greloz V, Hadengue A. Cryptococcal gastroenteritis: a rare location of the disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(3):e28-9.
6. Saha S, Agarwal N, Srivastava A, Kumar A. Perforation peritonitis due to gastrointestinal cryptococcosis as an initial presentation in an AIDS patient. Singapore Med J. 2008;49(11):e305-7.
7. Sundar R, Rao L, Vasudevan G, Gowda PB, Radhakrishna RN. Gastric cryptococcal infection as an initial presentation of AIDS: a rare case report. Asian Pac J Trop Med. 2011;4(1):79-80.
8. Albis CH, Vargas R, Concha A, Atenea Costa V. Esophageal Gastrointestinal Cryptococcosis: A Case Report. Rev Col Gastroenterol. 2014;29(3):288-93.
9. Eyer-Silva WA, Oliveira TC, Carvalho RS, Carvalho-Rangel I, Basílio-de-Oliveira RP, Araujo LF, Silva GARD, Neves-Motta R. Gastric cryptococcosis: an unusual presentation of a common opportunistic disorder. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2019;61:e10.
10. Chalasani N, Wilcox CM, Hunter HT, Schwartz DA. Endoscopic features of gastroenteric cryptococcosis in AIDS. Gastrointest Endosc. 1997;45(3):315-7.
11. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2010;50(3):291-322.
12. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozí MT, Castañeda E; Latin American Cryptococcal Study Group. The status of cryptococcosis in Latin America. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018;113(7):e170554.
13. Srikanta D, Santiago-Tirado FH, Doering TL. Cryptococcus neoformans: historical curiosity to modern pathogen. Yeast. 2014;31(2):47-60.

# Rectal Ameboma and Liver Abscesses: A Colorectal Cancer Simulator

Lina Paola Tovar<sup>1</sup>  · Jean Paul Gómez<sup>2</sup>  · Adriana Margarita Trejos<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad de Antioquia.

<sup>3</sup> Universidad Pontificia Bolivariana.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):446-449

Received: 01/09/2021 / Accepted: 15/11/2021 / Published online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/XEYK2378>

## Summary

*Entamoeba histolytica* infection is common in developing countries such as Colombia. Its clinical presentation is variable and not very specific. Within this variety, ameboma is an rare manifestation characterized by tumor growth secondary to the formation of granulation tissue in the colonic walls. This growth can be indistinguishable from a neoplasm, so a high index of clinical and endoscopic suspicion must be present to make an adequate diagnostic and therapeutic approach. We present the case of a patient with amebiasis, whose symptoms and imaging presentation were mistaken for colon carcinoma with liver metastases.

**Keywords.** *Entamoeba histolytica*, ameboma, amebic liver abscess, colorectal carcinoma.

## Ameboma rectal y abscesos hepáticos: un simulador de cáncer colorrectal

### Resumen

*La infección por Entamoeba histolytica es común en países en desarrollo como Colombia. Su presentación clínica es variable y poco específica. Dentro de esta variedad, el ameboma*

*es una manifestación infrecuente, y se caracteriza por un crecimiento tumoral secundario a la formación de tejido de granulación en las paredes colónicas. Ese crecimiento puede ser indistinguible de una neoplasia, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha clínica y endoscópica para realizar el abordaje diagnóstico y terapéutico adecuado. Presentamos el caso de un paciente con amebiasis, cuyos síntomas y presentación imagenológica fueron confundidos con un carcinoma de colon con metástasis hepáticas.*

**Palabras claves.** *Entamoeba histolytica*, ameboma, absceso hepático amebiano, carcinoma colorrectal.

## Introduction

Amebiasis, caused by *Entamoeba histolytica*, is one of the most frequent parasitosis diseases, with an estimated 34 to 50 million symptomatic cases and 100,000 deaths per year worldwide, and the highest burden of morbidity and mortality in Central and South America, Africa and India.<sup>1</sup> It is an endemic condition in countries with poor sanitation services. However, only 10% of the infected population will develop symptoms.<sup>1</sup>

Clinical presentation is variable, ranging from diarrhea with or without dysentery to infrequent complications such as toxic megacolon or perianal ulceration.<sup>2</sup> Extraintestinal manifestations can occur, the most frequent of which is liver abscess, typically described as single and localized in the right lobe in 80% of cases.<sup>2</sup> It is estimated that only 1.5% of patients will manifest an ameboma, a chronic complication characterized by a concentric colonic mass that can obstruct the lumen and generate obstructive symptoms.<sup>3</sup>

The coexistence of ameboma and liver abscesses is uncommon<sup>3</sup>, hence the macroscopic and imaging ap-

**Correspondence:** Lina Paola Tovar  
Email: [linaptovar@hotmail.com](mailto:linaptovar@hotmail.com)

pearance of these lesions can be confused with metastatic colon carcinoma.

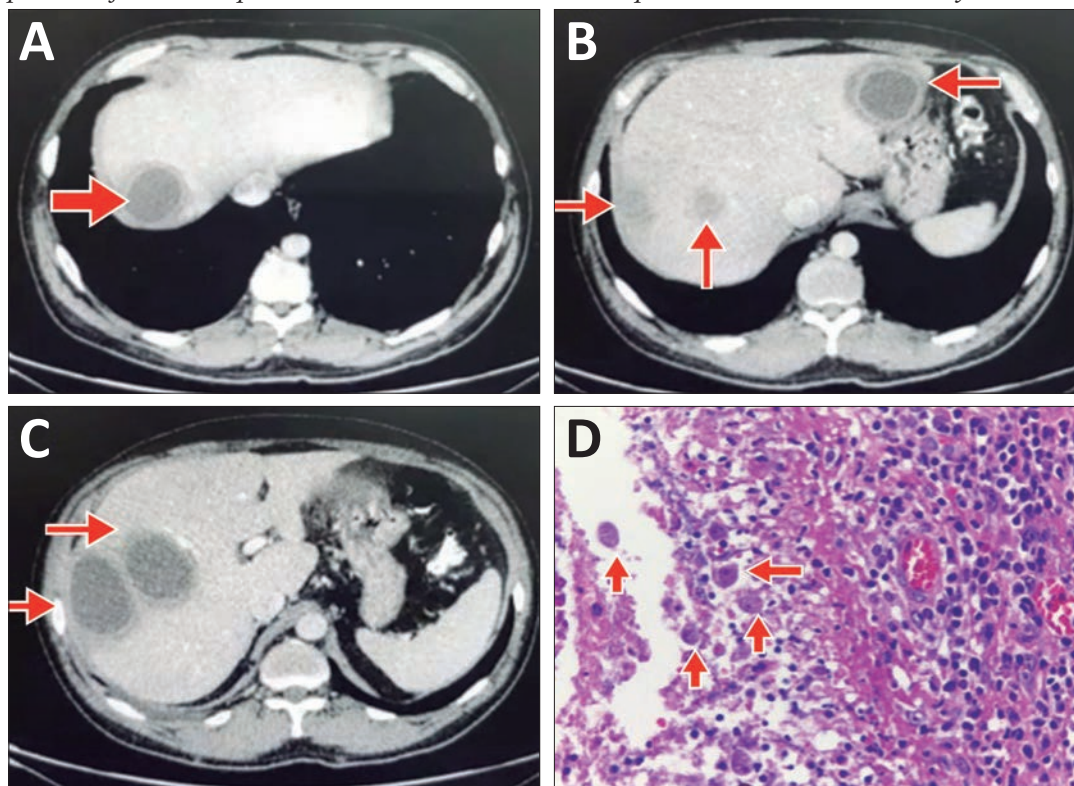
### Case Report

A 44-year-old man, with a history of heavy smoking and unexplained weight loss of 10 kg in the last month, consulted for a one-day clinical picture of generalized abdominal pain and nausea. Laboratory studies reported leukocytosis ( $12,000 \text{ cell/mm}^3$ ) with neutrophilia (60%) and eosinophilia (6%), normal liver and kidney function, and negative HIV serology. An initial abdominal ultrasound showed multiple liver lesions with cystic and solid content, the largest ( $34 \times 32 \text{ mm}$ ) located in the segment VII of the right hepatic lobe. Subsequently, a contrasted abdominal CT scan was performed (Figure 1 A, B, C), which confirmed four hypodense liver lesions of low attenuation and slight enhancement, ranging between 5.3 cm and 6.1 cm in diameter, with irregular thickening of the rectum with an approximate extension of 6 cm (Figure 2). Total colonoscopy confirmed the presence of an ulcerated lesion with fibrin and granulation tissue, of approximately 5 cm x 2 cm, occupying 30% of the cir-

cumference of the rectum, from which the respective biopsies were taken. The patient was evaluated by oncology and general surgery, who considered a high probability of metastatic carcinoma of the rectum, metastatic to the liver. The initiation of chemotherapy was planned.

Prior to chemotherapy, a histopathology report of the rectal mucosa was received, with a description of severe chronic active ulcerative inflammation associated with ameba trophozoites (Figure 1D). With the diagnosis of rectal ameboma and liver abscesses, treatment was started with 500 mg of intravenous metronidazole every eight hours for 14 days and teclozan 500 mg orally every 12 hours for five days, in addition to percutaneous drainage of liver lesions, from which approximately 50 cc of purulent material was obtained. Microbiological studies of the purulent material corresponding to direct stains (microscopic search for amebiasis, gram, Ziehl Neelsen, KOH), polymerase chain reaction for tuberculosis, cultures for aerobes, mycobacteria and fungi were negative. The patient was discharged, after five days of hospitalization, with a complete improvement of symptoms and liver lesions on ultrasound control.

**Figure 1.** Computed tomography (CT) with abdominal contrast and tissue biopsy of the colonic mass. Low attenuation lesions (red arrows) and peripheral enhancement with contrast located in the right hepatic lobe (A and C) (segments, V, VI, VII, mean diameter 53 mm) and left hepatic lobe (B) (between segment II and II of 61 mm in diameter). Periodic Acid-Schiff (PAS) staining demonstrates the presence of abundant protozoal structures (red arrows), compatible with *Entamoeba histolytica* (D).



**Figure 2.** Computed tomography (CT) with abdominal contrast. Irregular thickening of the lower and middle rectum, extension of approximately 6 cm with dominant irregularity of 2 cm in the internal wall. Increased attenuation and nodularity of perirectal fat.



## Discussion

Amebiasis is an important parasitic disease worldwide, especially in tropical regions. Although it predominantly affects the colon, the liver is the most frequent extraintestinal involved location.<sup>4</sup> Unusually, patients with chronic or partially treated infection develop exophytic inflammatory masses known as amebomas.<sup>5</sup> These tumors predominate in men between 20 and 60 years of age and their most frequent anatomical involvement is rectosigmoid, as in our patient. Symptoms are nonspecific, including abdominal pain, diarrhea and constipation, as well as weight loss and fever. Its most common differential diagnosis is colorectal carcinoma, but it can also be confused with diverticular disease and Crohn's disease.<sup>6</sup>

Conventional diagnostic methods for amebiasis, such as stool microscopy, can help if trophozoites or cysts are seen; however, their sensitivity is low, being 60% at best for amebic colitis. Performing colonoscopy plus a biopsy of the visualized lesions, together with a high suspicion on the part of the endoscopist, can facilitate the diagnosis and identification of amebomas, using Periodic Acid-Schiff (PAS) stains.<sup>4,7</sup>

The main treatment for both colitis and amebic liver abscess are nitroimidazoles, with metronidazole being the most widely used. Since parasites can persist in the intestinal lumen in up to 40% of patients treated with tissue agents, treatment with nitroimidazoles must be accompanied by luminal agents, such as teclozan.<sup>4</sup>

Percutaneous drainage of abscesses is occasionally necessary in patients with poor response to initial medical treatment or in those at risk of rupture, for example, a diameter greater than 5 cm or located in the left lobe.

In the case of the reported patient, it was decided to perform drainage early, both due to size and location.

Ameboma in association with liver abscesses is a rare condition. Among the reported cases,<sup>3,5,6,8,9</sup> the elements common to ours were the predominant presentation in middle-aged men (between 40 and 60 years) who consulted due to acute symptoms of abdominal pain, fever, and changes in bowel habits (diarrhea or constipation).

Perhaps the most important point to note is that in all the above cases the diagnosis was made postoperatively, with a histological study of the samples taken in surgery. This finding is due to an urgent surgical indication for intestinal obstruction<sup>3,5,9</sup> or to a management consistent with a high suspicion of malignancy despite negative biopsies at colonoscopy.<sup>6</sup>

It should also be taken into account that, in the previously reported cases,<sup>5,6,8</sup> the size of the liver lesions was smaller and none required drainage; additionally, imaging controls, performed between four to eight weeks after receiving antiparasitic treatment, showed that the liver lesions had been completely resolved.

## Conclusion

In conclusion, we consider that amebiasis, as a frequent entity, especially in developing countries, should be included in the differential diagnoses of acute abdomen with colon mass. A high index of suspicion is required in the diagnostic process of these patients to avoid unnecessary treatments and surgery.

## Key Points

Amebiasis is a frequent entity, especially in developing countries

The unusual presentation, called ameboma, should be included in the differential diagnoses of acute abdomen with colon mass.

A high index of suspicion is required in the diagnostic process of these patients to avoid unnecessary treatments and surgeries.

**Conflict of interest.** None of the authors has a conflict of interest related to the manuscript.

**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, figures 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:** Tovar P L, Gomez J P, Trejos A M. Rectal Ameboma and Liver Abscesses: A Colorectal Cancer Simulator. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(4):446-9. <https://doi.org/10.52787/XEYK2378>

### References

1. Bercu TE, Petri WA, Behm BW. Amebic colitis: New insights into pathogenesis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(5):429–33.
2. Haque R, Huston C. Amebiasis: Review Article. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1565–73.
3. Li Peng T, Kee KF, Lim Yal. A colonic amoebic abscess mimicking colonic carcinoma. *Med J Malaysia*. 2018;73(5):334–5.
4. Petri WA, Haque R. Entamoeba Species, Including Amebic Colitis and Liver Abscess [Internet]. Ninth Edit. Vol. 2, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Inc.; 2020. 3047-058.e1 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48255-4.00272-1>
5. Moorchung N, Singh V, Srinivas V, Jaiswal S, Singh G. Caecal amoebic colitis mimicking obstructing right sided colonic carcinoma with liver metastases: A rare case. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(2):440–2.
6. Fernandes H, D'Souza CR, Swethadri GK NC. Ameboma of the colon with amoebic liver abscess mimicking metastatic colon cancer. *J Pathol Microbiol*. 2009;52(2):228-230.
7. Abe T, Kawai N, Yasumaru M, Mizutani M, Akamatsu H, Fujita S, *et al.* Ameboma mimicking colon cancer. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2009;69(3 SUPPL.):757–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2008.12.065>
8. Ng DCK, Kwok SY, Cheng Y, Chung CC, Li MKW. Colonic amoebic abscess mimicking carcinoma of the colon. *Hong Kong Med J*. 2006;12(1):71–3.
9. Radovanovic ZL, Katic V V., Nagorni A V., Zivkovic V V., Stan-kovic TD, Trenkic MS. Clinical diagnostic problems associated with cecal ameboma. Case report and review of the literature. *Pathol Res Pract*. 2007;203(11):823–5.

# Perforación intestinal por paracoccidioidomicosis: una causa poco frecuente. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Maximiliano Federico García  · Jorge Alberto Obeid  · Oscar Dalzio Brosutti  · Mauricio Alejandro Minetti  · Emilio Martín García Calcaterra  · María Soledad Cian 

Hospital J. B. Iturraspe. Santa Fe, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):450-456

Recibido: 28/09/2021 / Aceptado: 27/11/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/LLUU2958>

## Resumen

**Introducción.** La paracoccidioidomicosis es una micosis producida por hongos del género *Paracoccidioides*. Tiene una prevalencia muy baja; el 70% de los casos afectados son trabajadores rurales y la relación varón:mujer es 9:1. El área endémica de la Argentina comprende las provincias del noreste, donde se registra el 85% de los casos. Afecta principalmente a los pulmones y, a menudo, en enfermedades diseminadas, también compromete otros órganos. La enfermedad gastrointestinal tiene una prevalencia del 10-30%.

**Objetivos.** Nuestro objetivo es presentar una causa rara de abdomen agudo perforativo en un paciente con paracoccidioidomicosis y realizar una revisión bibliográfica. **Caso clínico.** Se presenta un paciente masculino de 58 años, oriundo del norte de la provincia de Santa Fe, trabajador rural, que ingresa por dolor abdominal de 24 horas de evolución. Presenta antecedentes de endoscopia digestiva alta por hemo-

rragia digestiva secundaria a úlcera péptica, hace siete años, y apendicectomía videolaparoscópica en nuestro nosocomio, hace dos años. Luego de 24 horas de internación, aumentó el dolor abdominal y presentó episodios febriles. Se realizó una tomografía computada en la que se constató una importante cantidad de líquido libre en cavidad abdominal. Se llevó a cabo una laparotomía exploradora con hemicolectomía derecha más ileostomía terminal con fistula mucosa colónica, por perforación de íleon distal adyacente a la válvula ileocecal. Cursó un postoperatorio sin complicaciones. **Conclusión.** La anatomía patológica de la pieza quirúrgica informó hallazgos compatibles con *Paracoccidioides brasiliensis*, por lo que se decidió rever la anatomía patológica de la apendicectomía, en la cual se observó micosis profunda (vinculable con paracoccidioidomicosis). Se indicó tratamiento con itraconazol durante catorce meses, al que presentó buena tolerancia y adherencia. Una vez completada la terapéutica antimicótica, se realizó la reconstrucción del tránsito intestinal, mediante una ileo-transverso anastomosis, sin complicaciones inmediatas ni alejadas.

**Palabras claves.** Paracoccidioidomicosis, abdomen agudo, causa rara, micosis profunda, perforación intestinal.

## Intestinal Perforation due to Paracoccidioidomycosis: An Uncommon Cause. A Case Report and Review of the Literature

### Summary

**Introduction.** Paracoccidioidomycosis is a mycosis caused by fungi of the genus *Paracoccidioides*. It has a

**Correspondencia:** Maximiliano Federico García  
Correo electrónico: maximilianofgarcia94@gmail.com

very low prevalence; 70% of the affected cases are rural workers and the male:female ratio is 9:1. The endemic area of Argentina comprises the northwestern provinces, where 85% of the cases are registered. It mainly affects the lungs and often, in disseminated diseases, also involves other organs. Gastrointestinal disease has a prevalence of 10-30%. **Objective.** Our objective is to prevent a rare cause of acute perforative abdomen in a patient with paracoccidioidomycosis and to perform a literature review. **Clinical case.** We present a 58-year-old male patient, from the north of the province of Santa Fe. He is a rural worker, who was admitted to our service for abdominal pain of 24 hours of evolution. He has a history of upper gastrointestinal endoscopy for gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer seven years ago and videolaparoscopic appendectomy in our hospital two years ago. After 24 hours of hospitalization, abdominal pain increased and he presented feverish episodes. A Computed Tomography was performed where a significant amount of free fluid was found in the abdominal cavity. An exploratory laparotomy was performed with right hemicolectomy plus terminal ileostomy with colonic mucous fistula, due to perforation of the distal ileum adjacent to the ileocecal valve. **Conclusion.** He completed postoperative period without complications. The pathological anatomy of the surgical piece reported findings compatible with *Paracoccidioides Brasiliensis*. It was decided to examine the pathologic anatomy of the appendectomy, in which deep mycosis showed deep mycosis (linked to paracoccidioidomycosis). Treatment with Itraconazole was indicated for 14 months, showing good tolerance and adherence to it. Once the antifungal therapy was completed, the intestinal transit was reconstructed through an ileo-transverse anastomosis without immediate or distant complications.

**Keywords.** Paracoccidioidomycosis, acute abdomen, rare cause, deep mycosis, intestinal perforation.

### Abreviaturas

PCM: Paracoccidioidomycosis.

VEDA: Videoendoscopia digestiva alta.

HDA: Hemorragia digestiva alta.

VLP: Apendicetomía videolaparoscópica.

TC: Tomografía computada.

POP: Postoperatorio.

A-P: Anatomía patológica.

### Introducción

La paracoccidioidomycosis (PCM) es una micosis producida por hongos del género *Paracoccidioides*. Es considerada una enfermedad endémica en América Latina, con mayor prevalencia en Brasil.<sup>1</sup> El área endémica de la Argentina comprende las provincias del noreste, donde se registra el 85% de los casos.<sup>2</sup> Tiene una prevalencia muy baja, 0,2/100.000 habitantes, destacando que el 70% de los casos afectados son trabajadores rurales y que la relación varón:mujer es de 9:1.<sup>3</sup> Afecta principalmente a los pulmones y, a menudo, también compromete otros órganos (piel y mucosas, ganglios linfáticos, cerebro, huesos, glándulas suprarrenales y tracto gastrointestinal). La enfermedad gastrointestinal puede manifestarse como parte de la diseminación progresiva de la infección o como resultado de complicaciones locales debidas al proceso de cicatrización (estenosis intestinal). Su prevalencia varía del 10 al 30% en diferentes estudios de autopsias.<sup>4-5</sup>

El objetivo del trabajo es presentar un caso de abdomen agudo perforativo en un paciente con PCM y realizar una revisión bibliográfica.

### Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 58 años, oriundo del norte de la provincia de Santa Fe, trabajador rural, que ingresó a nuestro servicio por cuadro de dolor abdominal de 24 horas de evolución, localizado en Epigastrio, con irradiación a dorso, de intensidad moderada, de tipo continuo. Presentó como antecedentes de jerarquía una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) por hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a úlcera péptica, hace siete años, y apendicetomía videolaparoscópica (VLP) en nuestro nosocomio, hace dos años.

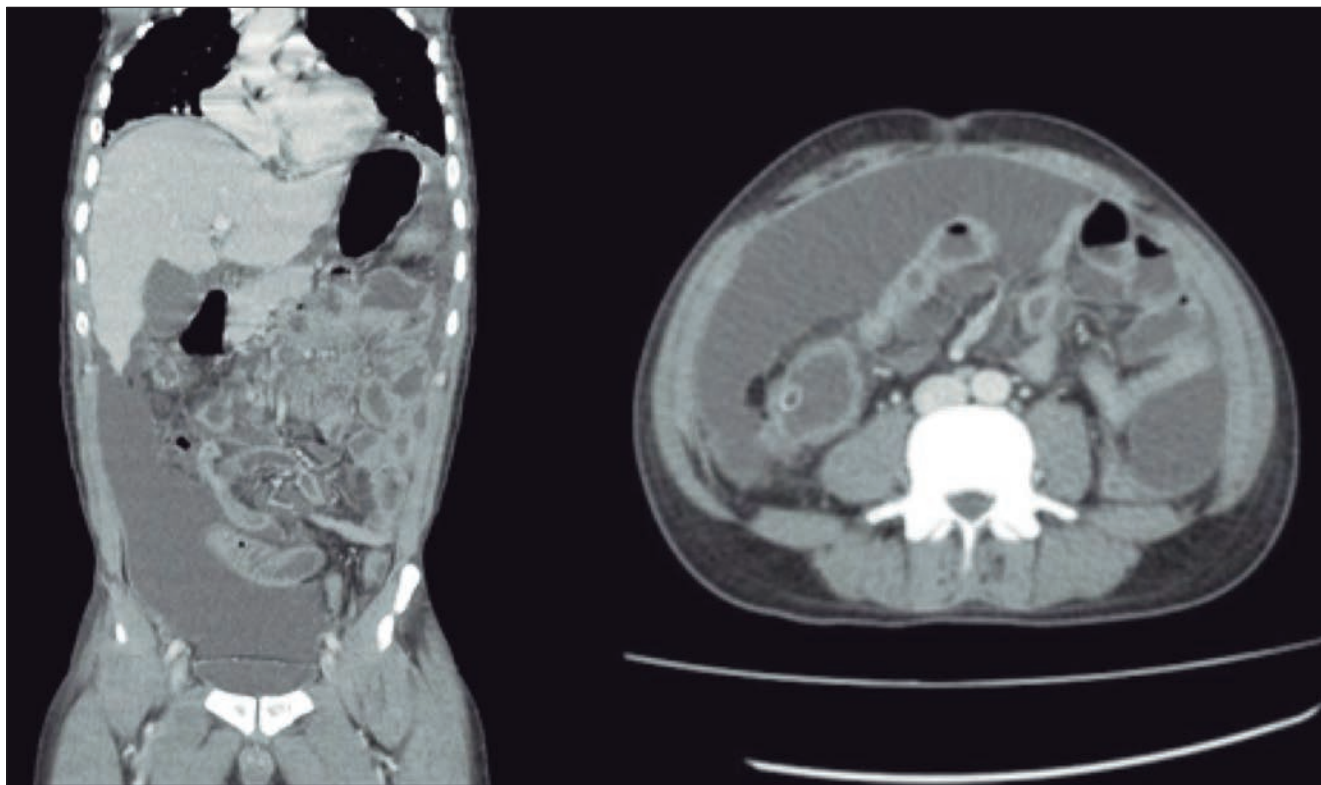
Al examen físico, se encontraba hemodinámicamente estable, afebril, lúcido y orientado en tiempo y espacio. Abdomen doloroso a predominio de hemiabdomen superior, a la palpación profunda con signos de irritación peritoneal. El resto del examen físico no presentó particularidades.

En el laboratorio, se encontró glóbulos blancos de 10.000/mm<sup>3</sup> con neutrofilia, leve alteración de la función renal (creatinina 1,31 mg/dL) e hiperamilasemia de 631 UI/m (sospecha diagnóstica de pancreatitis aguda), hepatograma dentro de los límites normales y test de VIH negativo. La ecografía abdominal informó vesícula de paredes engrosadas con barro biliar y contenido líquido. Vía biliar intra y extrahepática no dilatadas. Páncreas aumentado de tamaño. Importante cantidad de líquido libre heterogéneo generalizado.

Al ingreso, interpretamos el cuadro como un abdomen agudo de tipo inflamatorio compatible en primera instancia con pancreatitis aguda biliar. Se decidió instaurar tratamiento médico, con hidratación a 2500 ml de solución fisiológica/día, analgésicos reglados y control de signos vitales.

Luego de 24 horas de internación, el paciente acusó aumento de dolor y realizó episodios febriles, por lo cual se decidió realizar una tomografía computada (TC) ante la duda diagnóstica. En esta se constató una importante cantidad de líquido libre en cavidad abdominal (Figura 1), y el páncreas se observó sin

**Figura 1.** TAC de tórax y abdomen, corte coronal y axial: se constata abundante cantidad de líquido libre generalizado.



particularidades, por lo que se procedió a realizar una paracentesis diagnóstica, obteniéndose un líquido de características turbio/purulento (Figura 2) que se envió para análisis físico-químico y cultivo.

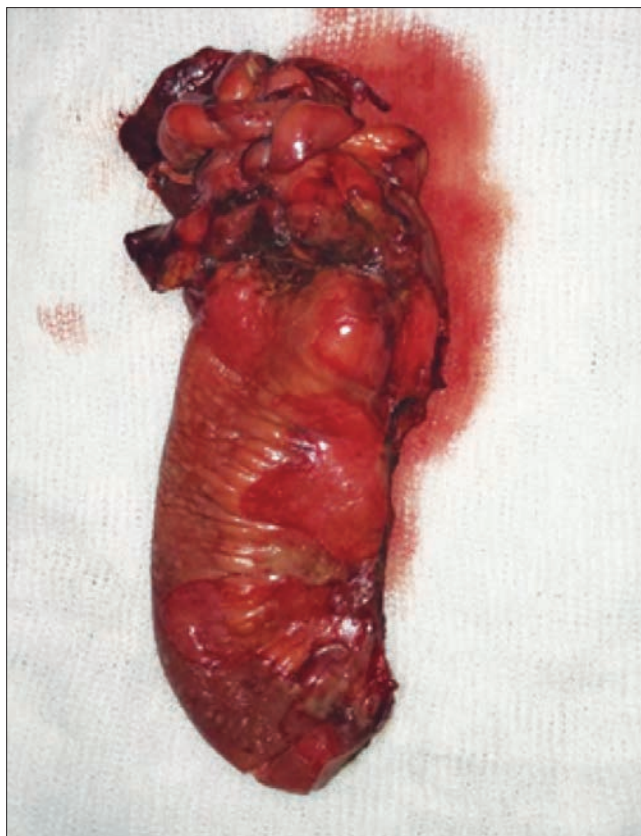
Inmediatamente, se realizó laparotomía exploradora, en la que se observó una perforación de íleon distal adyacente a la válvula ileocecal, por lo que se realizó hemicolectomía derecha más ileostomía terminal con fístula mucosa colónica (Figura 3).

El paciente cursó un postoperatorio (POP) sin complicaciones, y se otorgó el alta diez días después. La anatomía patológica (A-P) de la pieza quirúrgica informó colitis granulomatosa no necrotizante vinculable, en primer término, con origen micótico (*Paracoccidioomicosis*) y perforación intestinal con serositis aguda supurada. Márgenes quirúrgicos comprometidos por el proceso inflamatorio (serositis). Cinco ganglios linfáticos reemplazados por tejido fibroconectivo. Además, se apreciaron elementos conglomerados

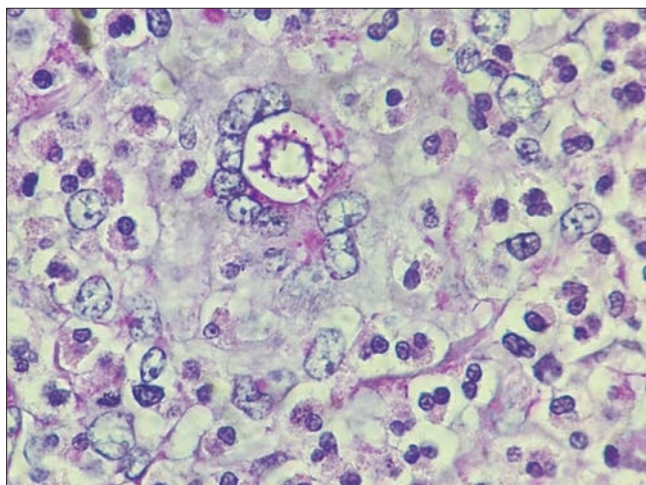
**Figura 2.** Líquido abdominal de paracentesis de características turbio/purulenta.





**Figura 3.** Pieza quirúrgica de hemicolectomía derecha.

ovoides en forma de “timón de barco”, compatibles con *Paracoccidioides brasiliensis*<sup>6</sup> (Figura 4). Por tales hallazgos, se decidió rever la A-P de la apendicectomía, en la cual se observó una micosis profunda (vinculable con paracoccidioidomicosis).

**Figura 4.** Histología de pieza quirúrgica: elementos conglomerados ovoides en forma de “timón de barco”, compatibles con *Paracoccidioides brasiliensis*.

En conjunto con los servicios de Clínica Médica e Infección, se indicó tratamiento con itraconazol durante catorce meses, presentando buena tolerancia y adherencia. Una vez completada la terapéutica antimicótica, se realizó la reconstrucción del tránsito intestinal, mediante una íleo-tranverso anastomosis, sin complicaciones inmediatas ni alejadas. Actualmente, se realizan controles mensuales, con tránsito intestinal conservado, sin dolor ni complicaciones de la herida quirúrgica.

### Discusión

La PCM es una infección producida por hongos dimórficos del género *Paracoccidioides*. Es considerada una enfermedad endémica en América Latina, con mayor prevalencia en Brasil. La infección humana fue descrita por primera vez en 1908 por Adolph Lutz.<sup>1</sup>

Los primeros estudios epidemiológicos a nivel nacional sobre la frecuencia de PCM fueron realizados en 1985 y 1988; en ambos, la entidad aparece como la micosis endémica más importante en el país. A partir de 2001 y, en paralelo a la pandemia de VIH-sida, otras micosis, como la histoplasmosis, fueron superándola en frecuencia. En el 2008 la PCM ocupaba el sexto lu-

gar entre las micosis profundas, con una prevalencia de 0,2/100.000 habitantes.<sup>7</sup>

El área endémica de la Argentina comprende las provincias del noreste (Chaco, Corrientes, Misiones, Formosa, norte de Entre Ríos y norte de Santa Fe), donde se registra el 85% de los casos, mientras que los restantes se registran en las provincias del noroeste (Tucumán, Salta y Jujuy).<sup>2</sup>

En los últimos años, se ha empezado a observar un aumento llamativo de la incidencia en nuestro país. En particular, en la provincia del Chaco, el número de casos ha aumentado cinco veces respecto de años anteriores, y la enfermedad está afectando con mayor frecuencia a niños y jóvenes, produciendo cuadros graves de evolución aguda, progresiva y letal, de no mediar un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno. Los casos que se presentan lejos del área endémica se deben a que los pacientes vivieron en esa área o la visitaron en algún momento de sus vidas y desarrollan formas crónicas cuando son adultos mayores. Por ello, una minuciosa anamnesis es imprescindible para orientar el diagnóstico.<sup>7</sup> Es importante destacar que el 70% de los casos afecta a trabajadores rurales, como en el caso presentado, y la relación varón:mujer es 9:1.<sup>3</sup>

La infección por *Paracoccidioides* ocurre a través de la inhalación de conidios fúngicos suspendidos en el aire, los cuales se alojan en los pulmones y pueden presentar un período de incubación que varía desde meses hasta años. Otra vía es la contaminación tras heridas en la piel o en las mucosas, que, aunque ha sido descrita, es extremadamente rara. No existe evidencia de transmisión de PCM de animales a personas ni de personas entre sí.<sup>5</sup>

Aunque los pulmones son el sitio principal de infección, a menudo, en enfermedades diseminadas también afecta órganos como piel y mucosas, ganglios linfáticos, cerebro, huesos, glándulas suprarrenales y tracto gastrointestinal.<sup>4</sup> La afectación de este último, como el caso que nos llevó a presentar esta revisión, es de difícil diagnóstico debido a las manifestaciones clínicas inespecíficas.

La enfermedad gastrointestinal puede presentarse como parte de una diseminación progresiva de la infección o como resultado de complicaciones locales debidas al proceso de cicatrización (estenosis intestinal). Su prevalencia varía del 10% al 30% en diferentes estudios de autopsias. Los varones adultos jóvenes fueron el grupo epidemiológico más afectado. Las lesiones se encuentran con mayor frecuencia en regiones ricas en tejido linfoide, como el íleon terminal, el apéndice y el hemicolon derecho.<sup>4,5</sup>

En cuanto a los aspectos radiográficos, estos son inespecíficos, aunque las calcificaciones de los ganglios

linfáticos abdominales y la estenosis anular sugieren la enfermedad.<sup>5</sup> Las características histopatológicas de la PCM intestinal son asas dilatadas con edema, congestión, y pérdida de pliegues mucosos, asociado a ulceración de la mucosa con necrosis y la presencia de proceso inflamatorio granulomatoso en la submucosa con numerosas formas de levadura intracelular y extracelular de *Paracoccidioides*.<sup>6-9</sup>

Franco y col.<sup>10</sup> propusieron una clasificación que actualmente sigue en vigencia.

**1. Infección por paracoccidioidomicosis:** una vez inoculado el hongo puede permanecer latente en lesiones pulmonares residuales y/o en ganglios linfáticos mediastínicos (asintomática o subclínica) y producir enfermedad activa muchos años después de la primoinfección, cuando se rompe el delicado balance hongo-hospedero, bajo la influencia de diversos factores como el tabaquismo, el alcoholismo, la desnutrición o la inmunosupresión.

## 2. Enfermedad por paracoccidioidomicosis:

- Forma aguda o subaguda (tipo juvenil): se establece a partir de una lesión primaria generalmente no detectada y progresa rápidamente, por diseminación linfática y linfohematogénica, al sistema monocítico-macrofágico (bazo, hígado, ganglios linfáticos, médula ósea), imitando una enfermedad linfoproliferativa sistémica. Dependiendo del grado de difusión, puede subtipificarse en formas leves, moderadas o severas y presenta una alta tasa de recidiva. La histopatología revela granulomas sueltos con una gran cantidad de hongos que se multiplican activamente.

- Forma crónica (tipo adulto): comienza desde el complejo primario o focos quiescentes y se desarrolla lentamente, afectando a uno o más órganos o sistemas. Se la subdivide en dos:

- **Unifocal:** *afectación principalmente pulmonar, que dependiendo de la presentación clínica puede ser: leve - moderada - severa.*

- **Multifocal:** *la infección se propaga por diferentes vías (linfática, hematogénica, broncogénica), afectando a múltiples órganos, presentándose clínicamente como formas leves - moderadas - severas.*

La histopatología revela granulomas epitelioides más compactos con menor cantidad de hongos.

**3. Formas residuales (secuelas):** las manifestaciones van a variar de acuerdo al sitio y el grado de compromiso del órgano, ya que la curación produce fibrosis

residual extensa en los sitios donde existieron lesiones activas de PCM, lo que puede causar, por ejemplo: estenosis traqueal o laríngea, insuficiencia respiratoria debido a fibrosis pulmonar, insuficiencia suprarrenal y obstrucción intestinal.<sup>7</sup>

El diagnóstico de certeza de PCM se realiza por observación directa del agente en el tejido y/o el cultivo del hongo (prueba de oro). La muestra para el análisis es generalmente de origen respiratorio, pero también puede provenir de otros tejidos, según las manifestaciones clínicas (raspado de lesiones mucocutáneas, biopsia de ganglio linfático, etc.). Es necesario que el personal de laboratorio y anatomía patológica esté debidamente entrenado, sobre todo para observar el hongo por microscopía en los materiales clínicos, ya que la probabilidad de recuperarlo en cultivo es baja, sobre todo a partir de material respiratorio y raspado de lesiones mucocutáneas, donde las bacterias y levaduras comensales inhiben el crecimiento de *Paracoccidioides spp.* Otra forma de diagnóstico consiste en realizar pruebas serológicas que detectan anticuerpos anti-*Paracoccidioides* circulantes. La positividad de este método depende de dos condiciones: a) la capacidad inmunológica del paciente de producir anticuerpos y b) un período  $\geq 21$  días desde el inicio de los síntomas.<sup>7</sup>

Las opciones terapéuticas son variables y dependen de la severidad de las manifestaciones clínicas y del estado inmunológico del paciente. El tratamiento de las micosis profundas y/o sistémicas se ha venido haciendo desde 1978 con anfotericina B y/o flucitosina. Luego, en los años siguientes, fueron introducidos los imidazoles: miconazol, ketoconazol e itraconazol. El tratamiento consiste en dos fases: una de inducción y otra de mantenimiento. La primera tiene como objetivo hacer un inmediato control de los signos y síntomas de la PCM, reduciendo la carga de hongos circulantes, y la segunda terapia es siempre de larga duración, desde muchos meses hasta años.<sup>2,11</sup>

Actualmente, el itraconazol (100 a 400 mg/día) es el antimicótico de elección para el tratamiento de las formas de presentación tanto de tipo crónica del adulto como de la forma aguda/subaguda tipo juvenil. Esto se debe a que presenta un espectro muy amplio, alcanza altos niveles de concentración y los mantiene en muchos tejidos; variando en la duración del mismo siendo más prolongada en las formas juveniles (6 meses vs. 1 año aproximadamente). En formas severas de enfermedad aguda por PCM suele indicarse al inicio anfotericina B. El cotrimoxazol (800/160 mg cada 12 horas) es una droga a tener en cuenta como variante al itraconazol en pacientes con en-

fermedad aguda (sin intolerancia vía oral o diarrea) y en situaciones especiales (compromiso del SNC y coinfección con TBC).<sup>12</sup>

No encontramos casos reportados de perforación intestinal por PCM en la bibliografía mundial consultada.

## Conclusión

La PCM es una enfermedad muy prevalente en la población que reside en zonas rurales de la Argentina y Brasil. Las manifestaciones gastrointestinales producidas por la infección no generan habitualmente grandes complicaciones y presentan buena respuesta al tratamiento médico. La presencia de PCM debe ser tenida en cuenta en el algoritmo diagnóstico de pacientes con signo-sintomatología compatible, sobre todo en áreas endémicas.

**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 las instituciones a las que pertenecen.

## 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:** García MF, Obeid JA, Brosutti OD y col. Perforación intestinal por paracoccidioidomicosis: una causa poco frecuente. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Reporte de un caso. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(4):450-6. <https://doi.org/10.52787/LLUU2958>

## Referencias

1. Neves-Silva R, Fernandes PM, Santos-Silva AR, Vargas PA, De Souza Cavalcante R, Lopes MA.. Unusual intestinal involvement by paracoccidioidomycosis diagnosed after oral manifestation. Mycopathologia. 2018;183(6):987-3.

2. Tracogna MF, Fernández Lugo S, Gariboglio Vázquez ML, Fernández MS, Andriani ME, Presti SE, Cattana ME. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con paracoccidioidomicosis diagnosticados en un hospital de Resistencia, Chaco. *Revista Argentina de Microbiología*. 2019;51(2):144-7.
3. Peçanha PM, Batista Ferreira ME, Massaroni Peçanha MA, Schmidt EB, Lamas de Araújo M, Zanotti RL, Falqueto A. Paracoccidioidomycosis: Epidemiological and clinical aspects in 546 cases studied in the state of Espírito Santo, Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017;97(3):836-44.
4. Goldani LZ. Gastrointestinal paracoccidioidomycosis: An overview. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45(2):87-91.
5. Gava P, De Melo ASA, Marchiori E, Costa MH de M, Pereira E, Rangel RDB. Intestinal and appendiceal paracoccidioidomycosis. *Radiologia Brasileira*. 2015;48(2):126-7.
6. Alcántara Figueroa C, Verástegui R, Lam MA, Cáceres Alpaca D. Paracoccidioidomicosis colónica en un hospital de Lima - Perú: reporte de 4 casos. *Revista de Gastroenterología del Perú: órgano oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú*. 2017;37(1):77-81.
7. Canteros MC. Paracoccidioidomicosis: crónica de una enfermedad olvidada. *Medicina (Buenos Aires)*. 2018;78(3):180-4.
8. Chojniak R, Vieira RA, Lopes A, Silva JC, Godoy CE. Intestinal paracoccidioidomycosis simulating colon cancer. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2000;33(3):309-12.
9. Ureta Fernández LE, Ordoñez J, Lequini Pechi N, Acuña Zuñiga AM, Perendones Paseyro M. Paracoccidioidomicosis: reporte de un caso clínico. *INNOTEC*. 2019;4(3):43-51.
10. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon NL, Mota NG. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1987;20(2):129-32.
11. Benard G, Costa AN, Leopércio APS, Vicentini AP, Kono A, Shikanai-Yasuda MA. Chronic paracoccidioidomycosis of the intestine as single organ involvement points to an alternative pathogenesis of the mycosis. *Mycopathologia*. 2013;176(5-6):353-7.
12. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, *et al.* e Grupo de consultores do consenso em paracoccidioidomycose. Consenso em paracoccidioidomycose. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39:297-310.

# Paracoccidioidomycosis as a Cause of Ileocolonic Ulcers and Enterocutaneous Fistula. A Case Report

Marta Juliana Mantilla<sup>1</sup>  · Ferney Africano<sup>1</sup>  · Juan José Chaves<sup>2</sup>  · Isabel Bolivar<sup>3</sup>   
German Tovar<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> GASTROCAL, Group of Specialists in Digestive Diseases Foscal, Floridablanca, Colombia.

<sup>2</sup> Department of Pathology, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Patología Bolívar, Foscal Internacional, Floridablanca, Colombia.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):457-461

Received: 17/09/2021 / Accepted: 03/11/2021 / Published online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/QCAJ6371>

## Summary

**Background.** Paracoccidioidomycosis is an endemic mycosis in subtropical areas of Latin American countries. Digestive tract involvement is unusual, and the development of ileocolonic ulcers and enterocutaneous fistula is not common.

**Case report.** We present the case of a male patient with no significant history, with a diagnosis of intestinal paracoccidioidomycosis of three years of evolution with development of ileocolonic ulcers and enterocutaneous fistula. **Conclusions.** This case reinforces the importance of suspecting paracoccidioidomycosis in these cases, especially in endemic areas, since its clinical presentation may be similar to other inflammatory intestinal conditions.

**Keywords.** Paracoccidioidomycosis, endemic mycosis, digestive tract, Colombia.

## Paracoccidioidomycosis como causa de úlceras ileocolónicas y fístula enterocutánea. Reporte de un caso

### Resumen

**Antecedentes.** La paracoccidioidomycosis es una micosis endémica en áreas subtropicales de países latinoamericanos. El compromiso del tracto digestivo es inusual y el desarrollo de úlceras ileocolónicas y fístula enterocutánea no es común.

**Caso clínico.** Presentamos el caso de un paciente masculino sin antecedentes de importancia, con diagnóstico de paracoccidioidomycosis intestinal de tres años de evolución y desarrollo de úlceras ileocolónicas y fístula enterocutánea. **Conclusiones.** Este caso refuerza la importancia de sospechar paracoccidioidomycosis en este tipo de casos, especialmente en áreas endémicas, ya que su presentación clínica puede ser similar a otras condiciones inflamatorias intestinales.

**Palabras claves.** Paracoccidioidomycosis, micosis endémica, tracto digestivo, Colombia.

## Introduction

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic mycosis caused by dimorphic fungi of the genus *Paracoccidioides*. Adolfo Lutz made its first description in Brazil in 1908.<sup>1</sup> There are two known species that can cause disease: *Paracoccidioides brasiliensis* and *P. lutzii*.<sup>2</sup>

It is an endemic infection in subtropical areas of Latin American countries, with a high prevalence in Brazil, Colombia, Venezuela, and Ecuador.<sup>3</sup> Since its notifica-

**Correspondence:** Marta Juliana Mantilla  
Email: [mjmantillar9007@gmail.com](mailto:mjmantillar9007@gmail.com)

tion is not mandatory in most countries, there are no precise epidemiological data, so prevalence, incidence, and morbidity data are based on reports from epidemiological surveys, case series, and hospitalization records. According to previous studies, the estimated annual incidence in Brazil is between 0.71 and 0.96 per 100,000 people per year.<sup>4</sup> In Colombia, the cases detected between 1970 and 1999 allow estimating a prevalence of 32.4 cases per year and an incidence rate between 0.1 and 2.4 cases per 100,000 people per year.<sup>5,6</sup>

Most patients (>95%) are asymptomatic, and the infection will be detected only by intradermal test. There are two clinical forms of presentation in symptomatic cases: the juvenile (acute/subacute) and the chronic form in the adult. The juvenile form is responsible for 5 to 25% of cases. The clinical manifestations generally include enlarged lymph nodes, hepatosplenomegaly, fever, weight loss and anorexia, which appear in the weeks following the acquisition of infection. Symptoms can also include digestive manifestations, cutaneous and mucosal lesions, osteoarticular involvement and, rarely, pulmonary involvement. The chronic form is the most common (74-76% of cases); its onset is progressive and symptoms can persist for months. In 90% of the cases of chronic PCM, the involvement is pulmonary. In addition, the upper aerodigestive pathway and the skin are also involved.<sup>7</sup> Apart from the mouth, other parts of the digestive tract are rarely affected. Case reports predominantly involve the jejunum, ileum, and proximal large intestine.<sup>8</sup>

We present the case of a male patient with no significant history with a diagnosis of intestinal PCM of three years of evolution with development of ileocolonic ulcers and enterocutaneous fistula.

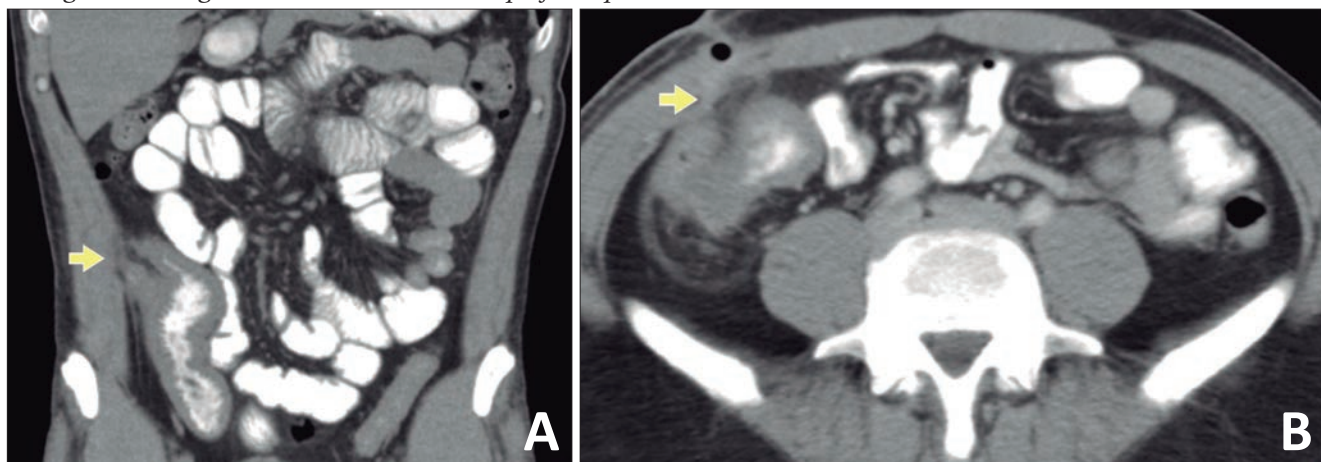
## Case Report

A 39-year-old man from a rural area of Colombia attends a gastroenterology consultation, due to recurrent abdominal pain associated with liquid stools that alternated with episodes of constipation in the last three years. The patient also reported a loss of 30 kg in the same period. In addition, over the previous six months, the pain was predominantly located in the right iliac fossa with subjective mass sensation at that level. The patient did not report episodes of fever, night sweats, lymphadenopathy, cough or other symptoms. His history included chronic antral gastritis with positive *H. pylori*, for which he underwent eradication therapy without improvement of the symptoms. Among the laboratory tests performed before the consultation in our medical center, only mild anemia was reported. The blood count did not show leukocyte and platelet alterations. HIV, Hepatitis B, and Hepatitis C serologies were negative. A chest x-ray was unremarkable.

During physical examination, palpation of the abdomen revealed a mass of a complex and painful consistency adhered to deep planes in the right iliac fossa, without peritoneal irritation or palpable adenopathies. Based on the clinical data of the history and the physical examination, it was decided to perform a colonoscopy and an abdominal computed axial tomography (CT) scan.

Abdominal CT showed thickening of the walls of the distal ileum at the level of the ileocecal valve, with inflammatory changes in the adjacent fat, and the presence of a fistulous tract with gas that extended to superficial planes (Figure 1). Endoscopic findings revealed erythema and edema with thickening and congestion of the mucosa of the distal ileum, to-

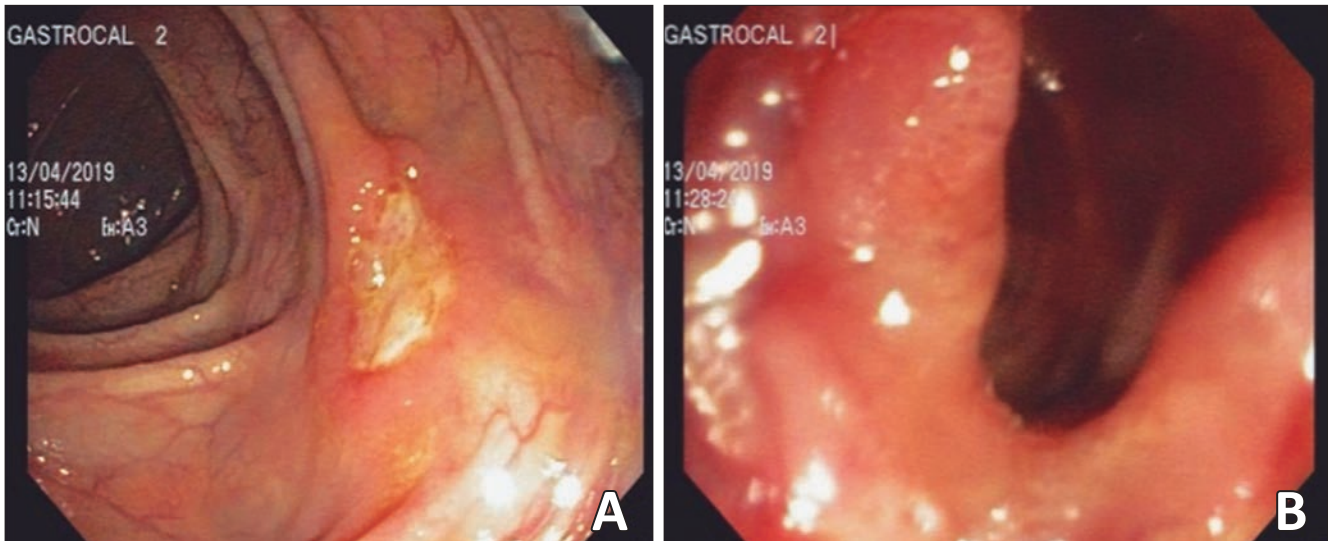
**Figure 1.** Coronal (A) and axial (B) abdominal computed tomography (CT) scan: thickening of the walls of the distal ileum at the level of the ileocecal valve with inflammatory changes in the underlying fat (A). Fistulous tract (yellow arrow) with gas extending to the abdominal wall's superficial planes (A, B).



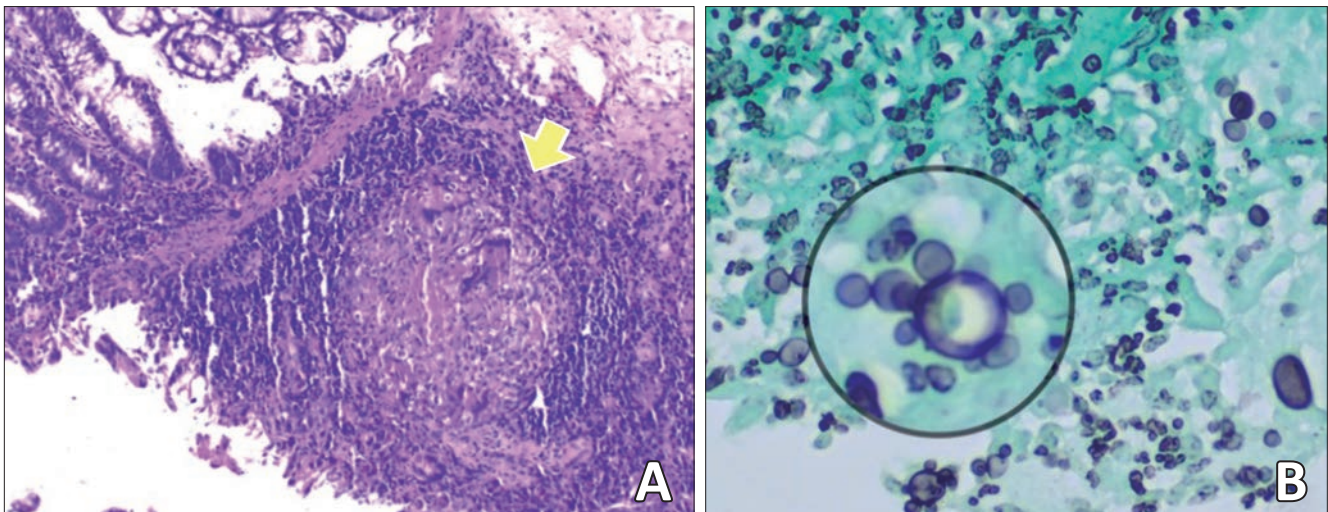
gether with ulcerations with a whitish background. Thickening, edema and erythema of the mucosa were also evidenced in the cecum and ileocecal valve. Finally, an ulcer lesion with a whitish background was found in the ascending and transverse colon (Figure 2).

Multiple biopsies were taken, and the histopathological study found chronic and necrotizing granulomatous disease secondary to fungal infection with yeasts morphologically compatible with paracoccidioidomycosis (Figure 3).

**Figure 2.** Colonoscopy: ascending colon with the presence of an ulcer with a whitish background of approximately 6 mm (A). Cecum and ileocecal valve with findings suggestive of thickening, congestion, edema, and erythema of the mucosa (B).



**Figure 3.** Histopathological study: the presence of granuloma (yellow arrow) with multinucleated giant cells is observed in the wall of the ileocecal region (Hematoxylin & Eosin staining) (A). Multiple, narrow base yeasts with "pilot's wheel" budding (inside the circle) compatible with *Paracoccidioides* spp (Grocott methenamine silver staining) (B).



After diagnosis, management with itraconazole 200 mg daily for 12 months with follow-up every three months was indicated. Symptoms improvement were noticeable after the first month of treatment. Regarding the fistula, because its size was small and had no drainage, no procedure or tomographic image control was performed.

## Discussion

PCM is a granulomatous disease that can affect any organ of the body, predominantly the lungs, cell-rich organs of the mononuclear phagocytic system, oral/nasal mucosa, and larynx. The digestive tract involvement is compromised in 6.5 to 8.0% of cases.<sup>7</sup> Recently, Renz da Cruz *et al.*<sup>8</sup> made a systematic re-

view of intestinal PCM cases, with a total report of 46 cases, being predominant in countries such as Brazil, Peru, Argentina, and Colombia. The average age of the patients was 35.2 years, with a predominance in males (71.1%). It is known that the male patients are more compromised, because the presence of circulating estrogens generates an inhibition of the transformation of conidia to yeast (pathogenic form) and modulates the cellular immune response.<sup>2</sup>

The main risk factor for acquiring the infection is occupational, related to the management of soils contaminated with the fungus, as it happens working in agriculture, earthworks, soil preparation, gardening and transportation of vegetable products. Unlike other systemic mycoses, PCM is not related to immunosuppressive diseases.<sup>7</sup> The acquisition of the disease occurs mainly by inhalation of the conidia. It subsequently invades the lungs in the form of yeast and generates a non-specific inflammatory response. Subsequently, a TH1 response may develop associated with the formation of a granuloma that limits the infection. On the contrary, there is sometimes a TH2 response, associated with a disseminated form with a poor prognosis.<sup>9</sup>

The most frequent clinical features of the patients with intestinal PCM are abdominal pain (67.3%) and weight loss (67.3%), followed by diarrhea (65.2%), lymphadenopathy (36.9%), skin manifestations (34.7%), fever (34.7%), lower gastrointestinal bleeding (30.4%) and oral ulcers (15.2%).<sup>8</sup> Constipation is as common as diarrhea, which can last up to 10 days and is usually generated by extrinsic compression or isolated intestinal lesions.<sup>3</sup> PCM can affect any segment of the gastrointestinal tract. The ileum and the cecum are the most compromised because they have abundant lymphoid tissue, which is the path of dissemination of the fungus.<sup>10</sup>

The gold standard for PCM diagnosis is to detect fungal elements suggestive of *Paracoccidioides* spp in sputum samples or other clinical specimens, such as lymph node aspirates, biopsy specimens, and/or culture with isolation.<sup>11</sup> In our case, the diagnosis was made by the histopathological study of biopsy samples from the ileocecal region. In the histopathological examination, oval to round yeasts are observed, which are often provided with multiple peripheral buds (pilot's wheel configuration). Yeasts often appear in chains and have a single bud. Histological preparations stained with H&E, Grocott methenamine silver, Papanicolaou, or PAS are helpful in revealing fungal elements, especially in granulomatous foci.<sup>12</sup>

Radiological and endoscopic studies can reveal ana-

tomical or functional abnormalities in a large percentage of patients with PCM of the gastrointestinal tract. In most cases, there is only one segment involvement, being more frequent in the ileum and colon.<sup>3</sup> Findings include nodular defects, intestinal loops with irregular contours, ulcerations, stenosis, and external compression of the intestinal segment by lymph nodes.<sup>10</sup> The presence of fistulous tracts, as in our case, is unusual. We hypothesize that the formation of the enterocutaneous fistula, in our case, is secondary to the chronicity of the infection.

The most important diagnosis to consider as a differential diagnosis is inflammatory bowel disease, especially Crohn's disease (CD). CD is an inflammatory disease that can affect any segment of the digestive tract. Symptoms and endoscopic findings (ulcers, stenosis) are similar to PCM findings. For this reason, it is recommended to take intestinal PCM into account in the differentials of patients with symptoms suggestive of CD, especially in endemic countries.<sup>8</sup>

In terms of management, *Paracoccidioides* spp is susceptible to most antifungal agents. Despite the significant variability of therapeutic arsenals, the most widely used are itraconazole, cotrimoxazole, and amphotericin B.<sup>7</sup> Surgical management is only considered in 15% of cases, especially for the management of complications such as intestinal obstruction.<sup>8</sup>

## Conclusion

We present a case of intestinal PCM, highlighting the importance of taking this differential diagnosis into account, especially in endemic areas. The clinical presentation of intestinal paracoccidioidomycosis may be similar to that other inflammatory conditions. A good clinical history is essential to generate a suspicion of infection by *Paracoccidioides* spp, which would allow a timely diagnosis and management.

**Conflict of interest.** *The authors have no conflicts of interest to declare.*

**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, 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:** Mantilla M J, Africano F, Chaves J J, et al. Paracoccidioidomycosis as a Cause of Ileocolonic Ulcers and Enterocutaneous Fistula. Report of a case. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51(4):457-1. <https://doi.org/10.52787/QCAJ6371>

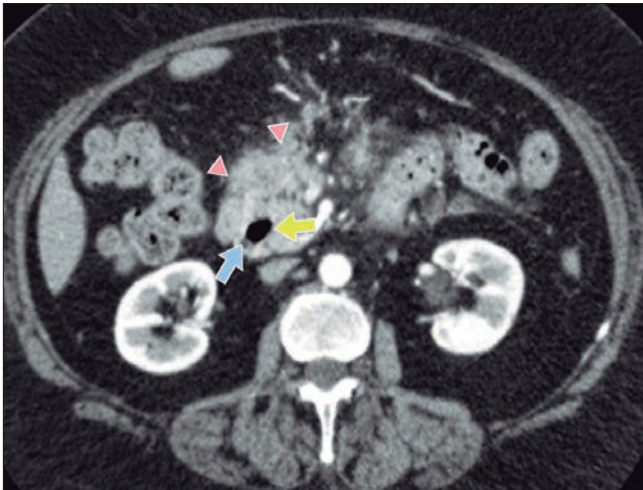
**References**

1. Lutz Adolfo. Uma micose pseudo-coccídica localizada na boca e observada no Brasil: Contribuição ao conhecimento das hiphoblastomicoses americanas. *Brasil Med*. 1908;22:121–4.
2. Teixeira MM, Theodoro RC, Nino-Vega G, Bagagli E, Felipe MSS. Paracoccidioides Species Complex: Ecology, Phylogeny, Sexual Reproduction, and Virulence. *PLoS Pathogens*. 2014 Oct 30;10(10).
3. Mendes RP, Cavalcante R de S, Marques SA, Marques MEA, Venturini J, Sylvestre TF, et al. Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. *The Open Microbiology Journal*. 2017 Oct 31;11(1).
4. Martinez R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. *Journal of Fungi*. 2017 Jan 3;3(1).
5. CALLE D, ROSERO DS, OROZCO LC, CAMARGO D, CASTAÑEDA E, RESTREPO A. Paracoccidioidomycosis in Colombia: an ecological study. *Epidemiology and Infection*. 2001 Apr 30;126(2).
6. Torrado E, Castañeda E, de la Hoz F, Restrepo A. Paracoccidioidomicosis: definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomédica*. 2000 Dec 1;20(4).
7. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F de, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2017 Jul 12;50(5).
8. da Cruz ER, Forno AD, Pacheco SA, Bigarella LG, Ballotin VR, Salgado K, et al. Intestinal Paracoccidioidomycosis: Case report and systematic review. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2021 Aug;
9. MAMONI R, BLOTTA M. Kinetics of cytokines and chemokines gene expression distinguishes infection from disease. *Cytokine*. 2005 Oct 7;32(1).
10. Goldani LZ. Gastrointestinal Paracoccidioidomycosis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011 Feb;45(2).
11. Bernardes Filho F, Sgarbi I, Flávia da Silva Domingos S, Sampaio RCR, Queiroz RM, Fonseca SNS, et al. Acute paracoccidioidomycosis with duodenal and cutaneous involvement and obstructive jaundice. *Medical Mycology Case Reports*. 2018 Jun;20.
12. Restrepo A, Gómez BL, Tobón A. Paracoccidioidomycosis: Latin America's Own Fungal Disorder. *Current Fungal Infection Reports*. 2012 Dec 13;6(4).

## Solución del caso. Causa inusual de pancreatitis recurrente

Viene de la página 403

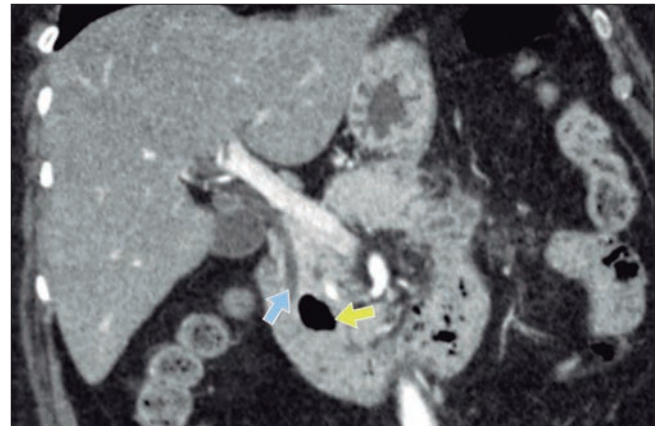
### Diagnóstico



Se visualiza en la segunda porción del duodeno imagen diverticular (flecha amarilla) en contacto con el colédoco (flecha azul). Pérdida del patrón acinar del páncreas con rarefacción de planos grasos adyacentes (puntas de flecha) vinculable a proceso inflamatorio agudo del mismo.



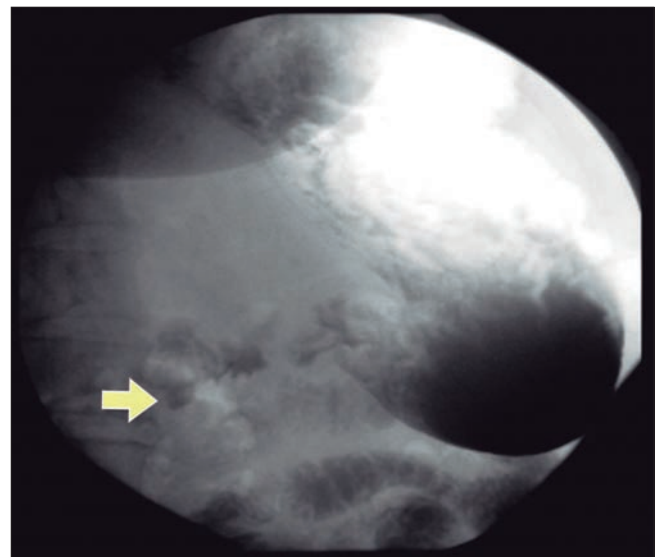
Se visualiza pérdida del patrón acinar pancreático (puntas de flechas) asociado a rarefacción de planos grasos. Vesícula biliar de paredes finas, alitiásica (flecha amarilla).



Se aprecia la relación de la imagen diverticular (flecha amarilla) de la segunda porción duodenal con la vía biliar extrahepática (flecha azul).

Luego del episodio agudo de pancreatitis, se realiza tránsito intestinal (Figura 4) para confirmar el divertículo duodenal periampular.

**Figura 4.** Tránsito intestinal con contraste hidrosoluble. Se visualiza en proyección a la segunda porción duodenal una imagen de aspecto sacular, la cual retiene sustancia de contraste, vinculable a divertículo duodenal.



Considerando los antecedentes de la paciente, con una vesícula biliar normal, en ausencia de litiasis biliar o coledociana, un hepatograma normal, la negativa del consumo de alcohol, y una imagen diverticular periampular, se llegó a la conclusión de que la causa de pancreatitis aguda fue secundaria a la obstrucción generada por el divertículo duodenal.

Los divertículos duodenales pueden estar presentes aproximadamente en el 15% de la población general y la prevalencia aumenta con la edad.<sup>1</sup>

El síndrome de Lemmel es una causa rara de ictericia obstructiva provocada por un divertículo duodenal. Los pacientes rara vez cursan con síntomas; estos pueden incluir dolor abdominal, perforación, obstrucción intestinal, diverticulitis y patologías de la vía biliar (ictericia obstructiva, colangitis y pancreatitis).<sup>2</sup>

Dentro de los posibles factores etiológicos en el síndrome de Lemmel, se propone la diverticulitis o irritación mecánica directa del divertículo duodenal periampular que produce una inflamación crónica de la ampolla que puede conducir a fibrosis crónica de la papila (papilitis crónica fibrosa).<sup>3</sup>

En su mayoría, las manifestaciones clínicas están relacionadas con las complicaciones que provocan sobre la región pancreatobiliar, por ejemplo, ictericia por bilirrubina directa, dolor abdominal agudo y colangitis, habitualmente de carácter intermitente.<sup>4</sup> Asimismo, puede producir episodios de colangitis ascendente y pancreatitis, por lo general debido a coledocolitiasis o secundario al efecto de masa a nivel periampular,<sup>5</sup> constituyendo una causa menos frecuente de pancreatitis que la de origen biliar o alcohólico.

La evaluación se realiza mediante exámenes de imagen: estudios baritados, ecoendoscopia, TC, colangio resonancia magnética, endoscopia digestiva alta y CPRE. Todas demuestran la compresión lateral que hay en el conducto biliar común como causa de la presencia del divertículo. En las tomografías y resonancias, este tipo de divertículos se ven como lesiones cavitadas de la pared fina, que contienen gas y están situadas en la segunda porción del duodeno.

El síndrome de Lemmel es una causa rara de ictericia obstructiva y debe incluirse en el diagnóstico diferencial de patologías que generan obstrucción biliar. La clínica sugestiva de cuadros reiterados de colangitis o pancreatitis, junto con los hallazgos en imágenes, juegan un rol fundamental en determinar la localización de la enfermedad.

**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 se realizaron 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:** Marinhas P, Larrañaga N, Mohe-dano H A, y col. Causa inusual de pancreatitis recurrente. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(4):462-3. <https://doi.org/10.52787/DRWK9942>

#### Referencias

- Rodríguez F. Roberto, Polanía L. Héctor, Evers S. Gabriela. Síndrome de Lemmel: una causa rara de obstrucción biliar neoplásica de la vía biliar. Presentación de un caso. Rev Colomb Gastroenterol 2017;32:60-63.
- Nanda Venkatanarasimha, Yan Rong Yong, Apoorva Gogna, Bien Soo Tan. Case 265: Lemmel Syndrome or Biliary Obstruction Due to a Periampullary Duodenal Diverticulum. Radiology 2019;291:Number 2:542-545.
- Manabe T, Yu GS. Duodenal diverticulum causing intermittent-persistent cholestasis. associated with papillitis chronica fibrosa. N Y State J Med 1977;77(13):2132-2136.
- Musumba C, Britton E, Smart H. Un hombre que se presenta con dolor epigástrico posprandial severo, ictericia y piroxia: ¿más de los sospechosos habituales? Gastroenterología. 2013;144(2):274-469.
- Mora-Guzman I, et al. Pancreatitis aguda secundaria a diverticulitis duodenal periampular. Cir Esp. 2016.

ACTA  
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 51 N°4 año 2021