

AOTTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 53 N°2 año 2023

ISSN: 2469-1119

EDITORIAL

- 101** Importancia y dificultades de la recolección de datos en pediatría
Cecilia Zubiri, Luciana Guzmán

SECCIÓN EVIDENCIAS

- 104** Evaluaciones económicas en salud: ¿qué debemos tener en cuenta al leerlas?
Mariano Aníbal Giorgi

REVISIONES

- 113** Hemocromatosis hereditaria
Florencia Yamasato, Jorge Daruich
- 126** Pancreatitis crónica: Una revisión de sus aspectos más relevantes
Analía V. Pasqua

IMAGEN DEL NÚMERO

- 136** Dolor abdominal crónico posterior a derivación gástrica
Ivonne Loaiza Pacheco, Juana Granel, Candelaria Tregea, Carlos Ferrarotti, Nebil Larrañaga

MANUSCRITOS ORIGINALES

- 137** Primer consenso centroamericano y del Caribe del síndrome de intestino irritable
Jorge Antonio Galdámez Estrada, Luis Aguilar Paiz, Gianna Minerva Blanco, Sandra Chaves Monge, León de Mezerville Cantillo, Pablo Navarro Castillo, Isaac Quintero, Elijam del Pilar Rivas Polanco, Marco Antonio Sánchez Hernández, Edder Sandoval, Jorge Suazo Barahona, Edwin Vicente Pérez, Mariel Mejía, Silvia María Portillo, Luis Enrique Jerez González, José María Remes Troche, Max Julio Schmulson Wasserman

- 164** Retención de cápsula endoscópica: frecuencia, causas y análisis de factores de riesgo en 244 procedimientos consecutivos

Carlos Saul, Guilherme Pereira Lima, Abdon Pacurucu Merchan, Julio C Pereira-Lima

- 169** Duodenopancreatometomía cefálica en pacientes con cáncer de colon derecho localmente avanzado

Gerardo Miranda Devora, Horacio Noé López-Basave, Flavia Morales-Vásquez, Ángel Herrera-Gómez, Carolina Castillo-Morales, Alejandro Eduardo Padilla-Rosciano

- 175** Abordaje integral de la colecistitis enfisematosa: una serie de casos

Alejandro García Hevia, César Maragno, José Brizuela, Pablo Fernández, Virginia Canga, Jorge Obeid

- 181** Colestasis intrahepática e hiperbilirrubinemia inducida por hipertiroidismo: Serie de casos

Juan Pablo Sánchez Garcés, María Clara Ospino Guerra, Jany José Morales Marengo, Mario Joaquín Moscote Granadillo, Raquel Amira Cano Peñaloza, Carlos Mario Moscote Terán

CASOS CLÍNICOS

- 188** Síndrome de Valentino: de la historia a las imágenes. Revisión de la literatura basada en un caso clínico

Fernanda Kara Carmo, Francisca Santorcuato Cubillos, Ignacio Maldonado Schoijet

- 193** Adenoma de las glándulas de Brunner: Causa infrecuente de hemorragia digestiva alta. Reporte de caso

Marina Allende, Dante Manazzoni, Tomas Pérez, Juan Santino, Víctor Hugo Abecia, Mariano Marcolongo

SOLUCIÓN DE CASO

- 197** Dolor abdominal crónico posterior a derivación gástrica

Ivonne Loaiza Pacheco, Juana Granel, Candelaria Tregea, Carlos Ferrarotti, Nebil Larrañaga



COMITÉ EDITORIAL



EDITOR EN JEFE

Jorge A. Olmos 

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

EDITORES ASOCIADOS



Mercedes Manresa 

Instituto de Gastroenterología Salim, Salta Capital. Curso de investigación, bioinformática y bioestadística. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires, CABA



María Marta Piskorz 

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



Juan Pablo Stefanolo 

Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo. Programa en 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 [COPE](#) y el [ICMJE](#).

SECRETARIA

Tamara Alvarez Worobey

PRODUCCIÓN Y EDICIÓN

Raúl Groizard

DISEÑO Y ARMADO DIGITAL

Carlos Daniel Casuscelli

CORRECTORES

María Nochteff Avendaño / Esperanza Janeiro / Gabriela Churla

PUBLICIDAD

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

SEGUINOS EN NUESTRAS REDES SOCIALES



[/actagastro](#)



[/ACTA_Gastro](#)



[/actagastro](#)



COMISIÓN DIRECTIVA SAGE - PERÍODO 2023

PRESIDENTE

Oscar Laudanno

VICEPRESIDENTE

Marcelo Thomé

SECRETARIA

Josefina Sobrero

PROSECRETARIA

Silvina Gonvalves

TESORERO

Alejandro Nieponice

PROTESORERO

Gabriel Ahumarán

VOCALES TITULARES

Florencia Dulcich
Betiana Pucci
Astrid Rausch

VOCALES SUPLENTES

Marina Cariello
Cecilia Carraro
Walter Insaurralde

CONSULTOR EXPRESIDENTE

Alfredo E. Currás

CONSULTOR EXPRESIDENTE

Fabio Nachman
Edgardo Smecuol
Jorge Olmos
Ubaldo Gualdrini
Sonia Niveloni



COMISIÓN DIRECTIVA SGU - PERÍODO 2022-2024

PRESIDENTE

Virginia López

1er VICEPRESIDENTE

Ximena Rodríguez

2er VICEPRESIDENTE

Alberto Sanguinetti

SECRETARIA

Yéssica Pontet

TESORERO

Sergio Vázquez

SECRETARIA DE ACTAS

Inés Trucco

ENCARGADO DE ASUNTOS INTERNACIONALES

Carolina Olano

ENCARGADO DE PROGRAMACIÓN NACIONAL

Susana Kohen

VOCALES

Ana Brito
Marie Howe

Suplentes preferenciales
Adriana Raggio
Viviana Nachmann
Laura Reyes

COMISIÓN FISCAL

Miembros titulares

Daniel Taullard
José Pedro Ibarгойen
Andrea Maucione

Suplentes

Beatriz Iade
María Cristina Dacolli
Elena Trucco

REVISORES NACIONALES

Ana Adet	Andrea González	Margarita Ramonet
Valentina Araya	Ramiro González Sueyro	Alejandro Rey
Fernando Barreyro	Verónica Gorodner	Ana Rocca
Sandra Basso	Ubaldo Gualdrini	Andrés Ruf
Maricel Bellicoso	Silvia Gutiérrez	Judith Cohen Sabban
Axel Beskow	Mauricio Guzmán	José María Sanguinetti
Claudia Bestani	Hui Jer Hwang	Brian Santos
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 Villaruel
Florencia Costa	María Laura Moreno	Mariano Volpacchio
Andrea Curia	Fabio Nachman	Marta Wagener
Cecilia Curvale	Adrián Narvaez	Daniel Wainstein
Jorge Daruich	Alejandro Nieponice	Andrés Wonaga
Juan Andrés De Paula	Juan Manuel O'Connor	Florencia Yamasato
Judith Doweck	Juan Ignacio Olmos	David Zagalsky
Lucila Facio	Agostina Pascual Russo	Natalia Zamora
José L. Fernández	Analia Verónica Pasqua	Hugo Zandalazini
Estanislao Gómez	Florencia Pollarsky	Cecilia Zubiri

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.



EDITORIAL	Importancia y dificultades de la recolección de datos en pediatría <i>Cecilia Zubiri, Luciana Guzmán</i>	101
SECCIÓN EVIDENCIAS	Evaluaciones económicas en salud: ¿qué debemos tener en cuenta al leerlas? <i>Mariano Anibal Giorgi</i>	104
REVISIONES	Hemocromatosis hereditaria <i>Florencia Yamasato, Jorge Daruich</i>	113
	Pancreatitis crónica: Una revisión de sus aspectos más relevantes <i>Analia V. Pasqua</i>	126
IMAGEN DEL NÚMERO	Dolor abdominal crónico posterior a derivación gástrica <i>Ivonne Loaiza Pacheco, Juana Granel, Candelaria Tregua, Carlos Ferrarotti, Nebil Larrañaga</i>	136
MANUSCRITOS ORIGINALES	Primer consenso centroamericano y del Caribe del síndrome de intestino irritable <i>Jorge Antonio Galdámez Estrada, Luis Aguilar Paiz, Gianna Minerva Blanco, Sandra Chaves Monge, León de Mezerville Cantillo, Pablo Navarro Castillo, Isaac Quintero, Eliam del Pilar Rivas Polanco, Marco Antonio Sánchez Hernández, Edder Sandoval, Jorge Suazo Barahona, Edwin Vicente Pérez, Mariel Mejía, Silvia María Portillo, Luis Enrique Jerez González, José María Remes Troche, Max Julio Schmulson Wasserman</i>	137
	Retención de cápsula endoscópica: frecuencia, causas y análisis de factores de riesgo en 244 procedimientos consecutivos <i>Carlos Saul, Guilherme Pereira Lima, Abdon Pacurucu Merchan, Julio C Pereira-Lima</i>	164
	Duodenopancreatectomía cefálica en pacientes con cáncer de colon derecho localmente avanzado <i>Gerardo Miranda Devora, Horacio Noé López-Basave, Flavia Morales-Vásquez, Ángel Herrera-Gómez, Carolina Castillo-Morales, Alejandro Eduardo Padilla-Rosciano</i>	169
	Abordaje integral de la colecistitis enfisematosa: una serie de casos <i>Alejandro García Hevia, César Maragno, José Brizuela, Pablo Fernández, Virginia Canga, Jorge Obeid</i>	175

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



MANUSCRITOS ORIGINALES	Colestasis intrahepática e hiperbilirrubinemia inducida por hipertiroidismo: Serie de casos	181
	<i>Juan Pablo Sánchez Garcés, María Clara Ospino Guerra, Jarny José Morales Marengo, Mario Joaquín Moscote Granadillo, Raquel Amira Cano Peñaloza, Carlos Mario Moscote Terán</i>	
<hr/>		
CASOS CLÍNICOS	Síndrome de Valentino: de la historia a las imágenes. Revisión de la literatura basada en un caso clínico	188
	<i>Fernanda Kara Carmo, Francisca Santoruato Cubillos, Ignacio Maldonado Schoijet</i>	
<hr/>		
	Adenoma de las glándulas de Brunner: Causa infrecuente de hemorragia digestiva alta. Reporte de caso	193
	<i>Marina Allende, Dante Manazzoni, Tomas Pérez, Juan Santino, Víctor Hugo Abecia, Mariano Marcolongo</i>	
<hr/>		
SOLUCIÓN DEL CASO	Dolor abdominal crónico posterior a derivación gástrica	197
	<i>Ivonne Loaiza Pacheco, Juana Granel, Candelaria Tregua, Carlos Ferrarotti, Nebil Larrañaga</i>	

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



EDITORIAL	Importance and Difficulties of Data Collection in Pediatrics <i>Cecilia Zubiri, Luciana Guzmán</i>	101
EVIDENCE SECTION	Health Economic Evaluations: What Should We Take into Account When Reading Them? <i>Mariano Anibal Giorgi</i>	109
REVIEWS	Hereditary Hemochromatosis <i>Florencia Yamasato, Jorge Daruich</i>	113
	Chronic Pancreatitis: A Review of Its Most Relevant Aspects <i>Analia V. Pasqua</i>	126
IMAGE OF THE ISSUE	Chronic Abdominal Pain After Gastric Bypass <i>Ivonne Loaiza Pacheco, Juana Granel, Candelaria Treggia, Carlos Ferrarotti, Nebil Larrañaga</i>	136
ORIGINAL ARTICLES	First Central American and Caribbean Consensus on Irritable Bowel Syndrome <i>Jorge Antonio Galdámez Estrada, Luis Aguilar Paiz, Gianna Minerva Blanco, Sandra Chaves Monge, León de Mezerville Cantillo, Pablo Navarro Castillo, Isaac Quintero, Eliam del Pilar Rivas Polanco, Marco Antonio Sánchez Hernández, Edder Sandoval, Jorge Suazo Barahona, Edwin Vicente Pérez, Mariel Mejía, Silvia María Portillo, Luis Enrique Jerez González, José María Remes Troche, Max Julio Schmulson Wasserman</i>	137
	Endoscopic Capsule Retention: Frequency, Causes and Risk Factors Analysis in 244 Consecutive Procedures <i>Carlos Saul, Guilherme Pereira Lima, Abdon Pacurucu Merchan, Julio C Pereira-Lima</i>	164
	Cephalic Duodenopancreatectomy in Patients with Locally Advanced Right Colon Cancer <i>Gerardo Miranda Devora, Horacio Noé López-Basave, Flavia Morales-Vásquez, Ángel Herrera-Gómez, Carolina Castillo-Morales, Alejandro Eduardo Padilla-Rosciano</i>	169
	Comprehensive Approach to Emphysematous Cholecystitis: A Case Series <i>Alejandro García Hevia, César Maragno, José Brizuela, Pablo Fernández, Virginia Canga, Jorge Obeid</i>	175

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



ORIGINAL ARTICLES	Intrahepatic Cholestasis and Hyperbilirubinemia Induced by Hyperthyroidism: A Case Series	181
	<i>Juan Pablo Sánchez Garcés, María Clara Ospino Guerra, Jarny José Morales Marengo, Mario Joaquín Moscote Granadillo, Raquel Amira Cano Peñaloza, Carlos Mario Moscote Terán</i>	
<hr/>		
CASE REPORTS	Valentino's Syndrome: from History to Images. A Case-Based Literature Review	188
	<i>Fernanda Kara Carmo, Francisca Santorcuato Cubillos, Ignacio Maldonado Schoijet</i>	
<hr/>		
	Brunner's Gland Adenoma: an Infrequent Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. A Case Report	193
	<i>Marina Allende, Dante Manazzoni, Tomas Pérez, Juan Santino, Víctor Hugo Abecia, Mariano Marcolongo</i>	
<hr/>		
SOLUTION OF THE CASE	Chronic Abdominal Pain After Gastric Bypass	197
	<i>Ivonne Loaiza Pacheco, Juana Granel, Candelaria Tregoea, Carlos Ferrarotti, Nebil Larrañaga</i>	

Importancia y dificultades de la recolección de datos en pediatría

Cecilia Zubiri¹  · Luciana Guzmán² 

¹ Gastroenteróloga Infantil del Hospital de Niños de La Plata Sor María Ludovica, Provincia de Buenos Aires. Secretaria General del Comité Nacional de Gastroenterología de la Sociedad Argentina de Pediatría.

² Jefa del Servicio de Gastroenterología Infantil del Hospital de Niños de La Plata Sor María Ludovica, Provincia de Buenos Aires.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):101-103

Recibido: 12/06/2023 / Aceptado: 26/06/2023 / Publicado online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.330>

La investigación en pediatría se centra en el estudio y el tratamiento de las enfermedades de niños y adolescentes.¹ La recolección de datos es una parte fundamental de la investigación, que permite comprender mejor las enfermedades y los tratamientos que se utilizan en la práctica clínica.

En este editorial pretendemos destacar la importancia de la recolección de datos en la investigación pediátrica, así como también las dificultades que podemos enfrentar en este grupo etario.²

La recolección de datos es el proceso por el cual se obtiene información relevante para una investigación

específica; representa una etapa crucial en toda investigación científica. Aporta datos cualitativos o cuantitativos provenientes de diversas fuentes como encuestas, entrevistas, observaciones, registros médicos electrónicos, historias clínicas, etc. Proporciona información crítica para la toma de decisiones y así permite mejorar la calidad de la atención médica de los niños.³

La información obtenida puede utilizarse para identificar patrones de enfermedades, evaluar la efectividad de los tratamientos, identificar necesidades no satisfechas en la atención médica y desarrollar políticas de salud que satisfagan las necesidades de los niños y sus familias. Además, los datos recabados ayudan a los investigadores a tomar decisiones precisas sobre cómo diseñar estudios futuros o abordar problemas en la atención médica.³⁻⁵

Importancia de la recolección de datos en pediatría

La importancia de la recolección de datos en este grupo etario se debe en gran parte a la naturaleza única de los pacientes pediátricos. Los niños tienen necesidades de atención médica que difieren de las de los adultos.⁶ Debemos considerar que la edad pediátrica es una etapa de permanente cambio físico y psíquico donde, para cada momento y cada individuo, hay un dato y una respuesta distinta.

Los datos recolectados en adultos no pueden extrapolarse a los niños, lo que indica la importancia de recolectarlos en pediatría.

Correspondencia: Cecilia Zubiri
Correo electrónico: cecizubiri03@hotmail.com

Dificultades en la recolección de datos

La primera dificultad que se presenta es el hecho de que este grupo de pacientes pequeños pueden tener limitaciones para comunicar sus síntomas o para entender las preguntas de los médicos y a menudo no pueden proporcionar información precisa. Esto lleva a que la información recabada provenga de sus padres o de un tercero, lo que puede conducir a que los datos recolectados no sean exactos.

Otro desafío importante en esta etapa de la investigación es que la recolección de datos en pediatría carece de estandarización. Cada fuente puede tener sus propios formatos y protocolos, lo que dificulta la comparación y el análisis de los datos. La falta de estandarización puede llevar a errores y sesgos en la interpretación de los resultados.

Un tercer aspecto a tener en cuenta en esta etapa de la investigación es la necesidad de proteger la privacidad de los participantes: es importante que los datos se recopilen y almacenen de manera segura y que se respeten las leyes y regulaciones de privacidad. Esto puede requerir medidas especiales, como obtener el consentimiento de los padres o tutores, el asentimiento de los niños en el caso de aquellos en que la edad lo permite y limitar el acceso a los datos a la mínima cantidad de personal necesario.

Todo esto hace que la recolección de datos en pediatría sea un proceso complejo y con grandes desafíos.

¿Cómo superar estos desafíos?

Como hemos mencionado, la recolección de datos es un verdadero desafío, pero existen varias estrategias para superarlos. Entre las más importantes se encuentran:

- Utilizar métodos de recolección de datos estandarizados, como cuestionarios y escalas de medición validadas, para garantizar la calidad y la consistencia de los datos.⁷

- Capacitar a los investigadores y al personal encargado de la recolección de datos.

- Utilizar la tecnología disponible para mejorar la precisión y la eficiencia de la recolección de datos. Las herramientas digitales como aplicaciones móviles y *softwares* de gestión de datos pueden simplificar la recolección y el análisis de los mismos.

- Asegurar que los objetivos de la investigación estén claramente definidos, garantizando que los datos obtenidos respondan a ellos.

- Preservar la confidencialidad y cumplir con las regulaciones de privacidad de la información.

- Involucrar a los pacientes y a sus familias para garantizar la veracidad y mayor exactitud posible de la información proporcionada.

- Realizar pruebas piloto para identificar y corregir cualquier problema antes de iniciar el proceso de recolección de datos.

- Establecer un sistema de seguimiento y recordatorio.

Es necesario que los datos sean recopilados de manera precisa mediante su verificación y la realización de controles de calidad, al igual que realizar análisis periódicos de los datos para identificar cualquier problema o tendencia, implementando las medidas necesarias para su corrección.⁸⁻⁹

Recientemente se han publicado dos investigaciones llevadas a cabo por el Grupo de Trabajo del Eje Cerebro Intestino de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP), acerca de la prevalencia del cólico infantil y de la regurgitación infantil, respectivamente, en niños de Latinoamérica. En ambos estudios participaron siete países Latinoamericanos. El método de estudio fue observacional, descriptivo y de corte transversal para ambos casos. Los datos se recolectaron a partir de la base de datos del *Functional International Digestive Epidemiological Research Survey* y se obtuvieron realizando a las familias el Cuestionario de Síntomas Gastrointestinales Pediátricos basado en Criterios de Roma IV (QPGS-IV).

En el primer estudio sobre prevalencia de cólico infantil se incluyeron 633 pacientes con una edad inferior a 5 meses de vida. La prevalencia para el cólico infantil fue de 7,4% (menor a la considerada en otras publicaciones). Se detectaron factores de riesgo como: tener un integrante de la familia con un trastorno del eje cerebro intestino, nacimiento por cesárea, prematuridad y padres separados, entre otros.

En el segundo estudio sobre prevalencia de regurgitación infantil se incluyeron 1802 lactantes menores de 12 meses de vida. La prevalencia para regurgitación infantil fue de 6,8%. Los factores de riesgo detectados fueron raza indígena, nacimiento por cesárea, prematuridad, nacimiento en instituciones de asistencia pública, nacimiento durante la pandemia COVID-19.

Ambos estudios son de gran relevancia ya que existen pocos datos acerca de la prevalencia de estos trastornos funcionales en pediatría, sobre todo en Latinoamérica. Gracias a su diseño multicéntrico pudieron recolectarse datos de un número representativo de pacientes de 7 países diferentes.

Los factores de riesgo detectados en ambos trabajos sufren variaciones entre los países, como así también dentro de un mismo país en sus diferentes poblaciones. Esto explica la importancia de realizar estudios que representen a la mayor extensión de población posible. Para esto

sería de gran utilidad contar con registros nacionales que incluyan la patología funcional gastrointestinal.

En resumen, la recolección de datos es una etapa esencial en cualquier proceso de investigación. Los datos recopilados deben proporcionar información objetiva, ya sea cualitativa o cuantitativa. El análisis de los datos obtenidos permite obtener un mejor conocimiento de las enfermedades y diseñar políticas en salud que repercutan en una mejor calidad de atención médica y en terapias más efectivas. En este sentido es importante destacar la importancia de formar grupos de trabajo que permitan realizar estudios multicéntricos como los mencionados, los cuales tienen un gran valor epidemiológico.

Propiedad intelectual. Las autoras declaran que los datos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Las autoras declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Las autoras declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2023 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: Cecilia Zubiri C, Guzmán L. Importancia y dificultades de la recolección de datos en pediatría. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023; 53(2):101-103. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.330>

Referencias

1. Crowe S, Reid A, Knox D, Woodcock A, Siddiqui A, Vögele C. Developing and piloting a tool to assess the quality of data collection in clinical studies in pediatrics. *Contemp Clin Trials*. 2015;45(Pt B):251-256.
2. Abshire M, Dinglas VD, Cajita MIA, Eakin MN, Needham DM, Himmelfarb CD. Participant retention practices in longitudinal clinical research studies with pediatric populations: A systematic review. *Contemp Clin Trials*. 2018;68:55-66. DOI:10.1186/s12874-017-0310-z
3. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271(9):703-707. DOI:10.1001/jama.1994.03510330081039
4. Bines JE, Kohl KS, Forster J, et al. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004;22(5-6):569-574. DOI:10.1016/j.vaccine.2003.09.016
5. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd ed. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208616/>
6. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011.
7. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005;2(8):e124. DOI:10.1371/journal.pmed.0020124
8. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16(1):15. DOI:10.1186/s12874-016-0116-4
9. Zarin DA, Tse T, Sheehan J. The proposed rule for U.S. clinical trial registration and results submission. *N Engl J Med*. 2015;372(2):174-180. DOI:10.1056/NEJMs1414226

Evaluaciones económicas en salud: ¿qué debemos tener en cuenta al leerlas?

Mariano Aníbal Giorgi 

Investigador principal. Unidad de Economía de la Salud y Tecnologías Sanitarias, Instituto Universitario CEMIC (IUC). Profesor asociado de Farmacología, Instituto Universitario CEMIC (IUC). Jefe del Área de Medicamentos, Construir Salud. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):104-108

Recibido: 20/06/2023 / Aceptado: 28/06/2023 / Publicado online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.332>

Las evaluaciones económicas en salud representan un abordaje técnico que aporta información en el proceso de toma de decisiones para incorporar o no un medicamento, un dispositivo o un método diagnóstico en un sistema de salud. Pero, antes de describirlas, repasaremos el marco conceptual que las contiene.

Salud y economía

La salud y la economía están íntimamente relacionadas. Como nos demostró la experiencia de la pandemia del COVID-19, una condición patológica puede desarticular al sistema económico de una sociedad (del mundo, en este caso). A su vez, la reorganización de dicho sistema ha permitido afrontar los múltiples desafíos de la enfermedad: inversión directa en el sistema de salud, vacunas, subsidios, entre tantos.¹ Asimismo, las condicio-

nes económicas en las que se desenvuelve una sociedad pueden influir en los habitantes, generar estilos de vida menos saludables, disminuir la accesibilidad a los servicios de salud y, en consecuencia, determinar una mayor prevalencia e incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles (cardiovasculares, oncológicas) y cambios en la mortalidad.²

La salud está reconocida como un derecho humano por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ello implica la «obligación legal de los Estados a asegurar el acceso al cuidado de la salud en forma oportuna, aceptable y asequible», y forma parte de la agenda 2030 para el Desarrollo Sustentable y Cobertura Universal de Salud.³⁻⁴ **El término asequible implica que desde el máximo nivel mundial de planificación sanitaria, la OMS, se tiene en consideración que los aspectos económicos son una parte esencial de la salud.** Todos los recursos involucrados en la provisión de servicios de salud (denominados **tecnologías sanitarias** o **TS**) tienen un impacto económico para beneficiarios, personal de salud, efectores, industria de medicamentos y dispositivos, y autoridades de salud. Cada vez que una persona requiere de atención o es parte de una intervención preventiva, hay un costo involucrado que será diferente según qué parte del proceso consideremos. Tomemos un ejemplo muy conciso: una persona que concurre a una consulta ambulatoria en un centro de salud puede tener que cubrir el traslado, el lucro cesante o incluso algún tipo de copago. Por otra parte, el centro de salud tiene que costear el personal, los insumos, la infraestructura. Finalmente, si se ha prescripto un medicamento, el costo puede estar repartido entre el paciente,

Correspondencia: Mariano Aníbal Giorgi
Correo electrónico: marianoagiorgi@gmail.com

la farmacia y el financiador (un seguro de salud, el Estado).⁵ Cada vez que nos vemos frente a la necesidad de prescribir un medicamento, un estudio diagnóstico o un procedimiento debemos tener presente que alguien, en algún punto, deberá cargar con el precio de lo que hemos indicado hacer. Por lo tanto, es importante poder establecer cuáles son los recursos de salud que mayor beneficio aportan a los pacientes y que justifican el costo.

La salud tiene valor y precio

En los cursos de Economía de la salud es habitual mencionar una frase de Antonio Machado quien, en Proverbios y Cantares dice: «Todo necio confunde valor con precio». Técnicamente hablando, definimos valor como el beneficio clínico de una TS y precio como la consecuencia pecuniaria de ésta.

La decisión acerca del valor (entendido como **beneficio clínico**) que aporta una TS debe apoyarse en criterios estandarizados basados en un robusto sistema de análisis de calidad de evidencia.⁶ Sistemas como el GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)⁷ o los niveles de evidencia del CEBM (Centre for Evidence Based Medicine de la Universidad de Oxford)⁸ son dos de los principales marcos conceptuales que han permitido definir la calidad de la evidencia de las diferentes TS. En el caso del GRADE, el proceso comienza por analizar en la literatura médica qué es importante para los pacientes y luego incorporar otras miradas, como la eficacia de las intervenciones y el impacto poblacional que pudieran tener utilizando estrictos criterios sobre la calidad metodológica de las fuentes de evidencia. En el caso del CEBM el foco está puesto en determinar qué tipo de diseño de investigación es el más adecuado para responder a una pregunta, desde la eficacia y la seguridad hasta los aspectos epidemiológicos y económicos. Si bien la principal fuente de evidencia sobre la eficacia y la seguridad de las TS proviene de ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis, sus resultados no pueden ser trasladados directamente a los pacientes, generalmente debido a que tienen estrictos criterios de inclusión y exclusión. Para complementar esas fuentes, en años recientes se han sumado los estudios de vida real (conocidos como *Real-World Evidence*) que aportan información sobre el desempeño de una TS en pacientes y escenarios asistenciales reales.⁹ La otra fuente de evidencia recientemente incorporada al análisis de valor de una TS son los *patient-reported outcomes* (PROs) que incluyen la perspectiva de los pacientes a través de estudios que miden los resultados clínicos directamente, por ejemplo, a través de escalas.¹⁰ La integración de otras miradas resulta en escenarios donde las decisiones sobre

la evidencia no son sencillas. Por ejemplo, un nuevo medicamento puede aportar incremento en la supervivencia global pero a expensas de una alta incidencia de eventos adversos graves y, en consecuencia, implicar una mala calidad de vida para los pacientes. Por lo tanto, el beneficio clínico puede ser medido en eventos (por ejemplo, mortalidad, hospitalizaciones) o en medidas que combinan supervivencia y calidad de vida como son los Años de Vida Ajustados a Calidad (QALY, por sus siglas en inglés).¹¹ Finalmente, a la hora de considerar el beneficio clínico de una TS, es importante resaltar que cada país o jurisdicción tiene características propias (población, infraestructura, recursos humanos, accesibilidad al sistema de salud, acceso a medicamentos) que también podrían modificar los resultados clínicos de una enfermedad¹² y el impacto esperado de una TS sobre una determinada enfermedad o condición.¹³

En lo referente al precio (o costo, según se lo mire) es importante remarcar que se debe considerar no sólo el precio de compra o la adquisición de una TS, sino también todos los costos asociados al manejo de la enfermedad, tal como señalamos previamente.⁵ Es decir, **una TS puede tener un alto costo de adquisición pero representar un menor costo final por resultar en un menor uso de recursos (por ejemplo, hospitalizaciones, muertes)**. El costo es diferente para los diversos participantes del sistema de salud y varía según el tipo de TS (si es una terapia innovadora, por ejemplo, será más cara), el tiempo que debemos usarla (por ejemplo, tratamientos de por vida) y, lo más importante, según en qué país estemos. Por lo tanto, los costos **no son extrapolables o aplicables de la misma manera en una jurisdicción que en otra** (lo que técnicamente se denomina no transferabilidad).¹⁴

¿Cuánto se debe pagar por una tecnología sanitaria?

Esta es, sin dudas, una de las preguntas más difíciles de responder. Dos elementos centrales deben ser considerados para enfrentar este dilema: 1) el valor y la calidad de la evidencia que aporta una TS y 2) la asequibilidad. Un abordaje utilizado a nivel global desde hace ya muchas décadas es el del precio basado en el valor (*value-based price*). Brevemente, se trata de establecer un precio aceptable para obtener un beneficio en salud, por ejemplo, precio por QALY ganado. En algunos países este precio está bien definido y representa el gasto que se puede realizar para incorporar una nueva TS considerando la equidad en el uso de los recursos.¹⁵ Por ejemplo, el Reino Unido suele situar este precio entre £ 20 000 y £ 30 000 por QALY obtenido. En otros casos, este umbral de pago (threshold) se define utilizando el pro-

ducto interno bruto (PIB) per capita e intenta reflejar que monto sería adecuado invertir para poder mejorar la salud de una población.¹⁶ Estos umbrales definen lo que un sistema de salud está dispuesto a pagar (*willingness to pay*) para lograr un beneficio en salud y para afirmar que una TS es costo-efectiva.

Evaluaciones económicas en salud. El caso de la farmacoeconomía

Las **evaluaciones económicas** son un conjunto de métodos de análisis que permiten aportar información sobre el impacto económico de una TS. Una de las ramas de las evaluaciones económicas en salud aborda el uso de fármacos y es conocida como **farmacoeconomía**

(FE). La metodología de análisis farmacoeconómico está estandarizada y eso permite tener robustez metodológica. Una de las principales fuentes de estandarización proviene de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) que publica consensos para la realización de estudios de FE.¹⁷ Básicamente, los estudios de FE comparan dos o más opciones terapéuticas para determinada enfermedad o condición, y miden costos y beneficios clínicos para todas las opciones utilizando los mismos criterios.

Los tipos básicos de análisis más utilizados en farmacoeconomía son: **análisis de costo-beneficio, costo-efectividad, costo-minimización e impacto presupuestario** (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos principales de evaluaciones económicas en salud

Tipo de evaluación	Unidades de medida	Expresión del resultado
Análisis de costo beneficio (ACB)		
costo de la droga A - costo de la droga B	dinero	cociente de dinero
beneficio de la droga A - beneficio de la droga B	dinero	
Análisis de costo efectividad (ACE)		
costo de la droga A - costo de la droga B	dinero	cociente de costo-efectividad incremental
beneficio de la droga A - beneficio de la droga B	unidades clínicas (QALY)	
Análisis de costo minimización		
costo de la droga A - costo de la droga B	dinero	diferencia de dinero
Análisis de impacto presupuestario		
gasto en salud con la droga A - gasto en salud con la droga B presupuesto para el manejo de la enfermedad	dinero	diferencia de dinero en relación al presupuesto

Análisis de costo-beneficio (ACB): este tipo de estudio mide tanto los costos como los beneficios en salud en unidades monetarias (dólares estadounidenses, por ejemplo). Este enfoque contempla sólo el valor económico de la salud. Los ACB son de gran utilidad para evaluar el impacto financiero de programas de salud que utilizan intervenciones farmacéuticas.

Análisis de costo-efectividad (ACE): en términos estrictos, en este tipo de estudio los costos se miden en unidades monetarias, y los resultados en unidades de efectividad clínica como años de vida ganados, muertes o eventos

clínicos evitados y en QALYs. Si comparamos dos drogas, A y B, tendremos, para cada una de ellas, una efectividad clínica (por ejemplo, QALYs obtenidos) y el costo total que representa el uso de cada una de ellas. De tal modo, tendremos un cociente de costo y beneficio para cada una de ellas. La diferencia entre ambas es el cociente de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) que expresa cuánto más se paga por el beneficio extra obtenido en salud. Esta medida se correlaciona con los umbrales de pago (mencionados previamente).

Análisis de costo-minimización (ACM): analiza, para

dos drogas que tienen la misma efectividad clínica, las diferencias de costos. Es una forma simple de evaluación que permite una aproximación rápida al problema.

Análisis de impacto presupuestario (AIP): analiza el gasto integral en salud que implica el uso de un medicamento respecto a otro en relación al presupuesto en salud. Contempla el hecho de que los recursos en salud tienen un límite definido.

Si bien cada una de estas herramientas tiene características técnicas específicas comparten el hecho de que integran valor y precio en una sola evaluación y permiten, en definitiva, tener una medida estandarizada.

¿Qué elementos se deben considerar para leer una evaluación económica en salud?

Sin ser especialistas en la materia, los médicos asistenciales estamos expuestos cada vez con mayor frecuencia a estudios de estas características. Si bien hemos mencionado que existen métodos estandarizados, es importante resaltar algunas consideraciones que debemos tener presentes para valorar la literatura científica en este campo:

1. Calidad de la evidencia: el estudio debe reportar con claridad qué estudios consideró para la estimación de la efectividad clínica de la TS;

2. Calidad de los datos de costos: si bien no es posible saber con precisión los costos en salud de cada sistema o jurisdicción, deben estar reportadas, cuando menos, las fuentes de los mismos;

3. Datos locales: la evaluación económica debe estar realizada o adaptada al país o la jurisdicción donde se está considerando el uso de la TS. Es decir, debe tener información epidemiológica, sobre el uso de los recursos y los costos locales.

Finalmente, considerando que las condiciones económicas actuales pueden ser inestables, los estudios deben tener, asimismo, precisiones sobre este punto.¹⁸

Propiedad intelectual. El autor declara que los datos y la tabla presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. El autor declara que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. El autor declara no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2023 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: Giorgi M A. Evaluaciones económicas en salud: ¿qué debemos tener en cuenta al leerlas?. Acta Gastroenterol Latinoam. 2023;53(2):104-108. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.332>

Referencias

- World Bank. The World Bank Group's Response to the COVID-19 (coronavirus) Pandemic. Disponible en: <https://www.worldbank.org/en/who-we-are/news/coronavirus-covid19>
- MacDonald R, Horton R. Trade and health: time for the health sector to get involved. Lancet. 2009 Jan 24;373(9660):273-4.
- Human Rights. World Health Organization. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-rights-and-health>
- Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015. United Nations. Disponible en: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N15/291/89/PDF/N1529189.pdf?OpenElement>
- Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. Lancet. 2001 Sep 22;358(9286):993-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06107-4. PMID: 11583768.
- Djulgovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. Lancet. 2017 Jul 22;390(10092):415-423
- The GRADE Working Group. Disponible en: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
- Levels of Evidence. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
- Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. Perspect Clin Res. 2021 Jul-Sep;12(3):171-174. DOI: 10.4103/picr.picr_62_21. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34386383; PMCID: PMC8323556.
- Patient-Reported Outcomes and other Clinical Outcome Assessments. Food and Drug Administration. Disponible en: [https://www.fda.gov/science-research/focus-areas-regulatory-science-report/focus-area-patient-reported-outcomes-and-other-clinical-outcome-assessments#:~:text=Patient%2Dreported%20outcomes%20\(PROs\)%3A,such%20as%20a%20pain%20scale](https://www.fda.gov/science-research/focus-areas-regulatory-science-report/focus-area-patient-reported-outcomes-and-other-clinical-outcome-assessments#:~:text=Patient%2Dreported%20outcomes%20(PROs)%3A,such%20as%20a%20pain%20scale)
- QALY. Glossary. NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/glossary?letter=q>
- Ma C, Congly SE, Chyou DE, Ross-Driscoll K, Forbes N, Tsang ES, Sussman DA, Goldberg DS. Factors Associated With Geographic Disparities in Gastrointestinal Cancer Mortality in the United States. Gastroenterology. 2022 Aug;163(2):437-448.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.04.019. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35483444; PMCID: PMC9703359.

13. Boissonnet CP, Giorgi MA, Carosella L, Brescacin C, Pissinis J, Guetta JN. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement in South America: A centre-level systematic review and meta-analysis of observational data. *J Eval Clin Pract*. 2021 Aug;27(4):785-798. DOI: 10.1111/jep.13469. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32881274.
14. Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, Reed SD, Rutten F, Sculpher M, Severens J. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009 Jun;12(4):409-18. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00489.x. Epub 2009 Jan 12. PMID: 19900249.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2008. London: NICE; 2008. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>
16. Pichon-Riviere A, Drummond M, Palacios A, Garcia-Marti S, Augustovski F. Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures. *Lancet Glob Health*. 2023 Jun;11(6):e833-e842. DOI: 10.1016/S2214-109X(23)00162-6. PMID: 37202020.
17. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. 2022 Jun;25(6):1060. DOI: 10.1016/j.jval.2022.03.002. Epub 2022 Apr 23. Erratum for: *Value Health*. 2022 Jan;25(1):10-31. PMID: 35474251.
18. Giorgi MA, Boissonnet CP, Luque PS, Piastrella J, Porley C, Di-tata F, Volman S. Cost-effectiveness in unstable economies: the case of sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction in Argentina. *Health Econ Rev*. 2023 Feb 18;13(1):13. DOI: 10.1186/s13561-023-00427-w. PMID: 36808581; PMCID: PMC9938575.

Health Economic Evaluations: What Should We Take into Account When Reading Them?

Mariano Aníbal Giorgi 

Principal investigator. Health Economics and Health Technologies Unit, Instituto Universitario CEMIC (IUC).

Associate Professor of Pharmacology, Instituto Universitario CEMIC (IUC).

Head of Pharmacology, Construir Salud.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):109-112

Recibido: 20/06/2023 / Aceptado: 28/06/2023 / Publicado online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.332>

Health economic evaluations represent a technical approach that provides information in the decision-making process to incorporate or not a drug, a device or a diagnostic method in a healthcare system. However, before describing them, we will review the conceptual framework that contains them.

Health and Economy

Health and economy are closely related. As the experience of the COVID-19 pandemic has shown us, a pathological condition can disrupt the economic system of a society -of the world, in this case-. In turn, the reorganization of this system has made it possible to meet the multiple challenges of the disease: direct investment

in the healthcare system, vaccines, subsidies, among others.¹ Likewise, the economic conditions in which a society develops can influence the inhabitants, generate less healthy lifestyles, reduce accessibility to healthcare services and, consequently, lead to a higher prevalence and incidence of chronic non-communicable diseases (cardiovascular, oncological) and changes in mortality patterns.²

Health is recognized as a human right by the World Health Organization (WHO), which implies the a "legal obligation of States to ensure access to healthcare in a timely, acceptable and **affordable** way", and is part of the 2030 agenda for Sustainable Development and Universal Health Coverage.³⁻⁴ **The term “affordable” implies that from the world’s highest level of health planning, the WHO, takes into consideration that economic aspects are an essential part of health.** All resources involved in the provision of healthcare services (called **health technologies - HT**) have an economic impact for beneficiaries, healthcare personnel, providers, payors, the pharmaceutical and device industry, and health authorities. Every time a person requires care or is part of a preventive intervention, there is a cost involved that has to vary depending on which part of the process we consider. Let's take a very concise example: a person who attends an outpatient consultation at a health center may have to cover transportation, loss of earnings or even some type of co-payment. On the other hand, the health center will pay for the personnel, supplies, and infrastructure. Finally, if a drug has been prescribed, the cost may be shared

Correspondence: Mariano Anibal Giorgi
Email: marianoagiorgi@gmail.com

among the patient, the pharmacy and the funder (health insurance, the State).⁵ Every time we face the need to prescribe a drug, a diagnostic study, or a procedure, we must keep in mind that someone, at some point, will have to bear the cost of what we have been told to do. Therefore, it is important to be able to establish which health resources provide the greatest benefit to patients and justify the cost.

Health Has a Value and a Price

In Health Economics courses it is common to mention a quote from Antonio Machado (Proverbios y Cantares): "A fool confuses value with price". Technically speaking, we define value as the clinical benefit of a HT and price as its financial consequence.

The decision on the value (understood as clinical benefit) provided by a HT should be supported by standardized criteria based on a robust system of evidence-quality analysis.⁶ Systems such as GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)⁷ or Levels of Evidence from the CEBM (Center for Evidence Based Medicine of the University of Oxford)⁸ are two of the main conceptual frameworks that have made it possible to define the quality of the evidence for different HT. In the case of GRADE, the process begins by analyzing the medical literature to find what is important to patients and then incorporating other perspectives, such as the efficacy of the interventions and the population impact that they may have, using strict criteria on the methodological quality of the sources of evidence. In the case of the CEBM, the focus is on determining which type of research design is the most appropriate to answer a question, from efficacy and safety to epidemiological and economic aspects. Although the main source of evidence on the efficacy and safety of HT comes from randomized clinical trials and meta-analyses, the results cannot be directly transferred to patients usually because of strict inclusion and exclusion criteria. To complement these sources, in recent years, real-life studies (called *Real-World Evidence*) has been added to provide information on the performance of a HT in real patients and healthcare scenarios.⁹ The other source of evidence recently incorporated into the value analysis of a HT is the *patient-reported outcomes* (PROs), which include the patient's perspective through studies that directly measure clinical results, for example, through scales.¹⁰ The integration of other perspectives works well in scenarios where decisions about the evidence are not easy. For example, a new drug may provide an increase in overall survival but at the cost of a high

incidence of serious adverse events and, consequently, imply a poor quality of life for patients. Therefore, the clinical benefit can be measured in terms of events (for example, mortality, hospitalizations) or by using measures that combine survival and quality of life such as Quality Adjusted Life Years (QALY).¹¹ Finally, when considering the clinical benefit of HT, it is important to highlight that each country or jurisdiction has its own characteristics (population, infrastructure, human resources, accessibility to the healthcare system, access to drugs) that could also modify the clinical results of a disease¹² and the expected impact of HT on specific diseases or conditions.¹³

Regarding the price (or cost, depending on your point of view), it is important to note that not only the purchase or acquisition price of a HT should be considered, but also all the costs associated with disease management, as previously indicated.⁵ In other words, a HT **may have a high acquisition cost but represents a lower final cost because it results in a lower use of resources (for example, hospitalizations, deaths)**. The cost is different for the various participants in the healthcare system and varies according to the type of HT (an innovative therapy will be more expensive, for instance), the duration of use (for example, lifelong treatments) and, most importantly, the country we are in. Therefore, costs cannot be extrapolated or applied from one jurisdiction to another, which is technically known as non-transferability.¹⁴

How Much Should Be Paid for a Health Technology?

This is undoubtedly one of the most difficult questions to answer. Two central elements must be considered to face this dilemma: 1) the value and quality of the evidence provided by a HT and 2) affordability. A globally used approach for many decades has been the *value-based pricing*. Briefly, it is about establishing an acceptable price for a health benefit, for example, price per QALY gained. In some countries this price is well defined and represents the expense that can be made to incorporate a new HT considering equity in the use of resources.¹⁵ For example, the UK typically places this price between £ 20,000 and £ 30,000 per QALY gained. In other countries, this threshold is defined using gross domestic product (GDP) per capita which intends to represent the amount of money that would be appropriate to invest in order to improve healthcare for the population.¹⁶ These thresholds define what a healthcare system is willing to pay to achieve a health benefit and to claim that a HT is cost-effective.

Health Economic Evaluations. The Case of Pharmacoeconomics

Economic evaluations are a set of analytical methods that provide information on the economic impact of a HT. One branch of health economic evaluations deals with drugs use and is known as pharmacoeconomics (PE). The methodology of pharmacoeconomic analysis is standardized, allowing methodological robustness. One of the main sources of standardization comes from the Interna-

tional Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), which publishes consensus for conducting PE studies).¹⁷ Basically, PE studies compare two or more therapeutic options for a given disease or condition. They measure clinical costs and benefits for all options using the same criteria.

The basic types of analysis most commonly used in pharmacoeconomics are: cost-benefit, cost-effectiveness, cost-minimization and budgetary impact (Table 1).

Table 1. Main types of health economic evaluations

Type of evaluation	Units	Result
COST-BENEFIT ANALYSIS		
Cost of drug A - Cost of drug B	money	Monetary ratio
Drug A benefit - Drug B benefit	money	
COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS		
Cost of drug A - Cost of drug B	money	Incremental cost-effectiveness ratio
Drug A benefit - Drug B benefit	(QALY)	
COST-MINIMIZATION ANALYSIS		
Cost of drug A - Cost of drug B	money	Money difference
BUDGETARY IMPACT ANALYSIS		
Health expenditure with drug A - Health expenditure with drug B	money	Monetary difference regarding to budget
Budget for disease management		

Cost-Benefit Analysis (CBA): this type of study measures both health costs and benefits in monetary units (US dollars, for example). This approach contemplates only the economic value of health. CBAs are very useful in order to assess the financial impact of health programs that involve pharmaceutical interventions.

Cost-Effectiveness Analysis (CEA): strictly speaking, in this type of study, costs are measured in monetary units and health outcomes in units of clinical effectiveness as life years gained, deaths or events avoided, and in QALY. If we compare two drugs, A and B, for each drug, there would be a clinical effectiveness measure (per QALY) and the total cost of using each. Thus, there would be a cost-benefit ratio for each of them. The difference between the two is the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), which expresses how much more is paid for the extra health benefit obtained. This measure is correlated with payment thresholds mentioned previously.

Cost-Minimization Analysis (CMA): this analysis compares the costs of two drugs that have the same clinical effectiveness. It is a simple form of evaluation that allows a quick approach to the problem.

Budgetary Impact Analysis (BIA): this analysis examines the overall healthcare expenditure involved in the use of one drug compared to another in relation to the health budget. It contemplates the fact that healthcare resources have a defined limit.

Although each of these tools has specific technical characteristics, they share the fact that they integrate value and price into a single evaluation and ultimately provide a standardized measurement.

What Elements Should Be Considered to Read Health Economic Evaluations?

Without being specialists in the field, healthcare physicians are increasingly exposed to studies of these characteristics. Although we have mentioned that there are standardized methods, it is important to highlight some considerations that we must keep in mind to assess the scientific literature in this field:

1. Quality of evidence: the study should clearly report which studies were considered to estimate the clinical effectiveness of HT.
2. Quality of cost data: although it is not possible to

precisely know the health costs of each system or jurisdiction, at least the sources of these costs should be reported.

3. Local data: the economic evaluation should be carried out or adapted to the country or jurisdiction where the use of HT is being considered. That is, it should have epidemiological information, resource use data, and local cost information.

Finally, considering that the current economic conditions may be unstable, the studies should also provide information on this point.¹⁸

Intellectual Property. *The author declares that the data and table presented in the manuscript are original and were carried out at his belonging institution.*

Funding. *The author declares that there were no external sources of funding.*

Conflict of interest. *The author declares that he has no conflicts of interest in relation to this article.*

Copyright



© 2023 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: Giorgi M A. Health Economic Evaluations: what should we take into account when reading them?. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2023;53(2):109-112. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.332>

References

- World Bank. The World Bank Group's Response to the COVID-19 (coronavirus) Pandemic. Disponible en: <https://www.worldbank.org/en/who-we-are/news/coronavirus-covid19>
- MacDonald R, Horton R. Trade and health: time for the health sector to get involved. *Lancet.* 2009 Jan 24;373(9660):273-4.
- Human Rights. World Health Organization. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-rights-and-health>
- Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015. United Nations. Disponible en: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N15/291/89/PDF/N1529189.pdf?OpenElement>
- Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. *Lancet.* 2001 Sep 22;358(9286):993-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06107-4. PMID: 11583768.
- Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet.* 2017 Jul 22;390(10092):415-423.
- The GRADE Working Group. Disponible en: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
- Levels of Evidence. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
- Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res.* 2021 Jul-Sep;12(3):171-174. DOI: 10.4103/picr.picr_62_21. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34386383; PMCID: PMC8323556.
- Patient-Reported Outcomes and other Clinical Outcome Assessments. Food and Drug Administration. Disponible en: [https://www.fda.gov/science-research/focus-areas-regulatory-science-report/focus-area-patient-reported-outcomes-and-other-clinical-outcome-assessments#:~:text=Patient%2Dreported%20outcomes%20\(PROs\)%3A,such%20as%20a%20pain%20scale](https://www.fda.gov/science-research/focus-areas-regulatory-science-report/focus-area-patient-reported-outcomes-and-other-clinical-outcome-assessments#:~:text=Patient%2Dreported%20outcomes%20(PROs)%3A,such%20as%20a%20pain%20scale)
- QALY. Glossary. NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/glossary?letter=q>
- Ma C, Congly SE, Chyou DE, Ross-Driscoll K, Forbes N, Tsang ES, Sussman DA, Goldberg DS. Factors Associated With Geographic Disparities in Gastrointestinal Cancer Mortality in the United States. *Gastroenterology.* 2022 Aug;163(2):437-448.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.04.019. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35483444; PMCID: PMC9703359.
- Boissonnet CP, Giorgi MA, Carosella L, Brescacin C, Pissinis J, Guetta JN. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement in South America: A centre-level systematic review and meta-analysis of observational data. *J Eval Clin Pract.* 2021 Aug;27(4):785-798. DOI: 10.1111/jep.13469. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32881274.
- Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, Reed SD, Rutten F, Sculpher M, Severens J. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health.* 2009 Jun;12(4):409-18. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00489.x. Epub 2009 Jan 12. PMID: 19900249.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2008. London: NICE; 2008. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>
- Pichon-Riviere A, Drummond M, Palacios A, Garcia-Marti S, Augustovski F. Determining the efficiency path to universal health coverage: cost-effectiveness thresholds for 174 countries based on growth in life expectancy and health expenditures. *Lancet Glob Health.* 2023 Jun;11(6):e833-e842. DOI: 10.1016/S2214-109X(23)00162-6. PMID: 37202020.
- Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health.* 2022 Jun;25(6):1060. DOI: 10.1016/j.jval.2022.03.002. Epub 2022 Apr 23. Erratum for: *Value Health.* 2022 Jan;25(1):10-31. PMID: 35474251.
- Giorgi MA, Boissonnet CP, Luque PS, Piastrella J, Porley C, Ditata F, Volman S. Cost-effectiveness in unstable economies: the case of sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction in Argentina. *Health Econ Rev.* 2023 Feb 18;13(1):13. DOI: 10.1186/s13561-023-00427-w. PMID: 36808581; PMCID: PMC9938575.

Hemocromatosis hereditaria

Florencia Yamasato  · Jorge Daruich 

Sección Hepatología. Servicio de Gastroenterología. Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):113-125

Recibido: 17/02/2023 / Aceptado: 28/05/2023 / Publicado online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.303>

Resumen

La hemocromatosis hereditaria o genética engloba a un grupo de trastornos en los que distintas mutaciones generan una sobrecarga de hierro que afecta a diferentes órganos y sistemas. Esta enfermedad librada a su historia natural puede provocar cirrosis, hepatocarcinoma, diabetes mellitus y artropatías entre otras patologías. El compromiso de uno o más componentes del eje hepcidina-ferroportina del sistema del metabolismo del hierro es el común denominador de los distintos tipos de hemocromatosis hereditaria. La mutación del gen HFE C282Y es la más frecuentemente detectada en los pacientes del norte de Europa y su descendencia. El diagnóstico se sustenta en el fenotipo bioquímico, la resonancia magnética que muestra sobrecarga de hierro hepático y la detección de la mutación HFE C282Y, en ausencia de otras comorbilidades. Sin embargo, en Sudamérica la mutación del gen HFE C282Y es poco frecuente, modificando el algoritmo para realizar el diagnóstico de la enfermedad. Los tratamientos de elección que pueden revertir el compromiso de los órganos afectados por la sobrecarga de hierro son las flebotomías o las eritroaféresis.

Palabras claves. Hemocromatosis hereditaria, gen HFE, hepcidina, ferritina, cirrosis, flebotomías.

Hereditary Hemochromatosis

Summary

Hereditary or genetic hemochromatosis is a group of disorders in which different mutations lead to iron overload affecting different organs and systems. This disease left to its natural history can cause cirrhosis, hepatocarcinoma, diabetes mellitus and arthropathies, among other pathologies. The involvement of one or more components of the hepcidin-ferroportin axis of the iron metabolism system is the common denominator of the different types of hereditary hemochromatosis. The HFE C282Y gene mutation is the most frequently detected mutation in Northern European patients and offspring. Diagnosis is based on the biochemical phenotype, magnetic resonance imaging showing hepatic iron overload and detection of the HFE C282Y mutation, in the absence of other comorbidities. However, in South America, the HFE C282Y gene mutation is rare, which changes the algorithm for diagnosing the disease. The treatments of choice, which can reverse the involvement of organs affected by iron overload, are phlebotomies or erythropheresis.

Keywords. Hereditary hemochromatosis, HFE gen, hepcidin, ferritin, cirrhosis, phlebotomies.

Abreviaturas

HCC: Hepatocarcinoma.

DM: Diabetes mellitus.

HH: Hemocromatosis hereditaria.

DMT1: Sigla en inglés de transportador de metales divalentes 1.

HCP1: Sigla en inglés de proteína transportadora hemo 1.

Fe²⁺: Hierro en estado ferroso.

Fe³⁺: Hierro en estado férrico.

FPN1: Ferroportina.

Correspondencia: Florencia Yamasato
Correo electrónico: florenciyamasato@gmail.com

Tf: Transferrina.
NTBI: Sigla en inglés de hierro no unido a la transferrina.
Tfr1: Sigla en inglés de receptores de transferrina 1.
Tfr2: Sigla en inglés de receptores de transferrina 2.
Ft: Ferritina.
HEP: Hepcidina.
HAMP: Sigla en inglés de péptido antimicrobial de hepcidina.
HJV: Hemojuvelina.
SLC40A1: Miembro 1 de la familia de transportadores de solutos 40.
NGS: Sigla en inglés de secuenciación de nueva generación.
FS: Ferritina sérica.
STf: Saturación de transferrina.
AST: Aspartatato aminotransferasa.
ALT: Alanina aminotransferasa.
HHg: Hipogonadismo hipogonadotrófico.
CoQ10: Coenzima Q10.
*RM T2**: Resonancia magnética T2 estrella.

Hemocromatosis

La hemocromatosis incluye un grupo de trastornos en los que se produce una acumulación progresiva de hierro en diferentes parénquimas, sobre todo en el hígado. Es una enfermedad sistémica que puede afectar a casi todos los órganos de la economía. Librada a su historia natural, puede provocar cirrosis, hepatocarcinoma (HCC), diabetes mellitus (DM) y artropatías, entre otras patologías.¹ Se reconocen tres grandes grupos: a) hemocromatosis hereditaria o genética (HH), b) sobrecarga de hierro adquirida por trastornos diseritropoyéticos o enfermedades hepáticas crónicas y c) administración parenteral de hierro.¹

En los últimos años se produjo un gran avance en el conocimiento tanto del metabolismo del hierro como de la fisiopatología de la HH y sus implicancias en el estado oxidativo. En este artículo revisaremos la HH más frecuente, HH tipo I, y los fenotipos observados en Sudamérica.

Metabolismo del hierro

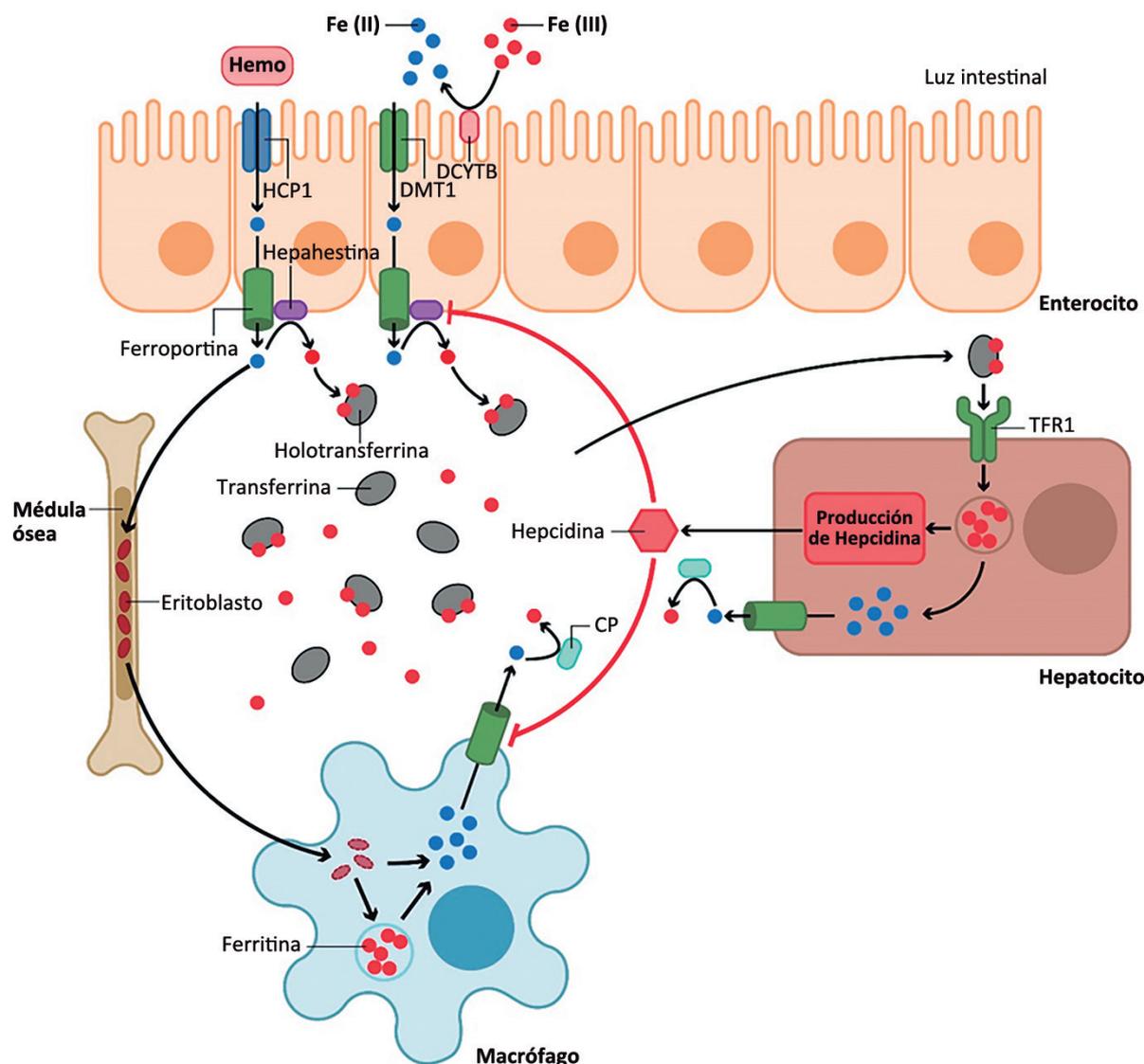
El hierro es un oligoelemento esencial que interviene en múltiples procesos metabólicos. Entre ellos se encuentran la síntesis de hemoglobina, la producción del grupo hemo y de centros ferro-sulfurados (Fe-S). Estos últimos participan como cofactores redox y son esenciales para la función de muchas proteínas y enzimas que intervienen en procesos biológicos fundamentales como la respiración celular, la replicación y reparación de ácidos nucleicos, reacciones metabólicas y mecanismos inmunológicos, entre otras funciones. Por otro lado, a pesar de ser esencial para

la vida, el exceso de hierro es tóxico debido a la habilidad de este metal para aceptar y ceder electrones fácilmente; esto origina un aumento de las concentraciones de especies reactivas de oxígeno que dañan a diferentes componentes celulares.² Debido a que el organismo no tiene la capacidad de eliminar el exceso de hierro, su metabolismo está fuertemente regulado por una serie de mecanismos intracelulares y humorales que controlan la expresión y el catabolismo de diferentes moléculas relacionadas con su absorción, transporte, reserva celular, salida y captación por los tejidos.³

La absorción de hierro es el resultado de un mecanismo complejo que ocurre en el duodeno y el yeyuno proximal. Inicialmente, en el estómago, el hierro hémico es disociado de las hemoproteínas (hemoglobina y mioglobina) y el no hémico es reducido a ferroso (Fe^{2+}).³ En los enterocitos duodenales, el transportador de metales divalentes 1 (DMT1) es el responsable más importante de la absorción del Fe^{2+} . A su vez, el hierro hémico es absorbido en el duodeno por la proteína transportadora hemo 1 (HCP1). Una vez que el hierro ingresa a los enterocitos, su destino dependerá de las concentraciones intracelulares.²

En condiciones en las que existe requerimiento de hierro, este es exportado a la circulación por la proteína transmembrana ferroportina (FPN1), que se encuentra en la membrana basolateral de los enterocitos. La FPN1, única proteína capaz de exportar hierro desde el interior de las células, se encuentra en altas concentraciones en los macrófagos, hepatocitos y enterocitos duodenales. Este micronutriente es transportado por la FPN1 para unirse a la transferrina (Tf). La Tf es una glicoproteína sintetizada principalmente por los hepatocitos, y es la principal transportadora de hierro (Fe^{3+}) en la sangre. En condiciones normales la Tf se encuentra saturada entre el 20 y el 40%. Cuando supera su capacidad se pueden observar formas de hierro no unido a la Tf (NTBI) que inducen una rápida captación del hierro por el hígado y eventualmente por otros órganos, ocasionando toxicidad celular. El hierro unido a la Tf llega a los precursores eritroides, hepatocitos y otras células a través de los receptores de transferrina 1 (Tfr1) y 2 (Tfr2). El complejo hierro-Tf-Tfr1/2 ingresa a la célula donde se libera el metal. A continuación la Tf y el Tfr se disocian para reiniciar un nuevo ciclo de transporte.² Si no es utilizado, el hierro que ingresa a la célula se almacena unido a la ferritina (Ft), proteína que se encuentra en altas concentraciones en las células del sistema reticuloendotelial y en los hepatocitos, debido a que en su forma libre es altamente tóxico. Cuando es requerido por el organismo, es liberado de la Ft para ser exportado nuevamente a la circulación a través de la FPN1. (Figura 1)

Figura 1. Metabolismo del hierro



El hierro se absorbe en los enterocitos. La forma no hémica de hierro se absorbe a través del transportador de cationes divalentes 1 (DMT1), luego de que su forma férrica (Fe³⁺) se transforma en ferroso (Fe²⁺) a través de las reductasas duodenales (DCYTB) y otras enzimas. El hierro hémico puede ingresar a los enterocitos a través de transportadores específicos (HCP1). Otra parte del hierro del organismo proviene de la degradación de los glóbulos rojos en los macrófagos. En ambos casos el hierro llega a la sangre a través de la ferroportina (FPN), donde se une a la transferrina (Tf) para poder ser transportado a los diferentes órganos para su utilización, médula ósea y hepatocitos, donde además de ser utilizado para diferentes funciones es almacenado unido a la ferritina. El hígado es el principal regulador de las concentraciones de hierro corporal, ya que en aquellas condiciones donde se saturan los transportadores de transferrina 1 (TfR1) se estimula la síntesis de hepcidina (HEP), cuya función, entre otras, es estimular la degradación de la FPN para que aumente el hierro en plasma. Diseño de la imagen Lic. Alejandra Yamasato.

Regulación de la homeostasis del hierro

La hepcidina (HEP), péptido antimicrobiano de 25 aminoácidos, es sintetizada fundamentalmente en el hígado. Es la principal reguladora de la homeostasis del hierro. Controla la exportación del hierro hacia el plasma a través de la degradación lisosomal de la FPN1 en los enterocitos, macrófagos y hepatocitos. La HEP disminuye la absorción de hierro cuando esta se encuentra aumentada, y viceversa, cuando la misma está disminuida. Los niveles de HEP son regulados en los hepatocitos por el nivel de

hierro circulante y tisular a través de la vía BMP-SMAD que estimula la expresión del gen HAMP (péptido antimicrobiano de HEP), que transcribe para la síntesis de HEP. La expresión de la HEP es inhibida por la deficiencia de hierro, la eritropoyesis, la hipoxia, la anemia, y probablemente por otros elementos como la testosterona. El mecanismo más importante por el cual se inhibe la síntesis de HEP es a través de una serin proteasa matriptasa 2, que cliva el complejo BMP-hemojuvelina (HJV), inhibiendo la vía BMP-SMAD.²⁻⁴

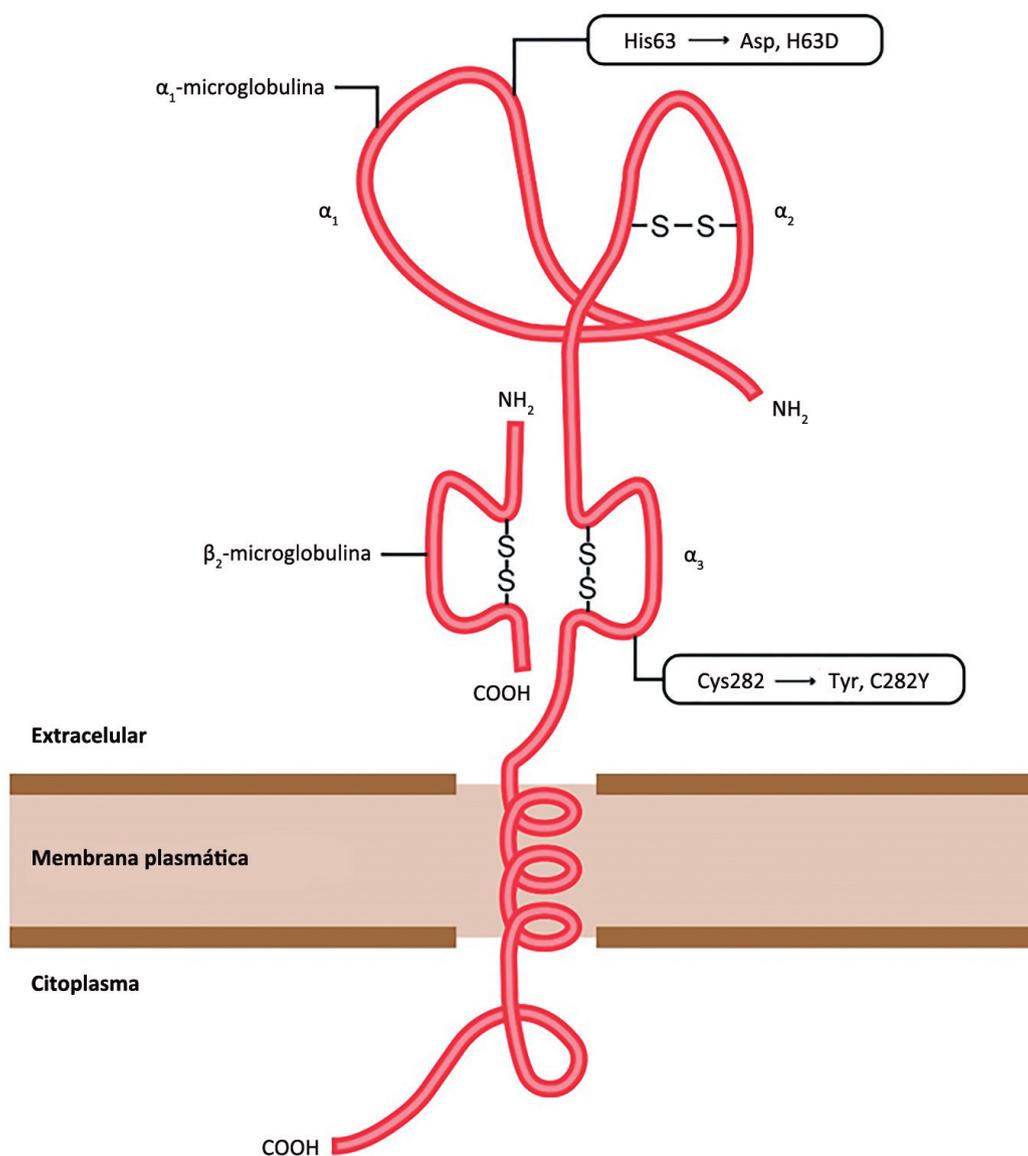
En relación al metabolismo del hierro, es importante destacar que además de la HEP y la FPN1 intervienen un importante número de genes y péptidos que también pueden ocasionar una sobrecarga o déficit de este micronutriente vital.

Trastornos del metabolismo del hierro: Hemocromatosis hereditaria

La HH engloba a un grupo de trastornos en los que existe alteración del eje HEP-FPN1, en los que la producción de HEP es insuficiente o bien existe una síntesis normal o aumentada, pero con desarrollo de resistencia a la HEP.⁵⁻⁶

Las HH que causan déficit de HEP son de herencia autosómica recesiva.⁶⁻⁷ El tipo más comúnmente observado entre los anglosajones es el asociado a la mutación del gen HFE (HH tipo I), que se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 6, siendo la homocigosis C282Y la mutación más frecuentemente descrita (Figura 1). La proteína HFE es una molécula HLA clase I que se encuentra en las membranas celulares en asociación con la β_2 -microglobulina, que es un cofactor de los Tfr1 y Tfr2. La mutación HFE altera el funcionamiento de los Tfr1 y Tfr2 en respuesta a las concentraciones de hierro. (Figura 2)

Figura 2. Proteína HFE



La proteína de transmembrana HFE tiene un papel fundamental en la homeostasis del hierro, facilitando la interacción entre la Tf y su receptor, con la formación de un complejo en el que interviene la β_2 -microglobulina. Las mutaciones del gen HFE impiden la ubicación correcta de la proteína HFE en la membrana o impiden su asociación con β_2 -microglobulina y la Tf. Diseño de la imagen Lic. Alejandra Yamasato.

El déficit de HEP también puede ser producto de la mutación de otros genes que transcriben para esta hormona, como HAMP (HH tipo IIb), o genes que aumentan las síntesis de HEP, como HJV (HH tipo IIa) o Tfr2 (HH tipo III).^{6,7} (Tabla 1)

Tabla 1. Hemocromatosis. Clasificación

Clasificación clásica de HH
• Tipo I: mutación gen HFE
• Tipo IIa: mutación gen HJV
• Tipo IIb: mutación gen HAMP (HEP)
• Tipo III: mutación gen Tfr2
• Tipo IV: mutación gen SCL40A1 (FPN1)

Por otra parte, la mutación del gen de la FPN1, llamado SLC40A1, es el único tipo de HH de herencia autosómica dominante. La mutación heterocigota de dicho gen puede producir una pérdida de los transportadores o una resistencia a la HEP (HH tipo IV).

En los últimos años se han descrito modificadores genéticos (polimorfismos de genes) que traducen para proteínas que participan en el metabolismo del hierro y que podrían modificar la penetrancia de los diferentes tipos de HH.^{3,8} (Tabla 1)

Recientemente, la BIOIRON Society recomendó una nueva clasificación de la HH basada en la existencia de otros genes que se encuentran asociados al metabolismo del hierro.⁹ Esta clasificación divide la sobrecarga de hierro primaria en: 1) asociada al gen HFE; 2) no asociada al gen HFE, relacionada a la mutación de los genes HAMP, TFR2, HJV, SLC40A1 (GOF); 3) formas digénicas asociadas a mutaciones homocigotas/heterocigotas de dos genes diferentes; 4) molecularmente no definida, dado que no se detectan otras secuencias luego de realizar estudios genéticos de rutina. De todas maneras, esta nueva clasificación aún no ha sido aceptada globalmente.

Epidemiología

Los datos epidemiológicos de la HH están sesgados porque los estudios incluyen mayoritariamente pacientes con las mutaciones del gen HFE, debido a las dificultades para analizar otras mutaciones en la práctica clínica. Además, muchos reportes son realizados en centros de referencia y excluyen individuos asintomáticos, lo que podría subestimar la prevalencia de la enfermedad. Con el advenimiento de la secuenciación de nueva generación (NGS) es probable que en los próximos años los datos epidemiológicos en pacientes con HH se modifiquen.

Hasta el momento, se estima que la enfermedad afecta a 1 cada 150-220 personas en los descendientes de individuos provenientes del norte europeo.¹⁰

En los estudios de prevalencia de las mutaciones realizados en pacientes con HH, el gen HFE está presente en aproximadamente el 80% de los casos en Europa del norte, porcentaje que disminuye en los países del sur europeo. La homocigosis HFE C282Y es la de mayor impacto.^{6,10}

La prevalencia de la mutación del gen HFE en los pacientes con HH en América del Norte también es elevada, estimándose alrededor del 80%. En Australia, en población blanca no hispana, es cercana al 100%. La heterocigosis C282Y/H63D se ha reportado con una prevalencia de 5,8% y 4,3% en Europa y América del Norte, respectivamente.^{10,16}

La prevalencia de los genes no HFE en los pacientes con HH tiene una evidencia escasa.

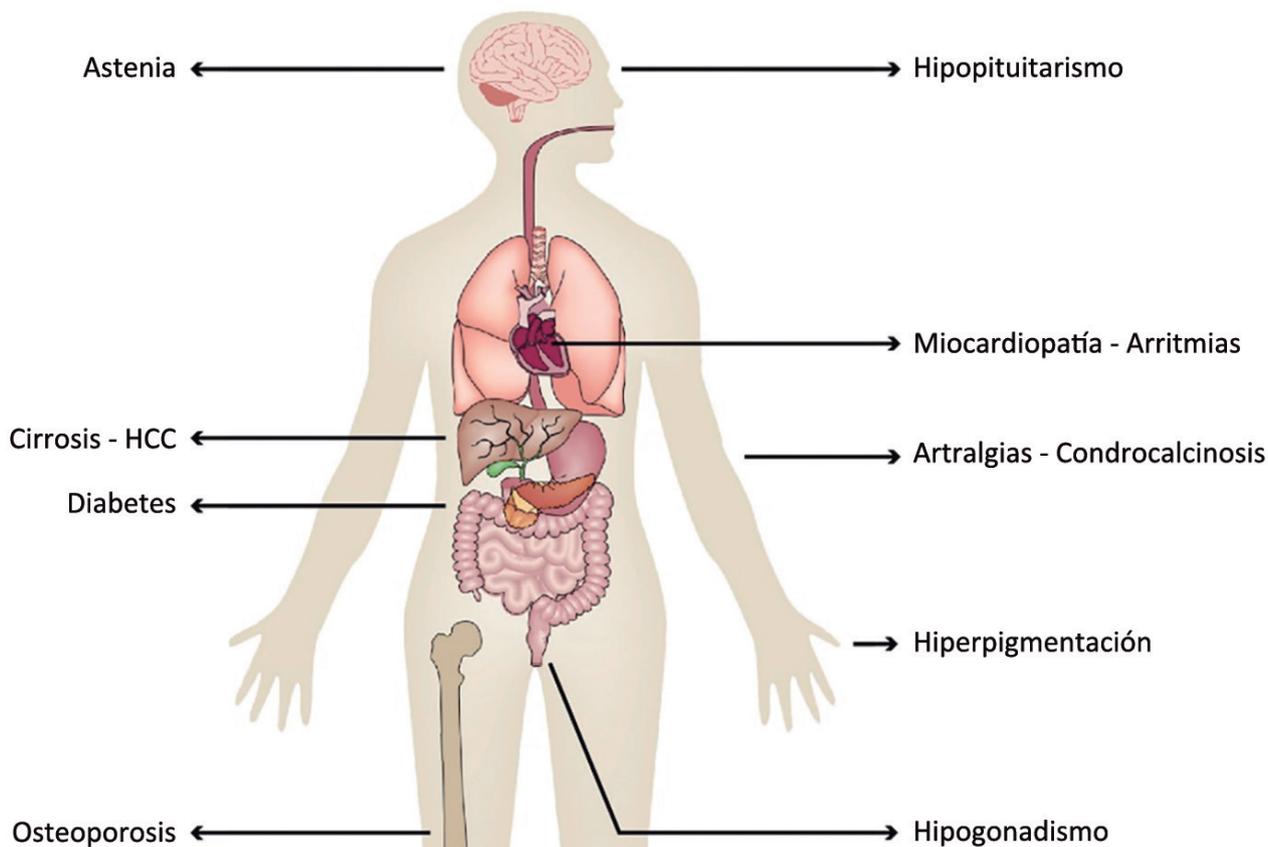
A diferencia de lo descrito en los países anglosajones, en Argentina, un estudio realizado en Buenos Aires en el Hospital de Clínicas José de San Martín en 276 pacientes con HH mostró una prevalencia de 14,29% para la mutación HFE homocigota C282Y y de 9,89% para la heterocigosis C282Y/H63D. A su vez, en la provincia de Misiones, Barreyro F. y col. observaron una prevalencia de 3% de la mutación homocigota C282Y en 34 pacientes con HH.¹¹⁻¹² Otro estudio realizado en Brasil en 51 individuos con HH, también encontró una baja prevalencia de la mutación homocigota C282Y (21,6%) y de la heterocigosis C282Y/H63D (11,7%).¹³

Manifestaciones clínicas

Los portadores de HH pueden ser asintomáticos o sintomáticos. (Figura 3). Las manifestaciones clínicas aumentan con la edad, en forma paralela al incremento de los depósitos de hierro y a los órganos afectados.

La triada clásica DM, piel bronceada y cirrosis descrita en el siglo XIX raramente se observa en la actualidad debido al diagnóstico en estadios más precoces de la enfermedad. Habitualmente los síntomas se manifiestan en adultos de mediana edad, sobre todo del sexo masculino, con astenia acompañada o no de una leve hipertransaminasemia.¹⁴

Publicaciones recientes muestran que en las últimas dos décadas los pacientes portadores de HH tienen una menor sobrecarga de hierro, menor prevalencia de cirrosis y menos manifestaciones extra hepáticas en comparación con los casos detectados previamente, probablemente vinculable al diagnóstico y tratamiento más temprano de la enfermedad.¹⁴

Figura 3. Manifestaciones clínicas

En la historia natural de la HH HFE sin tratamiento podemos distinguir una fase preclínica y otra clínica.^{1,14-15}

1- Estadio 0 – Fase preclínica (asintomática): predisposición genética a la sobrecarga, sin alteraciones detectables de la ferritina sérica (FS) o de la saturación de transferrina (STf).

2- Estadio I – Fase preclínica (asintomática): progresión de la sobrecarga de hierro. Se puede detectar elevación de la STf > 45% con FS normal (≤ 300 ng/ml en el varón y ≤ 200 ng/ml en la mujer). En esta fase los individuos continúan asintomáticos, pudiéndose observar sobrecarga de hierro en la resonancia magnética T2 estrella (RM T2*).

3- Estadio II – Fase preclínica (asintomática): sobrecarga de hierro corporal hasta 5 gramos. Se detecta elevación de la FS (> 300 ng/ml en varón y > 200 ng/ml en la mujer) y de la STf (> 45%).

4- Estadio III – Fase clínica: hierro corporal mayor de 5 gramos, con aumento conjunto de la FS (> 300 ng/ml en varón y > 200 ng/ml en la mujer) y de la STf (> 45%). Clínicamente es oligosintomática o sintomática. La calidad de vida puede estar afectada.

5- Estadio IV – Fase clínica: se aprecia daño en diferentes órganos que afecta la calidad de vida y compromete la supervivencia.

Si bien el gen HFE C282Y tiene una elevada prevalencia en la población caucásica, la penetrancia de la enfermedad es baja. Los estudios de seguimiento a largo plazo en los individuos no tratados, portadores del gen HFE C282Y homocigotas/heterocigotas o con mutaciones del gen H63D tienen una penetrancia bioquímica que se ha descrito entre un 57% y un 94% en los varones y en porcentajes menores en las mujeres. En un estudio australiano que incluyó 203 adultos entre 40 y 69 años con HH HFE, en un periodo de seguimiento de 12 años, se observó una penetrancia de enfermedades relacionadas con la sobrecarga de hierro de 28% en varones y 1,2% en mujeres.¹⁶

La penetrancia de la enfermedad está modificada por factores genéticos, ambientales y por la edad. En portadores de mutaciones del gen HFE, la concurrencia de mutaciones o polimorfismos en los otros genes que intervienen en el metabolismo del hierro definen una mayor o menor penetrancia. Entre los factores ambientales se destacan el

alcoholismo, tabaquismo, enfermedad hepática grasa, sobrepeso y hepatitis crónicas virales, entre otros.^{1, 17-18}

Astenia

Los portadores de HH son habitualmente asintomáticos durante mucho tiempo. Inicialmente, las manifestaciones son inespecíficas y, probablemente, la más frecuente es la astenia. Se suele presentar en los estadios precoces de la enfermedad, al comienzo es leve y con el tiempo puede llegar a ser invalidante. Se desconoce el mecanismo que produce este síntoma.¹⁷⁻¹⁸

Injuria hepática

En la gran mayoría de los individuos con HH menores de 30 años la enfermedad es clínicamente silente. Lo habitual es que el examen físico y las pruebas hepáticas de laboratorio sean normales. Sin embargo, en este grupo etario ya puede detectarse un aumento del nivel de la FS, la STf o ambas, con un aumento de la concentración hepática de hierro detectada por la RM T2* o por biopsia hepática.

Con la progresión de la sobrecarga férrica es frecuente observar hepatomegalia, que se detecta hasta en un 95% de los casos, acompañada usualmente de alteraciones en el metabolismo del hierro con elevación de la FS, la STf y las transaminasas, que habitualmente es leve.¹

La acumulación creciente de hierro a lo largo de los años provoca injuria hepática que puede evolucionar a fibrosis, cirrosis e incluso HCC.^{1, 5-7}

En aquellos pacientes no tratados la progresión a fibrosis avanzada (F3) o cirrosis se observa hasta en el 25% de los varones y en el 8% de las mujeres. Los factores de riesgo asociados a cirrosis son la presencia de FS > 1000 ng/ml, AST elevada, concentración hepática de hierro > 200 µmol/g, DM, artritis, depleción de hierro por sangrías > 9,6 g o ingesta alcohólica elevada. Los portadores de cirrosis tienen un riesgo incrementado de desarrollar HCC, estimado entre 12 y 200 veces superior a la población sana. Los pacientes con HH C282Y con FS ≥ 2000 ng/ml al momento del diagnóstico tienen mayor riesgo de HCC y mayor mortalidad. La incidencia de HCC a los 10 años es de aproximadamente 6% a 10%, con mayor riesgo en varones que en mujeres. Por ello, los portadores de HH con fibrosis avanzada (F3 y F4) deben ser incluidos en programas de vigilancia para detección precoz del HCC.²⁰

Una de las causas del diagnóstico en estadios más tempranos es la investigación de sobrecarga de hierro cuando se encuentra aumento de las aminotransferasas AST o ALT (aspartato aminotransferasa y alaninoaminotransferasa), así como sobrecarga de hierro hepática en una RM

de abdomen, solicitada por otros motivos. De forma similar a lo reportado en otras publicaciones, nuestro grupo encontró cirrosis en el 42,9% de los pacientes diagnosticados con HH entre 1991 y 2009 (n= 99), en contraste con el 23% de los pacientes diagnosticados entre 2009 y 2021 (n= 177), $p = 0.002$.

Artritis

La artritis es una manifestación clínica frecuente de la HH. Se ha descrito con una prevalencia que oscila entre 10% y 86,5%.²²⁻²³ En nuestra serie la hemos observado en el 24% de los casos. Como fue mencionado, la artritis se ha reportado entre los factores asociados a HH con fibrosis hepática avanzada.²³

En una revisión reciente sobre la fisiopatogenia de la artritis en la HH, los autores concluyeron que, si bien no se conoce el mecanismo de la lesión, este sería similar a las enfermedades por depósito de pirofosfato de calcio en las articulaciones. Ambas entidades tienen un fenotipo similar, con compromiso frecuente de la segunda y tercera articulación metacarpofalángica, muñecas y hombros.

Un estudio sueco, realizado a partir de un registro nacional de datos en 3531 pacientes con HH, mostró que las artropatías no infecciosas fueron más frecuentes que en individuos sanos, así como también el reemplazo de rodilla y de cadera.²⁴

Osteoporosis

La prevalencia de osteoporosis en HH se ha reportado entre 25% y 34% y la de osteopenia entre 40% y 79%.²⁵⁻²⁶

La osteopatía es más frecuente a nivel del cuello femoral y se correlaciona con el grado de sobrecarga de hierro.

El mecanismo fisiopatológico por el cual se produce la osteopatía en la HH aún no se comprende por completo. Se ha propuesto que la toxicidad directa del hierro puede tener un rol importante en la patogénesis. La acumulación de hierro en los huesos podría llevar a una disminución en la formación ósea y a un aumento en la reabsorción, lo que resultaría en una disminución de la densidad mineral y aumento en el riesgo de fracturas.²⁵

Diabetes mellitus

En las últimas dos décadas se ha observado una disminución de la prevalencia de DM en pacientes con HH de alrededor de 35% a 18%, al comparar individuos con este diagnóstico antes y después de la introducción del test genético HFE en 1996. En contrapartida, la alteración de la prueba de tolerancia oral a la glucosa en estos dos periodos mostró un incremento de 6,7% a 13%, explicado por un diagnóstico más temprano de la HH.²⁷ En los pacien-

tes evaluados por nuestro grupo, se diagnosticó DM en 19% de los casos hasta 2009 y 11% desde esa fecha hasta 2021; no detectamos un incremento estadísticamente significativo de la prevalencia de la prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada al comparar los periodos mencionados (datos no publicados).

En la actualidad se considera que el riesgo incrementado de DM en la HH es de causa multifactorial. Entre los factores involucrados se incluyen: el depósito de hierro en las células β de los islotes pancreáticos, la cirrosis, el antecedente de DM en familiares de primer grado, el aumento del índice de masa corporal, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y el estrés oxidativo.²⁸

Hipogonadismo

El hipogonadismo hipogonadotrófico (HHg) es una manifestación infrecuente en la HH tipo 1, con una prevalencia estimada de alrededor del 6%. Se produce por la acumulación de hierro en la glándula pituitaria y se puede observar en estadios avanzados de la HH, sobre todo en varones. En la HH tipo 2, el HHg suele ser el motivo de consulta, alcanzando una prevalencia del 98%.²⁹

En la HH tipo 1, el HHg se asocia a cirrosis, ferritina > 1500 ng/ml y DM, por lo que es considerado un marcador de enfermedad avanzada.^{1, 28-29}

El HHg se manifiesta clínicamente por disminución del vello corporal, disminución de la libido, disfunción eréctil, hipo o azoospermia, infertilidad, atrofia testicular de grado variable y, raramente, ginecomastia.²⁹ En nuestros pacientes hemos observado trastornos de la libido con menor frecuencia en los últimos años; 31% hasta 2009 y 16% desde 2010 hasta 2021 ($p = 0.003$) (datos no publicados).

El panhipopituitarismo es muy raro en la HH. Habitualmente la secreción de ACTH y TSH están preservadas.²⁹

Disfunción tiroidea, adrenal y paratiroidea

Si bien en los portadores de HH el exceso de hierro se deposita también en la tiroides, es muy infrecuente la detección de hipo o hipertiroidismo primario.

La disfunción adrenal y paratiroidea han sido reportadas raramente.²⁸

Manifestaciones cardiovasculares

El compromiso cardiovascular en los portadores de HH HFE se manifiesta en la fase tardía de la enfermedad, habitualmente cuando ya están afectados otros órganos.^{5-7, 30}

Las manifestaciones clínicas cardíacas no son frecuen-

tes y se deben al depósito de hierro en el miocardio y en el sistema de conducción, lo que da lugar a diferentes grados de hipertrofia y dilatación ventricular. Inicialmente se expresa como un trastorno de la función diastólica; posteriormente como cardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca congestiva.³⁰

El electrocardiograma no es un método diagnóstico de valor en los pacientes asintomáticos o escasamente sintomáticos.^{1,30}

La ecocardiografía bidimensional es útil en estadios avanzados de la enfermedad para detectar la disfunción diastólica y la hipertrofia, pero no en pacientes con HH en estadios precoces.^{30,33}

La ecografía doppler bidimensional *speckle tracking* (Eco *strain* 2D) en los enfermos con HH sin sobrecarga cardíaca de hierro muestra alteraciones cuyo impacto clínico aún no ha sido definido.³³ En un estudio prospectivo realizado en 23 pacientes con diagnóstico reciente de HH sin sobrecarga de hierro cardíaca evaluados con Eco *strain* 2D, observamos que presentaban una disminución significativa del *strain* global con mayor compromiso de la deformación radial y circunferencial, hallazgo que podría interpretarse como una manifestación subclínica. Estas alteraciones no se correlacionaban con los parámetros bioquímicos hepáticos ni del metabolismo del hierro ni con la presencia o ausencia del gen HFE.³¹⁻³² Resultados similares fueron reportados por otros autores, inclusive la normalización del *strain* con la fleboterapia.³⁴

Manifestaciones dermatológicas

En 1977 Chevrant-Breton y col. refirieron que, de 100 pacientes con HH avanzada, un 98% presentaban hiperpigmentación de la piel. En la actualidad, entre un 5% y un 28% de los portadores presentan melanodermia.^{7,17,35} Esta última se produce porque el depósito de hierro estimula la síntesis de melanina.³⁵

Cuando la hiperpigmentación es persistente y no relacionada con la exposición al sol se debe a una sobrecarga sistémica de hierro severa, que suele presentarse en individuos no tratados con enfermedad hepática avanzada, habitualmente en estadio de cirrosis.¹⁷

Infecciones

Las bacterias siderofílicas, como el *Vibrio vulnificus* y la *Yersinia enterocolitica*, pueden ocasionar infecciones severas en los portadores de sobrecarga férrica, con elevada mortalidad, mientras que en los pacientes sin exceso de hierro son moderadamente patogénicas.³⁶

Estrés oxidativo en la HH

La sobrecarga de hierro se asocia con estrés oxidativo,

que se produce por el desbalance entre un incremento de los radicales libres y un detrimento del sistema antioxidante.²⁻³ La coenzima Q10 (CoQ10) es un potente antioxidante endógeno y cofactor en la cadena mitocondrial de transporte de electrones.

En un estudio en portadores de HH de reciente diagnóstico no tratados, analizamos los niveles de CoQ10 y los comparamos con controles sanos. Observamos una disminución estadísticamente significativa del nivel sérico de CoQ10 y de vitamina E, independientemente de la edad, sexo, estadio de la fibrosis, severidad de la sobrecarga de hierro hepático, presencia o ausencia de genes HFE, niveles de ferritina sérica, ferremia, STf, vitaminas A y C, aminotransferasas y bilirrubina. Esta disminución de la concentración de CoQ10 podría expresar un desbalance entre el estrés oxidativo y el sistema antioxidante. La observación sugiere que en portadores de HH, una suplementación con CoQ10 podría complementar el tratamiento con

flebotomías, aunque se requieren más estudios para avanzar con esta propuesta.³⁷

Diagnóstico

El diagnóstico de HH comienza con un concepto clásico en medicina: para diagnosticar una enfermedad se debe pensar en la posibilidad de la misma al elaborar los diagnósticos presuntivos.

Ante la sospecha de HH, deben estudiarse los marcadores séricos del metabolismo del hierro: FS, Tf, Ferremia y STf. Por el momento no se recomienda investigar el nivel de HEP plasmática o urinaria, debido a que las técnicas actualmente disponibles no están estandarizadas y los resultados son muy dispares entre sí.^{3,6}

El hallazgo de FS elevada y/o STf > 40% - 45% orienta al diagnóstico presuntivo de HH. Sin embargo, siempre se deben investigar otras etiologías y comorbilidades, debido a que entre un 58% y 70% de los pacientes con hiperferritinemia no tienen sobrecarga de hierro (Tabla 2).

Tabla 2. Causas de hiperferritinemia

Con sobrecarga de hierro	Con leve sobrecarga de hierro	Sin sobrecarga de hierro
Hemocromatosis hereditaria	Infecciones agudas y crónicas	Hiperferritinemia dismetabólica
Eitropoyesis inefectiva	Histiocitosis maligna o reactiva	Síndrome metabólico
Politransfundidos	Neoplasias	Hepatitis crónicas virales
Porfiria cutánea tarda	Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica (DIOS*)	Alcoholismo crónico
Hepatopatías crónicas	Alcoholismo crónico	Cirrosis
Talasemias	Enfermedad de Gaucher	Hepatotoxicidad por drogas/hierbas
Hierro parenteral	Hiperferritinemia hereditaria con o sin cataratas	Infecciones agudas y crónicas
Enfermedad por FPN	Enfermedades autoinmunes	Hipertiroidismo, Diabetes
Aceruloplasminemia	Enfermedades inflamatorias crónicas	Testosterona parenteral
Atransferrinemias		Enfermedad de Still
		Muestra de sangre hemolizada
		Biotina

*Síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólica.

Por otro lado, el hallazgo de otras patologías no excluye el diagnóstico de HH. También se debe tener presente que una STf > 50% se puede detectar cuando la Tf está disminuida, como suele observarse en las hepatopatías crónicas avanzadas de cualquier etiología.³⁸

Es necesario estudiar el metabolismo del hierro en adultos que refieran antecedentes de hemocromatosis en familiares de primer grado, astenia, artropatías, osteoporosis, DM2, enfermedades hepáticas crónicas y HCC, así como también en individuos que presentan hipertransaminasemia.⁵⁻⁷

Cuando la FS y la STf se encuentran en niveles ele-

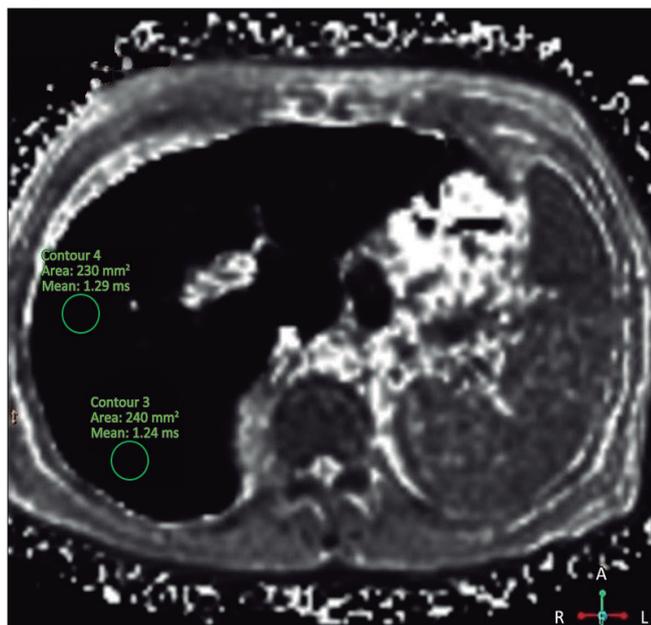
vados, se debe continuar el estudio con la búsqueda de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE. Algunas publicaciones sugieren que solamente se debe investigar la mutación C282Y. Sin embargo, las Guías de práctica clínica sobre hemocromatosis de la EASL mencionan que: la identificación de la variante genética específica causante de la enfermedad no es necesaria ni suficiente para el diagnóstico en pacientes con hemocromatosis de inicio en la edad adulta, ya que dicho diagnóstico se basa en criterios fenotípicos.⁶

En los pacientes con FS y STf elevadas con o sin homocigosis C282Y, el estudio que se debería hacer a conti-

nuación es la RM T2*, procedimiento no invasivo de alta reproducibilidad, aunque costoso, que tiene una elevada sensibilidad y especificidad para detectar y ponderar el hierro hepático y en otros órganos (bazo, páncreas, corazón y cerebro) (Figura 4).³⁹⁻⁴⁰ Un aspecto controversial es la detección de sobrecarga de hierro esplénica en forma paralela a la hepática en pacientes con diagnóstico presuntivo de HH. Algunas publicaciones sugieren que solo se puede detectar en las hemocromatosis secundarias. Sin embargo, otras publicaciones no coinciden con este concepto. En nuestra experiencia, en 113 pacientes con diagnóstico bioquímico e histológico de HH a los que se les realizó RM T2*, con o sin mutaciones del gen HFE y sin otras causas que justifiquen el exceso de hierro, detectamos sobrecarga férrica esplénica en un 47% de los casos, siendo estadísticamente más frecuente en aquellos con FS > 1000 ng/ml, hepatomegalia y manifestaciones articulares. Por lo tanto, en nuestra opinión, creemos que el hallazgo conjunto de exceso de hierro hepático y esplénico no invalida el diagnóstico de HH, pero en estos casos es necesario recurrir a la biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de HH, aún en aquellos pacientes con mutaciones HFE.⁴¹

Cuando la RM y los parámetros bioquímicos del metabolismo del hierro informan una sobrecarga férrica, se detecta la mutación homocigota C282Y, FS < 1000 ng/ml y el enfermo no tiene comorbilidades, se puede concluir

Figura 4. Resonancia magnética T2*



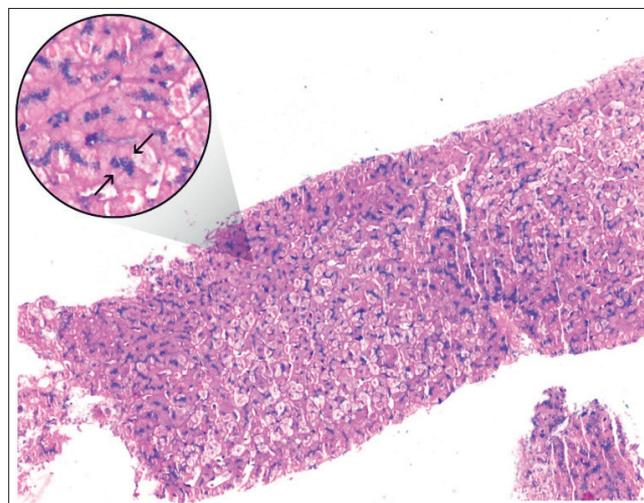
Paciente de 45 años, sexo masculino, sin comorbilidades, ni mutaciones del gen HFE. La RM T2* de abdomen informa a nivel hepático una velocidad media de 1.24 y 1.29, lo que significa una sobrecarga severa de hierro. Valor normal de 20 a 25 ms. (Gentileza del Dr. Mariano Volpacchio).

en el diagnóstico de HH HFE⁵⁻⁷ y no es necesario efectuar una biopsia hepática para comenzar el tratamiento. Sin embargo, ante la ausencia de la mutación el estudio histológico es clave. De todas maneras, en presencia o ausencia de la mutación, si el enfermo tiene FS > 1000 ng/ml o hipertransaminasemia, se debe implementar el estudio histológico debido a que estos individuos tienen un riesgo de cirrosis superior al 40%. En nuestra serie, los pacientes con HH con o sin mutaciones HFE y con FS > 1000 ng/ml tienen un riesgo 5 veces mayor de ser portadores de cirrosis (datos no publicados).

El tejido hepático obtenido por biopsia se analiza con las tinciones habituales y con la tinción de Perls para evaluar la presencia de hierro y su distribución. En la HH se observa el patrón parenquimatoso (citoplasma de los hepatocitos) con ausencia o presencia de un leve infiltrado inflamatorio y diferentes estadios de fibrosis. En la eritropoyesis ineficaz en no transfundidos la distribución del hierro hepático es similar al de la HH, por lo que este diagnóstico debe ser investigado durante la evaluación del paciente con sobrecarga de hierro (Figura 5). La cuantificación del hierro en el tejido puede hacerse en forma semicuantitativa en una escala de 1 a 4, midiendo la concentración de hierro hepático por espectrofotometría de absorción atómica en tejido fresco y parafinado, o mediante el índice de hierro.^{5-7, 42}

Los métodos no invasivos para evaluar la presencia de fibrosis, como la elastografía, ARFI, los puntajes de los índices APRI y FIB-4 han sido validados para hemocro-

Figura 5. Tinción de Perls en tejido hepático obtenido por biopsia por punción

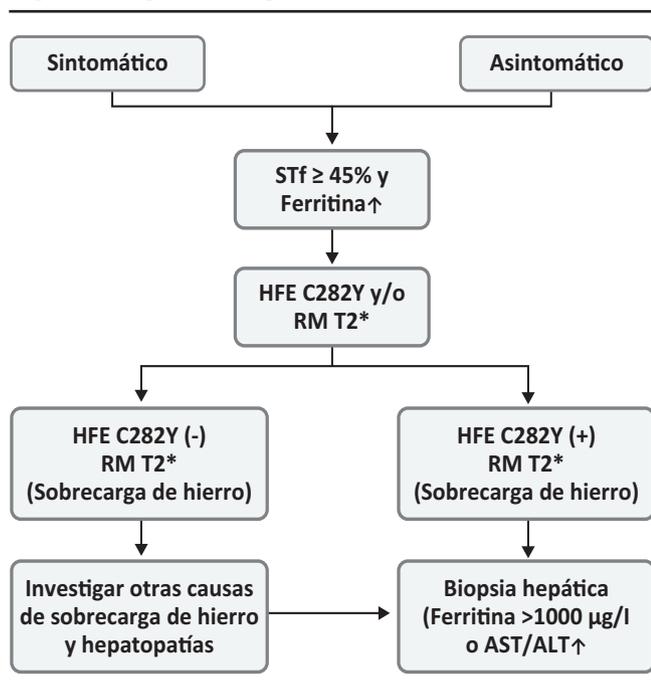


Paciente de 30 años, sexo femenino, sin comorbilidades ni mutaciones del gen HFE. La técnica de Perls permite identificar la presencia de hierro y su distribución en el tejido hepático. En la HH el hierro tiene una distribución citoplasmática en los hepatocitos. Se inicia en la zona acinar 1 (entre flechas) del lóbulo hepático. (Gentileza de la Dra. Alejandra Avagnina). Diseño de la imagen Lic. Alejandra Yamasato.

matosis en pocos estudios, por lo que por el momento no hay consenso acerca de su uso.³⁵ La elastoresonancia, de gran utilidad para investigar fibrosis en enfermedades hepáticas, en la sobrecarga férrica hepática informa resultados difíciles de interpretar debido a que el exceso de hierro del órgano interactúa con el impulso electromagnético de la RM.

Con el objetivo de resumir el diagnóstico de estos pacientes se propone el algoritmo de la Figura 6.

Figura 6. Algoritmo diagnóstico



Tratamiento

El objetivo del tratamiento de los pacientes con HH es remover el exceso de hierro, para disminuir y evitar el daño de órganos blancos.

La reducción del exceso de hierro mejora la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes, sobre todo cuando el tratamiento se implementa antes del desarrollo de DM y/o cirrosis. Además, podría disminuir el estadio de fibrosis en el subgrupo de pacientes que no tienen DM o edad avanzada.⁴³ A su vez, los portadores de HH con valores de FS < 1000 ng/ml tratados tienen una tasa de mortalidad similar a la esperada en la población general.⁴⁴

En la encuesta internacional realizada por la Asociación de Hemocromatosis del Reino Unido, en la que participaron 1998 pacientes con HH, luego de iniciado el tratamiento se informó mejoría de la astenia, trastornos menstruales, DM, disfunción de la glándula pituitaria, trastornos sexuales, artritis o dolores articulares,

alteraciones respiratorias y/o cardiovasculares en más del 70% de los casos.¹⁷

Recientemente, en el estudio Mi-Iron (n= 104) en el que se evaluó la utilidad de la eritroaféresis en pacientes con sobrecarga de hierro moderada (Ft 300-1000 ng/ml), se observó que paralelamente al descenso de los niveles de hierro disminuían significativamente síntomas como la fatiga, asociado a una disminución de marcadores de estrés oxidativo.⁴⁵

El tratamiento de elección, por su bajo costo y buena tolerancia, son las flebotomías. Comprende una etapa inicial de inducción y una posterior de mantenimiento. La inicial consiste en realizar flebotomías cada 7-14 días con el objetivo de alcanzar valores de FS entre 50 y 100 ng/ml. Luego se continúa con una fase de mantenimiento, en la que se realizan sangrías con el objetivo de mantener los valores de FS dentro del rango previamente mencionado, para prevenir que el hierro vuelva a acumularse.⁵⁻⁷

En segunda instancia se ubica la eritroaféresis de grandes volúmenes, de menor disponibilidad. Este procedimiento consiste en remover selectivamente la masa de glóbulos rojos, disminuyendo el tiempo y número de procedimientos necesarios.^{5-7, 46}

Cuando existen contraindicaciones para realizar flebotomías o eritroaféresis una opción terapéutica es el uso de quelantes. En la HH el fármaco con mayor experiencia de uso es la deferoxamina, que tiene un costo elevado y efectos adversos frecuentes. Por otra parte, la experiencia con deferasirox y deferiprona es mucho menor.⁵⁻⁷

En relación a la alimentación, no hay estudios que hayan demostrado que una dieta baja en hierro represente un beneficio adicional en los pacientes con HH que tienen una adherencia adecuada al tratamiento. A pesar de esto, se recomienda evitar el consumo de alimentos o suplementos que contengan hierro.⁵⁻⁷

Conclusiones

La HH es una enfermedad que en Sudamérica tiene una baja prevalencia de la mutación C282Y (< 85%). Sin embargo el fenotipo bioquímico-histológico, las manifestaciones clínicas, la historia natural y la respuesta al tratamiento son similares a los que presentan los portadores de HH que tienen la mutación. La incorporación de la técnica diagnóstica NGS permitirá investigar y definir los polimorfismos implicados en la región. En los adultos que refieran antecedentes de hemocromatosis en familiares de primer grado, astenia, artropatías, osteoporosis, DM, enfermedades hepáticas crónicas, HCC e hipertransaminasemia debe estudiarse el metabolismo del hierro. Cuando los pacientes tienen sobrecarga de hierro en ausencia de la mutación C282Y, se debe recurrir a la biopsia

hepática para realizar el diagnóstico. El tratamiento de elección es la terapia con flebotomías o la eritroaféresis, que pueden revertir el daño producido por la sobrecarga de hierro y, a nivel hepático, retrogradar la fibrosis avanzada y la cirrosis. Aunque el riesgo de HCC disminuye, no desaparece, por lo que estos pacientes deben ser incluidos en un programa de vigilancia para detección precoz de esta neoplasia.

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

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2023 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: Yamasato F, Daruich J. Hemocromatosis hereditaria. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(2):113-125. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.303>

Referencias

- Gan EK, Powel LR, Olynyk JK. Natural History and Management of HFE-Hemochromatosis. *Semin Liver Dis* 2011; 31:293-301.
- Wang CY, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood* 2019;133:18-29.
- Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica* 2020;105:260-272.
- M. Wojciechowska M, Wisniewski OW, Kolodziejcki P, et al. Role of Hepcidin in physiology and pathophysiology. Emerging experimental and clinical evidence. *J PhysiolPharmacol* 2021; 72:23-33.
- Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1202-1218.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol* 2022; 77:479-502.
- Bacon R, Adams PC, Kowdly KV, et al. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:328-343.
- Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Hum. Genome Epidemiol. Am J Epidemiol* 2001;154:193-206.
- Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood* 2022;139:3018-3029.
- European Association for the Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.
- Campodónico M, López MA, Fay F, et al. Premio Roberto Domecq de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado: "Determination and Prevalence of Hemochromatosis Genes in Patients with Hereditary Hemochromatosis", 2000.
- Barreyro FJ, Bernard H, Elizondo K, Marucci RS. Prevalence of HFE genes C282Y, H63D, and S65C in Patients with Hemochromatosis from the Province of Misiones, Argentina. Congreso Semana Panamericana de Enfermedades Digestivas 2014, GP-110. Buenos Aires, Argentina.
- Santos PC, Caçado RD, Pereira AC, et al. Hereditary hemochromatosis: mutations in genes involved in iron homeostasis in Brazilian patients. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46:302-307.
- Bismuth M, Peynaude-Debayle E. Management of HFE-related haemochromatosis. Association française pour l'étude du foie (AFEF) 2005.
- Haute Autorité de Santé, Francia. Hémochromatose liée au gène HFE (type 1), Juin 2012.
- Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005;352:1769-1778.
- Smith KJ, Fife-Schaw C, Dibb B, Griffiths W. Living with the impact of iron overload: report from a large survey of people with haemochromatosis. Haemochromatosis UK 2018. <https://www.haemochromatosis.org.uk/Handlers/Download.ashx?IDM-F=c519f05d-d656-4ec3-8edf-7cbf39bb57d4>
- Francazani AL, Piperno A, Valenti L, et al. Hemochromatosis in Italy in the Last 30 Years: Role of Genetic and Acquired Factors. *Hepatology* 2010;51:501-510.
- Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW, et al.; British Society for Haematology. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *Br J Haematol* 2018;181:293-303.
- Ogilvie C, Fitzsimons K, Fitzsimons EJ. Serum ferritin values in primary care: are high values overlooked? *J Clin Pathol* 2010;63:1124-1126.
- Richardson A, Prideaux A, Kiely PDW. Haemochromatosis: unexplained MCP or ankle arthropathy should prompt diagnostic tests; findings from two UK observational cohort studies. *Scand J Rheumatol* 2016;46:69-74.
- Andersson L, Powell LW, Ramm LE, et al. Arthritis prediction of advanced hepatic fibrosis in HFE hemochromatosis. *Mayo Clin Proc* 2022;97:1649-1655.

23. Mitton-Fitzgerald E, Gohr CM, Williams CM, Rosenthal AK. Identification of Common Pathogenic Pathways Involved in Hemochromatosis Arthritis and Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: a Review. *Curr Rheumatol Rep* 2022;24:40-45.
24. Elmberg M, Hultcrantz R, Simard JF, et al. Increased risk of arthropathies and joint replacement surgery in patients with genetic hemochromatosis: a study of 3,531 patients and their 11,794 first-degree relatives. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:678-685.
25. Yamasaki K, Hagiwara H. Excess iron inhibits osteoblast metabolism. *Toxicol Lett* 2009;191:211-215.
26. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int* 2005;16:1809-1814.
27. Barton JM, Acton RT. Diabetes in HFE Hemochromatosis. *J Diabetes Res* 2017;2017:9826930.
28. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasqueli R. *Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis*. *J Endocrinol Invest* 2016;39:837-847.
29. El Osta R, Grandpre N, Monnin N, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis. *Basic Clin Androl* 2017; 27:13. DOI 10.1186/s12610-017-0057-8
30. Danilowicz-Szymanowicz L, Swiatczak M, Sikorska K, et al. Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Implications of Hereditary Hemochromatosis-The Cardiologist's Point of View. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:1279. DOI: 10.3390/diagnostics11071279
31. Aladio JM, Yamasato F, Saad AK, et al. Two-dimensional Strain Echocardiography in the Evaluation of Ventricular Function in Patients with Newly Diagnosed Hereditary Hemochromatosis. *Rev Argent Cardiol* 2019;87:449-455.
32. Saad AK, Aladio JM, Yamasato F, et al. Analysis of The Left Atrial Function Using Two-Dimensional Strain in Patients with Recent Diagnosis of Hereditary Hemochromatosis. *Curr Probl Cardiol* 2022. DOI.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100903
33. Rozwadowska K, Daniłowicz-Szymanowicz L, Fijałkowski M, et al. Can two-dimensional speckle tracking echocardiography be useful for left ventricular assessment in the early stages of hereditary haemochromatosis? *Echocardiography* 2018;35:1772-81
34. Byrne D, Walsh JP, Daly C, et al. Improvements in cardiac function detected using echocardiography in patients with hereditary haemochromatosis. *Ir J Med Sci* 2019;189:109-117.
35. Chevrant-Breton J, Simon M, Bourel M, Ferrand B. Cutaneous Manifestations of Idiopathic Hemochromatosis. *Arch Dermatol* 1977;113:161-165.
36. Khan F, Fisher MA, Khakoo RA. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Infect Dis* 2007;11:482-487.
37. Martinefski MR, Yamasato MF, Di Carlo MB, et al. Coenzyme Q10 deficiency in patients with hereditary hemochromatosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45:101624.
38. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths W, et al. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol* 2018;181:331-340.
39. Henninger B, Alustiza J, Garbowski M, Gandon Y. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI. *Eur Radiol* 2020;30:383-393.
40. Franca M, Marti-Bonmati L, Silva S, et al. Optimizing the management of hereditary haemochromatosis: the value of MRI R2* quantification to predict and monitor body iron stores. *Br J Haematol* 2018;183:491-493.
41. Yamasato F, Rey E, Avagnina A, et al. Splenic iron overload in patients with hereditary hemochromatosis. XXVII Congreso ALEH, E-Poster P-19, 2022.
42. Pietrangelo A, Torbenson M. Disorders of Iron Overload. *MacSween's Pathology of the Liver Ed.7º*. Burt A, Ferrell L, Hubscher S Ed. Elsevier; 2018, p. 275-307.
43. Prabhu A, Cargill T, Roberts N, Ryan JD. Systematic review of the clinical outcomes of iron reduction in hereditary hemochromatosis. *Hepatology* 2020;72:1469-1482.
44. Milman N, Pedersen P, Steig T, et al. Clinically overt hereditary hemochromatosis in Denmark 1948-1985: epidemiology, factors of significance for long-term survival, and causes of death in 179 patients. *Ann Hematol* 2001;80:737-744.
45. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2015;62:682-689.
46. Kohan A, Niborski R, Daruich J, et al. Erythrocytapheresis with Recombinant Human Erythropoietin in Hereditary Hemochromatosis Therapy: A New Alternative. *Vox Sang* 2000;79:40-45.

Pancreatitis crónica: Una revisión de sus aspectos más relevantes

Analía V. Pasqua 

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

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):126-135

Recibido: 07/06/2023 / Aceptado: 25/06/2023 / Publicado online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.328>

Resumen

La pancreatitis crónica es una entidad dinámica y progresiva. Las interacciones entre los distintos factores de riesgo definen las manifestaciones clínicas y el perfil de complicaciones de cada paciente individual. La evaluación y el manejo del dolor y de las insuficiencias funcionales son los pilares del plan de cuidados de los pacientes con esta condición. La educación para la corrección de los factores de riesgo modificables es fundamental para impactar positivamente en la progresión de la enfermedad.

Palabras claves. Pancreatitis crónica, dolor pancreático, insuficiencia pancreática exocrina.

Chronic Pancreatitis: A Review of Its Most Relevant Aspects

Summary

Chronic pancreatitis is a dynamic and progressive entity. The interactions between the different risk factors define the

clinical manifestations and the complications profile of each individual patient. The evaluation and the management of pain and functional impairment are the cornerstones of the care plan for patients with this condition. Educating patients on modifiable risk factors is mandatory in order to positively impact the disease progression.

Keywords. Chronic pancreatitis, pancreatic pain, pancreatic exocrine insufficiency.

Definición

La pancreatitis crónica (PC) es un síndrome inflamatorio-fibrosante que ocurre en individuos con factores de riesgo, quienes, ante una injuria o estrés parenquimatoso, desarrollan respuestas patológicas persistentes.^{1,2}

El concepto actual de PC se relaciona con un modelo conceptual dinámico y progresivo, según el cual un individuo con factores de riesgo puede presentar un primer episodio de pancreatitis aguda (pancreatitis aguda centinela) y, en determinadas circunstancias y bajo ciertas condiciones, puede evolucionar con pancreatitis recurrente y progresión a PC (temprana, establecida, avanzada).^{1,2}

Ha sido estimado que, aproximadamente, el 10% de las pancreatitis agudas y el 30% de las recurrentes progresan a PC.^{1,2} Como contrapartida, se estima que cerca del 60% de los casos de PC evolucionaron a partir de pancreatitis aguda y recurrente; esto sugiere que, en todo paciente con pancreatitis aguda o recurrente cuya causa no ha sido claramente identificada, debemos considerar la posibilidad de que esté cursando los primeros estadios de una PC.^{1,2}

Cada individuo con PC presenta una combinación particular de factores de riesgo (genéticos, epigenéticos,

Correspondencia: Analía V. Pasqua
Correo electrónico: analía.pasqua@hospitalitaliano.org.ar

metabólicos, ambientales) que va a iniciar y conducir el proceso inflamatorio y sus consecuencias.^{1,2}

De esta manera, complejas interacciones entre distintos genes o genético-ambientales, a través de diferentes mecanismos patogénicos que gatillan respuestas variables a la injuria, conducen a diversas presentaciones clínicas y un perfil de complicaciones anatómicas y funcionales. En definitiva, estas interacciones determinarán los distintos fenotipos clínicos de la enfermedad.^{1,2}

Diagnóstico

El diagnóstico de PC se basa en la combinación de los signos y síntomas (dolor característico, malnutrición), los antecedentes (historia de pancreatitis aguda o recurrente), los factores de riesgo (hábitos tóxicos como el consumo de alcohol o tabaco, entre otros) y los estudios por imágenes. Los estudios que evalúan la función pancreática se consideran complementarios.^{1,2}

Los pacientes con PC establecida y avanzada pueden presentar dolor, atrofia y fibrosis pancreática, distorsión y estenosis ductales, calcificaciones, displasia e insuficiencias funcionales exocrina y endocrina.¹

Con respecto a las imágenes, se recomienda realizar inicialmente una tomografía computada (TC) o una resonancia magnética (RM) de abdomen. La TC es preferible a la RM para demostrar calcificaciones pancreáticas, mientras que la RM con colangiopancreatografía por RM es superior para obtener imágenes detalladas del sistema ductal. La ecoendoscopia pancreática debería usarse en aquellos casos en los que exista una duda diagnóstica después de realizar TC y RM, o si se sospecha que el paciente puede tener una PC temprana o “enfermedad de cambios mínimos”. Se sugiere realizar RM con secretina cuando los estudios previos no confirman el diagnóstico de PC y la sospecha clínica es alta, ya que permite identificar anomalías ductales sutiles tales como un ducto con ectasia o ramas dilatadas.² La secretina es un importante estimulante de la fracción líquida rica en bicarbonato que forma parte de la secreción pancreática y que es producida por las células ductales. La secretina exógena no está disponible en la Argentina para ser utilizada de rutina en la práctica asistencial.^{1,2}

Los diagnósticos diferenciales de la PC incluyen la inflamación y la fibrosis relacionadas con la diabetes *mellitus* de larga evolución, los efectos pancreáticos de la enfermedad renal crónica, los efectos de medicamentos que afectan el sistema inmune (ciclosporina, por ejemplo), la atrofia y la fibrosis relacionadas con la edad avanzada, la neoplasia papilar intraductal mucinosa, la respuesta desmoplásica secundaria a un adenocarcinoma ductal y los

cambios morfológicos secundarios a una obstrucción del conducto pancreático principal.²

Factores de riesgo

El estudio etiológico permite identificar factores de riesgo modificables y potenciales blancos terapéuticos, y aporta información pronóstica clínicamente relevante.

Los sistemas TIGAR-O y M-ANNHEIM son dos herramientas desarrolladas para listar y agrupar factores de riesgo para pancreatitis y resultan de gran ayuda en la práctica cotidiana.^{3,4}

TIGAR-O es un acrónimo que representa posibles categorías etiológicas: tóxica-metabólica (T), idiopática (I), genética (G), autoinmune (A), pancreatitis aguda recurrente o severa (R) y obstructiva (O); esta última es la única categoría etiológica extraacinar (páncreas divisum, estenosis ampulares, masas en la cabeza pancreática, entre otras).³

M-ANNHEIM es otro sistema que permite organizar múltiples (M) factores de riesgo: alcohol (A), nicotina (N), factores nutricionales (N), factores hereditarios (H), factores relacionados con los conductos eferentes (E), factores inmunológicos (I), factores metabólicos raros y una miscelánea (M).

El sistema M-ANNHEIM incluye, además, un *score* de severidad que tiene en cuenta las alteraciones morfológicas, el dolor, el requerimiento de intervenciones quirúrgicas y las insuficiencias funcionales, entre otros datos.⁴

La historia clínica es fundamental para establecer la etiología de la PC. Cada paciente debe ser evaluado a través de una anamnesis ordenada y exhaustiva y un examen físico minucioso con el propósito de identificar uno o más factores de riesgo. La presencia de dos o más factores de riesgo es observada con frecuencia en la práctica diaria.^{1,2}

La edad de inicio de los signos y los síntomas, los hábitos tóxicos, los fármacos de uso habitual, las enfermedades crónicas y el antecedente de internaciones por pancreatitis aguda o recurrente deben ser registrados en la historia clínica.²

Entre las condiciones crónicas a tener en cuenta son especialmente importantes la diabetes *mellitus*, la insuficiencia renal, la hipercalcemia (nivel de calcemia total mayor que 12,0 mg/dL o 3 mmol/L), la hipertrigliceridemia y la afección de órganos relacionada con la fibrosis quística (enfermedad pulmonar, sinusitis, infertilidad masculina).^{2-3, 21}

También deben considerarse los antecedentes familiares de enfermedades pancreáticas y de síndromes asociados a mutaciones o variantes genéticas; se sugiere tener en cuenta los antecedentes de pancreatitis, fibrosis quística, diabetes y cáncer de páncreas en familiares de hasta, al menos, tercer grado.²

En cada grupo etario van a predominar ciertos factores de riesgo. En la población pediátrica, las variantes anatómicas del sistema ductal pancreático o de la unión pancreatobiliar y las variantes genéticas son frecuentemente observadas.^{1,2}

Según datos publicados por el INSPPIRE (INternational Study group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cuRE) se detectó, al menos, una mutación en genes vinculados con pancreatitis (incluyendo los genes CFTR, PRSS1, SPINK1 y CTRC) en, aproximadamente, el 50% de los niños con pancreatitis recurrente y el 75% de los niños con PC.⁵

Ciertas mutaciones o variantes genéticas pueden causar pancreatitis o actuar como cofactores para el desarrollo de esta.²

Ante la ausencia de una causa evidente de pancreatitis, se sugiere sospechar la presencia de factores genéticos y solicitar la evaluación por genética clínica, especialmente en los siguientes casos: pacientes jóvenes (< 35 años), características clínicas que orienten hacia una entidad particular (neumopatía o sinusopatía que sugieran un trastorno vinculado con el gen CFTR, por ejemplo) o historia familiar de pancreatitis, fibrosis quística, cáncer de páncreas o ciertas dislipemias familiares (por ejemplo: quilomicronemia familiar).^{2-3, 21}

El estudio genético debería estar dirigido a genes de riesgo cuyo efecto sea relativamente fuerte; el panel actualmente considerado incluye el CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), PRSS1 (*serine protease 1*), CPA1 (*carboxipeptidase A1*), SPINK1 (*serine peptidase inhibitor kazal - type 1*), CTRC (*chymotrypsin C*) y CEL (*carboxil ester lipase*).⁶

Ciertas mutaciones o variantes en los genes PRSS1, CPA1, SPINK1, CTRC y CEL se asocian con la disfunción de las células acinares, mientras que otras en el gen CFTR se asocian con la disfunción de las células ductales.⁶

Con respecto al gen CFTR, se conocen más de dos mil variantes. Ciertas mutaciones (tales como la más frecuente -delta F508-) se asocian con la fibrosis quística clásica, mientras que otras variantes se relacionan con pancreatitis. Asimismo, el tipo de mutación o variante afectará la función exocrina del paciente (insuficiencia o suficiencia).²

El gen PRSS1 es el responsable de la pancreatitis "hereditaria", cuya manifestación inicial ocurre a edades muy tempranas y cuyo riesgo de cáncer de páncreas es especialmente alto. Las variantes típicas son p.N29I y p.R122H.⁶

Otras mutaciones o variantes en los genes CTRC, CASR o CLDN2 *locus* se comportan como modificadores de enfermedad y sus efectos interactúan con los efectos del tabaco (CTRC) o del alcohol (CLDN2 *locus*).⁶

La forma de investigar el *background* genético de los pacientes ha evolucionado, ya que inicialmente se estudiaba un gen puntual seleccionado de acuerdo con la sospecha clínica de determinada patología y, posteriormente, comenzaron a estudiarse paneles de genes relacionados con pancreatitis. El constante avance del conocimiento en esta materia ha resultado en paneles cada vez más amplios.⁶

En la actualidad, dependiendo de los requerimientos del caso individual, del centro y de la disponibilidad, podría estudiarse directamente el exoma.

Los fundamentos para la evaluación por genética clínica se relacionan con la posibilidad de informar al paciente sobre su pronóstico, facilitando la planificación familiar (especialmente importante en ciertas mutaciones del gen PRSS1, por ejemplo).⁶

Además, la identificación de disfunciones subyacentes podría conducir a un tratamiento específico (drogas modificadoras y potenciadoras del CFTR en evaluación, por ejemplo) o ayudar al equipo médico tratante en la toma de decisiones en el manejo de estos pacientes.⁶

El estudio genético requiere el consentimiento informado del paciente.

En los pacientes adultos la etiología tóxica (consumo de alcohol y/o tabaco) está entre las más frecuentes.^{1, 2}

El consumo de alcohol debe ser investigado en profundidad para conocer el tipo de bebida con alcohol consumida (lo cual permitirá calcular los gramos de alcohol), la edad de inicio y el patrón de consumo.¹

Ha sido observada una relación dosis-respuesta entre la cantidad promedio de alcohol y el riesgo de desarrollar pancreatitis. El consumo ≥ 60 gramos/día aumenta el riesgo de PC.⁶

Los consumidores de 36 gramos/día tienen un RR de 1,2 (IC 95% 1,2 - 1,3), mientras que quienes consumen 96 gramos/día tienen un RR de 4,2 (IC 95% 3,1 - 5,7) de presentar pancreatitis, en comparación con los individuos no consumidores.⁷

Es importante señalar que solo el 2% - 3% de los pacientes considerados "*heavy drinkers*" desarrolla pancreatitis, lo cual sugiere la existencia de cofactores que aumentan la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad.¹

El consumo de tabaco también debe investigarse, identificando la edad de inicio, la cantidad de cigarrillos por día y también el tiempo de abstinencia en aquellos pacientes exfumadores.¹

Los exfumadores y los fumadores activos (aun fumando menos de un paquete de cigarrillos/día) tienen mayor riesgo de presentar PC en comparación con los individuos que nunca fumaron.⁶

El RR de los fumadores en general ("*ever smokers*") es

3 (IC 95% 1,46-6,17) mientras que el de los fumadores activos es 2,72 (IC 95% 1,74 - 4,24) y el de los exfumadores es 1,27 (IC 95% 1,00 - 1,62), en comparación con quienes nunca fumaron.⁸

Por otra parte, el tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones tanto anatómicas como funcionales de la PC, tales como los cambios morfológicos severos, las calcificaciones y la insuficiencia exocrina.⁹

Recientemente, se investigaron la prevalencia y el tipo de complicaciones en una cohorte de pacientes con PC de la región báltica-escandinava y se observó que la etiología alcohólica se asoció con complicaciones inflamatorias, mientras que el tabaquismo se asoció con complicaciones relacionadas con la fibrosis y de tipo funcionales (insuficiencia exocrina y diabetes). Estos resultados sugieren que el alcohol y el tabaco pueden asociarse a distintos perfiles de complicaciones, lo cual posiblemente refleje distintos mecanismos patogénicos subyacentes.¹⁰

Con respecto a la pancreatitis autoinmune, puede clasificarse en tres tipos: tipo 1, tipo 2 y respondedora a corticoides no tipo 1 - no tipo 2.³ Se trata de formas particulares de pancreatitis, con manifestaciones clínicas y tratamientos específicos, y no serán desarrolladas en la presente revisión.

Evaluación y manejo de las manifestaciones clínicas

• Dolor

El dolor es uno de los síntomas cardinales de la PC, pero no todos los pacientes con esta enfermedad lo presentan.¹

Este dolor es multifactorial y su patrón, localización, irradiación e intensidad son variables.¹ El dolor típico se localiza en el hemiabdomen superior y puede irradiarse hacia el dorso. Si bien la localización más frecuente es el epigastrio, también puede ubicarse en los hipocondrios, las fosas lumbares, los flancos, el hipogastrio y la región interescapular.¹

En cuanto al origen del dolor, existen factores locales tanto parenquimatosos como ductales. Entre los primeros han sido descriptos el aumento de la presión parenquimatosa ocasionada por la inflamación, la perineuritis ocasionada por citoquinas liberadas por el tejido enfermo y el compromiso neural directo por inflamación o por fibrosis. El estrés oxidativo es otro mecanismo a considerar en PC. Con respecto a los factores ductales, la obstrucción por tapones proteicos, litos o estenosis puede causar dolor secundario a hipertensión ductal y síndrome compartimental.¹

Por otra parte, en algunos pacientes el mecanismo del

dolor es central ya que ocurren modificaciones permanentes en la nocicepción, que conducen a un procesamiento anómalo del dolor, resultando en una respuesta dolorosa magnificada a estímulos nociceptivos (hiperalgesia) o, incluso, en una respuesta dolorosa a estímulos fisiológicos (alodinia).¹

Es importante tener en cuenta que los pacientes con PC también pueden presentar dolor secundario a la presencia de complicaciones locales de la enfermedad, como los pseudoquistes, la trombosis venosa portal o esplénica, la estenosis del colédoco, duodeno o colon, las úlceras duodenales o, incluso, el cáncer de páncreas.¹

El dolor debe ser cuidadosamente evaluado teniendo en cuenta que no existe una correlación lineal entre las alteraciones morfológicas evidenciadas en los estudios por imágenes y la presencia de dolor. En este sentido, en la práctica cotidiana es posible observar a pacientes con cambios morfológicos mínimos que refieren dolor significativo y a otros pacientes con marcadas alteraciones anatómicas que no presentan dolor.¹

En el ámbito asistencial, en nuestro medio, la evaluación del dolor se realiza mediante reportes verbales subjetivos utilizando *scores* uni o multidimensionales; en los unidimensionales, el parámetro que suele evaluarse es la intensidad del dolor a través de, por ejemplo, una escala numérica.

El test sensorial cuantitativo ha sido propuesto por algunos autores para evaluar y cuantificar la sensibilidad dolorosa de manera confiable en el ámbito de la investigación.

El dolor, la necesidad de consultas frecuentes y de hospitalizaciones y la malnutrición pueden deteriorar severamente la calidad de vida de los pacientes con PC y se recomienda el uso de algún instrumento que valore este impacto.

El PanQOLI (Pancreatitis Quality of Life Instrument) ha sido sugerido como una herramienta específica para esta patología y consta de un cuestionario de dieciocho ítems (cinco relacionados con el impacto físico, cinco con el social, cuatro con el emocional y cuatro vinculados con la autoestima).¹¹

El uso de cuestionarios puede resultar útil para monitorear la progresión de la enfermedad y para evaluar la respuesta a los tratamientos realizados.

Dada la naturaleza compleja del dolor en el contexto de la PC, es mandatorio que su manejo sea absolutamente personalizado, teniendo en cuenta las particularidades de cada paciente individual, y que las estrategias terapéuticas se discutan de manera multidisciplinaria con la participación de los gastroenterólogos, endoscopistas, cirujanos y los especialistas en dolor y en salud mental.²

Con respecto al manejo inicial y conservador del dolor, la abstinencia de alcohol y tabaco debe ser fuertemente recomendada.²

Cada consulta médica es una oportunidad para investigar si el paciente ha logrado suspender el consumo de estas sustancias pancreatotóxicas y recomendar su evaluación por el equipo multidisciplinario de la institución (clínicos, toxicólogos, psiquiatras y psicólogos) para un abordaje integral.²

En cuanto a los analgésicos, habitualmente se siguen los principios del tratamiento escalonado para el alivio del dolor sugeridos por la Organización Mundial de la Salud, utilizando drogas de potencia analgésica creciente (niveles I-III) con monitoreo y manejo de los efectos secundarios.^{11,12}

En general, el paracetamol es la droga de nivel I preferida, mientras que los antiinflamatorios no esteroideos deberían ser evitados por sus efectos adversos a nivel gastrointestinal, teniendo en cuenta que los pacientes con PC pueden tener una disminución de la alcalinidad luminal secundaria a la hiposecreción pancreática.^{11,12}

El tramadol es, a menudo, la droga de nivel II preferida y demostró ser superior a la morfina en pacientes con PC, al presentar menos efectos secundarios intestinales (constipación) para el mismo nivel de analgesia.^{11,12}

La analgesia de nivel III comprende el grupo de los opioides fuertes, tales como la morfina.^{11,12}

El tratamiento con opioides puede ser controvertido en ciertos pacientes con PC con tendencia a la adicción (alcohol, tabaco).

En general, dentro de lo posible, los opioides deberían ser evitados, teniendo en cuenta los riesgos de abuso y tolerancia.²

Los “analgésicos adyuvantes” son drogas que inicialmente no se desarrollaron para el manejo del dolor, pero han sido utilizadas con ese propósito. Si bien en la práctica han sido ampliamente usados ciertos antidepresivos, anticonvulsivantes, ansiolíticos y espasmolíticos, solo la pregabalina ha sido estudiada en pacientes con PC, observándose un moderado alivio del dolor.^{11,12}

La utilidad de las enzimas pancreáticas con fines exclusivamente analgésicos es controvertida y no está ampliamente aceptada.

En el caso de intentarse un tratamiento inicial con enzimas pancreáticas, deberían indicarse comprimidos no recubiertos con alto contenido de proteasas (> 25.000 unidades USP por comprimido) a una dosis de 4-8 comprimidos cuatro veces por día.¹²

El uso de combinaciones de antioxidantes (beta caroteno, vitaminas C y E, selenio y metionina) está, en líneas generales, aceptado como parte del conjunto de he-

rramientas para el manejo conservador del dolor, aunque su eficacia es limitada.^{2,12}

En el momento de seleccionar la estrategia más apropiada para cada paciente, deben analizarse la etiología de la PC y su tiempo de evolución, las alteraciones anatómicas (parenquimatosas y ductales) y los tratamientos realizados previamente, ya que todos estos factores pueden impactar en la eficacia de las intervenciones.^{11,12}

Las particularidades anatómicas que deben tenerse en cuenta en cada paciente son, fundamentalmente, el diámetro del conducto pancreático principal, la presencia y la localización de estenosis o litos (únicos o múltiples) y la presencia y la ubicación de masas inflamatorias. La presencia de pseudoquistes, trombosis vasculares y nódulos sospechosos de cáncer también debe ser considerada.^{11,12}

Es fundamental tener presente que, en aquellos pacientes que tienen un componente central del dolor, los tratamientos invasivos (que se limitan a tratar y remover factores estructurales potencialmente responsables del dolor) pueden no ser efectivos.^{11,12}

El abordaje invasivo (endoscópico, quirúrgico) del dolor suele plantearse ante la presencia de dolor severo persistente y realizando una cuidadosa selección de los pacientes.¹³

El tipo de abordaje (endoscópico versus quirúrgico) que debe ser sugerido inicialmente continúa siendo un tema de debate.

Las guías que hacen referencia al tratamiento del dolor en pacientes con PC tienden a mostrar un sesgo de especialidad y, mientras que algunas señalan a la cirugía como el tratamiento más efectivo, otras recomiendan un “*step-up approach*”, incorporando progresivamente el manejo conservador, la endoscopia y la cirugía, según la evolución del paciente. Esta situación se ha asociado con diferencias significativas de manejo en la práctica clínica.¹⁴

Considerando que los alcances de los procedimientos endoscópicos han ido superándose de manera progresiva, es sensato intentar inicialmente con este tipo de intervenciones para tratar el dolor en este escenario clínico.¹⁴

Los procedimientos endoscópicos disponibles incluyen la colocación transitoria de stents plásticos (con posibilidad de recambiarlos) en casos de estenosis y la extracción litiasica sin o con litotricia previa (extracorpórea o intraductal).¹³

El bloqueo del plexo celíaco permite reducir el dolor refractario en algunos pacientes y puede repetirse eventualmente si el procedimiento inicial proporcionó alivio significativo; esta alternativa podría evitar el uso de opioides.¹⁵

El dolor intratable es la indicación quirúrgica más fre-

cuenta en pacientes con PC. Las intervenciones incluyen la derivación descompresiva (pancreato-yeyuno-anastomosis, por ejemplo) en casos de hipertensión ductal, la resección parenquimatosa en casos de masas inflamatorias cefálicas o caudales y técnicas mixtas.¹⁵

La cirugía debe tender a aliviar el dolor en el largo plazo y preservar al máximo posible las funciones exocrina y endocrina.¹⁵

La cirugía temprana (< 3 años del inicio de la enfermedad) disminuye el riesgo de dependencia de opioides y de desarrollo de dolor “central”.¹⁵

La pancreatectomía total con autotrasplante de células insulares debería considerarse solo en centros de referencia y para pacientes altamente seleccionados con dolor crónico refractario, en los cuales todas las opciones de tratamiento han sido agotadas.²

• Malnutrición

La malnutrición es multifactorial. La presencia de dolor limita la ingesta, y el abuso de alcohol suele interferir con la alimentación adecuada.¹

Las estenosis duodenales y las alteraciones del vaciamiento gástrico ocasionan regurgitaciones y/o vómitos que también interfieren con una alimentación apropiada.

La malabsorción se debe, fundamentalmente, a la maldigestión secundaria a insuficiencia pancreática exocrina (IPE), cuyo diagnóstico y tratamiento ameritan una discusión profunda.¹⁶

Los mecanismos que conducen a IPE en PC son la pérdida de células acinares productoras de enzimas, las obstrucciones del sistema ductal que dificultan la llegada de la secreción pancreática al duodeno y la inactivación temprana de las enzimas en la luz duodenal como consecuencia de la tendencia a los pH bajos por la disminución de jugo pancreático (alcalino, rico en bicarbonato) a ese nivel.¹⁶

Las manifestaciones clínicas de la IPE pueden deberse a la presencia de restos alimentarios derivados de una digestión incompleta a nivel luminal (esteatorrea, dolor abdominal, distensión) o estar relacionadas con las consecuencias de la malabsorción (pérdida de peso, sarcopenia, otras derivadas de las deficiencias de vitaminas y/o minerales específicos).

Algunas de las manifestaciones clínicas derivadas de los déficits de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) incluyen la xeroftalmia y el deterioro de la visión nocturna (vitamina A), la osteopatía y los espasmos musculares (vitamina D), la ataxia y la neuropatía periférica (vitamina E) y los trastornos hemorrágicos y la osteopatía (vitamina K).¹⁶

La IPE debe ser investigada en todos los pacientes con PC y reevaluada de manera anual.¹⁶

Habitualmente, las alteraciones morfológicas y el deterioro funcional se desarrollan de manera paralela, por lo cual la secreción pancreática disminuye de modo gradual durante el curso de la enfermedad, pero en algunos pacientes no se observa esa correlación anátomo-funcional.¹⁶

Por otra parte, debido a la importante reserva funcional del páncreas, la esteatorrea evidente no es esperable hasta que la secreción de lipasa pancreática disminuya a < 10% de la normal (IPE “descompensada”). Sin embargo, los pacientes con IPE “compensada” también tienen un riesgo aumentado de deficiencias nutricionales (en particular, de vitaminas liposolubles, con sus respectivas consecuencias clínicas).¹⁷

En el escenario de la PC, se prefieren las pruebas diagnósticas indirectas y no invasivas. Existen herramientas que permiten valorar la secreción pancreática y otras que evalúan la función digestiva global.¹⁶

La determinación de elastasa-I en materia fecal es ampliamente usada; una única muestra de materia fecal aislada es suficiente y no requiere modificaciones alimentarias previas a la recolección de la muestra. Es importante resaltar que la muestra de materia fecal no debe ser acuosa, con el propósito de evitar resultados falsos positivos ocasionados por fenómenos dilucionales. Dado que se utilizan anticuerpos monoclonales específicos humanos, en el caso de que el paciente ya estuviese recibiendo tratamiento de reemplazo con enzimas pancreáticas (TREP), no es necesario suspenderlo, ya que las enzimas exógenas son de origen porcino y no interfieren con la determinación de la producción enzimática del paciente. La desventaja de este método es que no tiene la sensibilidad suficiente para detectar formas leves de insuficiencia. Si bien no existe un valor de corte de referencia ampliamente consensuado (mientras que algunos autores sugieren un valor de 200 µg/gramo, otros especialistas recomiendan un valor de 100 µg/gramo), cuanto menor sea ese valor, más probable es la existencia de una hiposecreción pancreática en el contexto clínico apropiado.¹⁸

Tanto el coeficiente de absorción de grasa (CFA) como el test de aire espirado (TAE) utilizando como sustrato una mezcla de triglicéridos marcados con ¹³C permiten evaluar el resultado del proceso digestivo global. El (CFA) es considerado el *gold standard* y, en nuestro medio, podemos cuantificar la pérdida de grasa en la materia fecal mediante el test de Van de Kamer (prueba cuantitativa) o, eventualmente, el esteatocrito (prueba semicuantitativa). La cuantificación de grasa en materia fecal implica la ingesta de grasa durante varios días y la recolección de la materia fecal de los últimos tres días, lo cual puede resultar desagradable para algunos pacientes. La eliminación de ≥ 7 gramos de grasa/día es patológi-

ca. Ni la cuantificación de grasa en la materia fecal ni el TAE con triglicéridos marcados (el cual no está disponible en la Argentina) son específicos para evaluar la función pancreática y pueden verse alterados también en pacientes con diferentes enteropatías que ocasionen mala absorción.¹⁶

Las deficiencias nutricionales son la consecuencia clínica más relevante de la IPE. En la evaluación del estado nutricional de los pacientes con PC, puede utilizarse un panel de marcadores séricos que incluya prealbúmina, transferrina, proteína ligadora de retinol, vitaminas liposolubles, magnesio, zinc y, eventualmente, otras vitaminas y oligoelementos.¹⁹

En el contexto de la PC, es recomendable combinar métodos para evaluar la función pancreática. Una de las propuestas es considerar 1) la presencia de signos y síntomas de maldigestión, 2) la evaluación nutricional (antropometría y parámetros bioquímicos) y 3) las pruebas tales como la determinación de elastasa (valoración de la excreción de grasa o TAE, si están disponibles). La presencia de dos de tres alteraciones (cuadro clínico compatible con maldigestión, deficiencias nutricionales, elastasa anormalmente baja) hace muy probable el diagnóstico de IPE.²⁰

Con respecto al TREP, las preparaciones son eficaces siempre y cuando las esferas pasen del estómago al duodeno junto con las comidas, se mezclen con el quimo y liberen rápidamente las enzimas en el duodeno. Las preparaciones de elección son las cápsulas que contienen microesferas o minimicroesferas (< 2 mm) con cubierta entérica sensible al pH.¹⁶

Aunque las preparaciones enzimáticas contienen lipasa, amilasa y proteasas, la dosificación se realiza teniendo en cuenta las unidades de lipasa. La lipasa pancreática es más sensible a la acción ácida y proteolítica luminal que el resto de las enzimas y las lipasas prepilóricas (lingual, gástrica) no logran sustituir de forma apropiada su actividad. Además, la digestión de las grasas es un evento fundamental en el proceso digestivo, ya que está íntimamente ligada a la absorción de las vitaminas liposolubles.¹⁶

Las cápsulas deberían tomarse durante las comidas y las dosis iniciales de lipasa recomendadas en pacientes con PC e IPE son 40.000 - 50.000 unidades (USP o PhEur) con las comidas principales y 20.000-25.000 unidades con las comidas menores.^{16-17, 21-22}

Las dosis deben ser individualizadas y suficientes para lograr el control de los síntomas y la normalización del estado nutricional.

Con respecto a la cantidad de ingestas diarias, ha sido sugerido realizar tres comidas principales y dos o tres colaciones por día. No obstante, es recomendable analizar

esto junto con el paciente, teniendo en cuenta sus hábitos, preferencias y posibilidades.¹⁶

La restricción sistemática de grasa no está recomendada, porque puede exacerbar la malnutrición, y deberían evitarse los planes alimentarios con muy alto contenido de fibras (> 25 gramos/día), ya que pueden retrasar la absorción de los nutrientes. Las bebidas con leche y los suplementos nutricionales requieren el aporte de enzimas.¹⁶

Las cápsulas no deben ser retenidas en la boca ni mordidas, para evitar posibles ulceraciones de la cavidad oral.¹⁶

Antes de indicar las enzimas pancreáticas, debería advertirse al paciente sobre la naturaleza porcina de las preparaciones disponibles, considerando la posibilidad de alergias a las proteínas porcinas, así como el rechazo por factores religiosos u otros como el veganismo, por ejemplo.¹⁶

Cuando la respuesta al TREP es insatisfactoria (síntomas, estado nutricional), es mandatorio, como conducta inicial, verificar la adherencia a las indicaciones médicas con respecto a las dosis, el momento de la toma de las cápsulas y el volumen y contenido de las ingestas. Las pruebas que evalúan digestión (eliminación fecal de grasa o TAE) bajo tratamiento con enzimas pancreáticas pueden ser de ayuda. Si es necesario, puede aumentarse (duplicarse, triplicarse) la dosis de enzimas o agregarse un inhibidor de la bomba de protones para favorecer la actividad luminal de estas.^{16-17, 21-22}

Otras estrategias en pacientes con respuesta insatisfactoria al TREP son verificar que las preparaciones enzimáticas sean almacenadas a las temperaturas apropiadas (< 25°) para evitar su desnaturalización, investigar el uso de drogas que puedan causar síntomas como la diarrea (metformina, por ejemplo) y considerar la posibilidad de condiciones como el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, las infecciones parasitarias (giardiasis), la enfermedad celíaca, una deficiencia de lactasa u otras intolerancias alimentarias, entre otras.²²

Con respecto al sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, se demostró una prevalencia del 15% en pacientes con PC (no operados) con IPE evaluados mediante TAE con glucosa y medición de hidrógeno.²³ Esta situación puede ser favorecida por la dismotilidad asociada con la diabetes.

El manejo apropiado del aspecto nutricional es uno de los pilares del plan de cuidados de los pacientes con PC. Los pacientes con PC malnutridos presentan más episodios de dolor y requieren más hospitalizaciones. Las deficiencias nutricionales aumentan el riesgo de complicaciones tales como las fracturas espontáneas o tras traumatismos leves, infecciones, eventos cardiovas-

culares, deterioro cognitivo y reducción de la calidad de vida global.^{19, 21, 24}

La prevalencia de osteopatía en pacientes con PC es alta. Aproximadamente dos tercios de los enfermos presentan osteopenia u osteoporosis.²⁵⁻²⁶

Algunos de los factores de riesgo son la presencia de malabsorción de calcio y vitamina D, el déficit de vitamina K y el consumo de alcohol o tabaco. Entre los mecanismos involucrados han sido mencionados la circulación de citoquinas proinflamatorias (como la interleuquina-6), que aumentan el recambio óseo, y el “*cross talk*” entre osteocinas y mioquinas.²⁵⁻²⁶

Es importante señalar que las guías de manejo de PC vigentes recomiendan evaluar la salud ósea de manera periódica (medición de vitamina D y valoración de la densidad mineral ósea).^{2, 21}

Los pacientes con osteoporosis o fracturas vertebrales deberían ser evaluados por un especialista en metabolismo fosfocálcico, para descartar otras causas y recibir el tratamiento específico.²⁵⁻²⁶

En aquellos pacientes con PC que presenten deficiencias de micronutrientes, debe indicarse su suplementación y control.¹⁶

Algunos pacientes con PC reciben distintos tratamientos farmacológicos.

El pH intraluminal bajo, la dismotilidad, el sobrecrecimiento bacteriano, la hiposecreción de enzimas pancreáticas, la esteatorrea y el bajo índice de masa corporal pueden afectar, eventualmente y en mayor o menor medida, la absorción y el metabolismo de ciertas drogas.

Si bien estos factores pueden no tener relevancia clínica, pueden explicar las variaciones interindividuales en las respuestas a una medicación determinada.²⁷

• Insuficiencia endocrina

La prevalencia estimada de diabetes en pacientes con PC es de 25% - 80%, con un inicio 10 - 20 años después del diagnóstico.¹

Algunos de los factores de riesgo para la progresión hacia la insuficiencia endocrina y la diabetes son el consumo abusivo de alcohol activo, la IPE, la presencia de calcificaciones pancreáticas y la resección pancreática caudal.¹

El diagnóstico de diabetes de tipo 3c (definida como la disfunción y pérdida de los islotes pancreáticos como consecuencia de enfermedades del páncreas exocrino) puede establecerse si se cumplen los siguientes criterios: presencia de patología pancreática en los estudios por imágenes asociada con IPE en ausencia de marcadores de autoinmunidad que sugieran diabetes de tipo 1.

La disminución de la función de las células β , la ausencia de resistencia a la insulina, la pérdida de la secre-

ción de incretinas y las concentraciones bajas de vitaminas liposolubles pueden apoyar el diagnóstico.¹

Ha sido sugerida la pesquisa anual de diabetes mediante la determinación de hemoglobina glicosilada A1c o glucemia en ayuno.²⁸

La diabetes debe ser tratada por médicos endocrinólogos o especialistas en diabetes y su manejo no se desarrollará en la presente revisión.

Pancreatitis crónica y cáncer de páncreas

El adenocarcinoma ductal pancreático es una neoplasia maligna cuyo comportamiento biológico determina que la mayoría de los pacientes presente una enfermedad no resecable al momento del diagnóstico.

Su incidencia global está en aumento y sus factores de riesgo más estudiados son los genéticos, la obesidad, la diabetes, el tabaquismo y la PC.

En los pacientes con PC, la inflamación persistente, de larga data, aumenta el recambio celular y la proliferación de las células estrelladas, creando un microambiente que promueve la carcinogénesis. La incidencia de cáncer de páncreas aumenta con la duración de la enfermedad.²⁹

La PC se asocia con un riesgo relativo de cáncer de páncreas alto, de cinco a diez. Sin embargo, no existe una recomendación para la vigilancia sistemática en pacientes con PC esporádica.³⁰

Los factores que pueden afectar este riesgo (en uno u otro sentido) son la etiología y el tiempo de evolución de la PC, la diabetes, el tabaquismo, el consumo de alcohol, las costumbres alimentarias y los hábitos relacionados con la actividad física. Las complejas interacciones entre estos factores definen la evolución de la enfermedad, con la posibilidad de progresión hacia el cáncer de páncreas.³⁰

Algunas de las recomendaciones tendientes a prevenir esta complicación son: a) no fumar y favorecer espacios libres de humo, b) mantener un peso corporal saludable, c) permanecer físicamente activo evitando el sedentarismo, d) elegir planes alimentarios saludables (ingerir cantidades de granos enteros, legumbres, vegetales y frutas, limitar comidas con alto contenido de grasa, sal o azúcar, evitar las bebidas azucaradas, evitar las carnes procesadas y limitar las carnes rojas) y e) si se consume alcohol, limitar ese consumo.³⁰

Por otra parte, la pancreatitis “hereditaria” (autosómica dominante, por mutaciones heredadas del gen PRSS1 asociadas a ganancia de función) se asocia con un riesgo relativo de cáncer de páncreas especialmente alto, de diez a setenta. Existe un fuerte consenso acerca de realizar vigilancia en estos pacientes.³⁰

La vigilancia debería comenzar después de los 40 años

de edad y continuar mientras el paciente sea apto para una eventual intervención quirúrgica; además, debería realizarse siempre en centros especializados en el manejo de la patología pancreática.³⁰

El antígeno CA 19-9 puede, a menudo, estar elevado en pacientes con PC sin cáncer, debido a la inflamación parenquimatosa, por lo cual no es útil como herramienta de pesquisa.³⁰

Ante la ausencia de biomarcadores para la detección temprana, el mejor método disponible para realizar la pesquisa es controvertido y está en discusión.³⁰

Entre los estudios por imágenes, la TC abdominal tiene la desventaja de la radiación recurrente y la ecoendoscopia pancreática podría no evidenciar tumores tempranos en un contexto de inflamación, fibrosis y calcificaciones, que pueden dificultar la visualización.³⁰

En la práctica, algunos equipos de trabajo utilizan la RM abdominal y la ecoendoscopia de manera complementaria.

Independientemente de las guías para la vigilancia, en la práctica es mandatorio estar atentos a situaciones clínicas que sugieran la presencia de una complicación neoplásica en todo paciente con PC, en especial en aquellos con más años de evolución de la enfermedad.

Aquellos pacientes con PC que evolucionan con pérdida inexplicada de peso, ictericia, dolor de reciente manifestación o dolor que reaparece luego de un largo período deberían ser evaluados inicialmente mediante una TC, sospechando la presencia de un tumor.³¹

Conclusiones

La PC es una entidad dinámica, progresiva y heterogénea. Los factores de riesgo interactúan complejamente entre sí y definen las manifestaciones clínicas y el perfil de las complicaciones de cada paciente. El manejo debe ser absolutamente individualizado. El propósito del seguimiento multidisciplinario es prevenir y tratar las complicaciones anatómicas y funcionales de la enfermedad, optimizando la calidad de vida. Los pacientes deben ser educados sobre el impacto de los hábitos saludables en la evolución y el pronóstico de su enfermedad.

Propiedad intelectual. La autora declara que los datos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. La autora declara que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. La autora declara no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2023 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Pasqua A V. Pancreatitis crónica: Una revisión de sus aspectos más relevantes. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(2):126-135. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.328>

Referencias

- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, *et al*. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16:218-24.
- Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, *et al*. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(3):322-39.
- Whitcomb DC, North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;;10(6):e00027.
- Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42:101-19.
- Kumar S, Ooi CY, Werlin S, *et al*. Risk Factors Associated with Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons from INSPPIRE. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):562-9.
- Hegyi P, Párnitzky A, Lerch MM, *et al*. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020;20:579-85.
- Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP*. 2009;10(4):387-92.
- Ye X, Lu G, Huai J, *et al*. Impact of smoking on the risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124075.
- Luaces-Regueira, Iglesias-García, Lindkvist, *et al*. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2014;43(2):275-80.
- Olesen SS, Nøjgaard C, Poulsen JL. Chronic Pancreatitis Is Characterized by Distinct Complication Clusters That Associate with Etiological Risk Factors. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114(4):656-64.
- Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, *et al*. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatology*. 2016;16(1):83-94.

12. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, *et al.* Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2017;17(5):720-31.
13. Kitano M, Gress TG, Garg PK, *et al.* International consensus guidelines on interventional endoscopy in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology.* 2020;20:1045-55.
14. Drewes AM, Kempeneers MA, Andersen DK, *et al.* Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut.* 2019;68(8):1343-51.
15. Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, *et al.* for the Working group for the International (IAP - APA - JPS - EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2020;20(2,03):149-57.
16. Basso S, Canicoba M, Capitanich P, *et al.* para el Club del Páncreas de la República Argentina. I Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2018;48(3):213-25.
17. Domínguez-Muñoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, *et al.* on behalf of the HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18:847-54.
18. Domínguez-Muñoz JE, Hardt PD, Lerch MM, *et al.* Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci.* 2017;62:1119-30.
19. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology.* 2015;15:589-97.
20. Domínguez-Muñoz JE, MD, PhD, Phillips M. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(1):95-106.
21. Löhr M, Domínguez-Muñoz JE, Rosendahl J, *et al.*; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal.* 2017;0(0):1-47.
22. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, *et al.* Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastro.* 2021;8:e000643.
23. Ní Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, *et al.* The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology.* 2018;18(4):379-85.
24. Domínguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35:455-59.
25. Stigliano S, Waldthaler A, Martínez-Moneo E, *et al.* Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2018;9:197.
26. Hart PA, Yadav D, Li L, *et al.* on behalf of the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). High Prevalence of Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Cross-sectional Analysis From the PROCEED Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022;20:2005-13.
27. Estrup Olesen A, Brokjaer A, Wendelboe Fisher I, *et al.* Pharmacological challenges in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7302-7.
28. Beyer G, Habtezion A, Werner J, *et al.* Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396:499-512.
29. Gandhi S, De la Fuente J, Murad MH, *et al.* Chronic Pancreatitis a Risk Factor for Pancreatic Cancer, and Incidence Increases with Duration of Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical and Translational Gastroenterology.* 2022;13:e00463.
30. Greenhalf W, Lévy P, Gress T, *et al.* for the Working group for the International (IAP e APA e JPS e EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology.* 2020;20(5):910-8.
31. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA.* 2019 Dec 24;322(24):2422-2434.

Dolor abdominal crónico posterior a derivación gástrica

Ivonne Loaiza Pacheco  · Juana Granel  · Candelaria Tregua  · Carlos Ferrarotti  · Nebil Larrañaga 

Diagnóstico por Imágenes del Instituto Universitario CEMIC.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):136

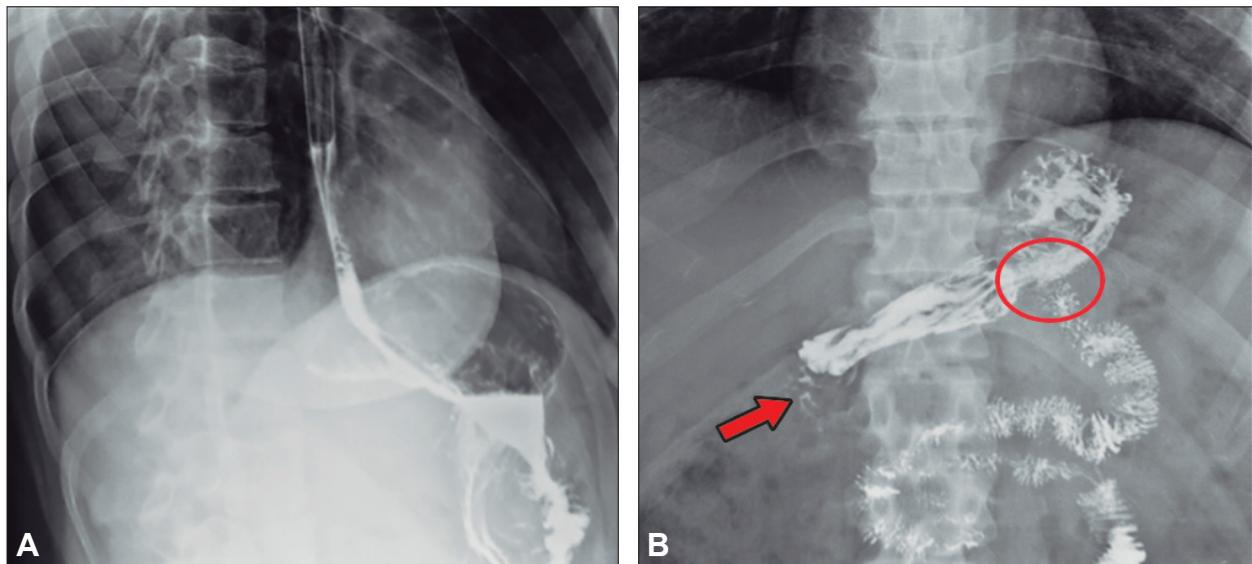
Recibido: 13/04/2023 / Aceptado: 30/05/2023 / Publicado online el 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.319>

Caso clínico

Paciente femenina de 42 años con antecedente quirúrgico de derivación gástrica en Y de Roux por vía laparoscópica realizada hace 12 meses, consulta al Servicio

de Gastroenterología por presentar epigastralgia. Se le solicita, en primera instancia, un estudio seriado esófago gastroduodenal con doble contraste.

Figura 1. Estudio baritado del tubo digestivo alto. Proyecciones obtenidas luego de la administración de contraste baritado



A: En posición decúbito lateral izquierdo se evidencia adecuado pasaje de contraste desde el esófago hacia la cámara gástrica. B: En posición decúbito supino se observan cambios morfológicos posquirúrgicos relacionados con anastomosis gastrointestinal (círculo rojo) y filtración del medio de contraste distal al remanente gástrico (flecha roja).

Correspondencia: Ivonne Loaiza Pacheco
Correo electrónico: ivloaiza91@gmail.com

¿Cuál es su diagnóstico?
Solución del caso en la página 197

Primer consenso centroamericano y del Caribe del síndrome de intestino irritable

Jorge Antonio Galdámez Estrada¹  · Luis Aguilar Paiz²  · Gianna Minerva Blanco³ 
Sandra Chaves Monge⁴  · León de Mezerville Cantillo⁵  · Pablo Navarro Castillo⁶  · Isaac Quintero⁷  · Eliam del Pilar Rivas Polanco⁸  · Marco Antonio Sánchez Hernández⁹  · Edder Sandoval¹⁰  · Jorge Suazo Barahona¹¹  · Edwin Vicente Pérez¹²  · Mariel Mejía¹³  · Silvia María Portillo¹⁴  · Luis Enrique Jerez González¹⁵  · José María Remes Troche¹⁶  · Max Julio Schmulson Wasserman¹⁷ 

¹ Médico Internista Gastroenterólogo. Presidente Asociación Centroamericana y del Caribe de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Vice-presidente de la Asociación de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de El Salvador.

² Gastroenterólogo Hospital Centro Médico, Guatemala. Presidente Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología.

³ Gastroenteróloga, República Dominicana.

⁴ Asistente de Gastroenterología, Hospital México, CCSS. Coordinadora de Laboratorio de Estudios Funcionales. Hospital México, CCSS. Gastroenteróloga, Hospital Metropolitano y Hospital Clínica Bíblica. Profesora de postgrado Universidad de Costa Rica.

⁵ Médico Gastroenterólogo, Hepatólogo. San José, Costa Rica.

⁶ Gastroenterólogo, Clínica Digestiva Navarro, Alajuela Costa Rica. Profesor Escuela de Medicina, Universidad Latina de Costa Rica.

⁷ Gastroenterólogo, Panamá.

⁸ Médico gastroenterólogo y especialista en motilidad intestinal en CEDIMAT Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina y Radioclinic, República Dominicana.

⁹ Jefe Servicio de Gastroenterología, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

¹⁰ Médico Gastroenterólogo, Gastrosoluciones Centro de Enfermedades Digestivas, Hepáticas Endoscopia Avanzada, Guatemala.

¹¹ Gastroenterólogo y Endoscopista, Director del Centro de Enfermedades Digestivas, Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras.

¹² Gastroenterólogo y Endoscopista, Hospital Salvador B. Gautier, República Dominicana. Vocal capítulo de Endoscopia Digestiva Sociedad Dominicana de Gastroenterología.

Revisores

¹³ Internista Gastroenteróloga especialista en Endoscopia Digestiva Terapéutica, Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal, Hospital Vivian Pellas, Nicaragua.

¹⁴ Centro de Enfermedades Digestivas, Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras.

¹⁵ Gastroenterólogo Hospital Centro Médico Guatemala, Profesor Titular de Medicina Interna, Universidad de San Carlos de Guatemala.

¹⁶ Laboratorio de Motilidad y Fisiología Digestiva, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

¹⁷ Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Hospital General de México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):137-163

Recibido: 06/11/2022 / Aceptado: 21/05/2023 / Publicado online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.272>

Resumen

El síndrome de intestino irritable sigue siendo uno de los trastornos gastrointestinales más comunes observados por los médicos, tanto en la atención primaria como en la secundaria. Se han logrado avances significativos en la comprensión de su compleja fisiopatología, lo que resulta en su reclasificación como un trastorno de la interacción intestino-cerebro, en lugar de un trastorno gastrointestinal funcional. La condición afecta a entre el 5% y el 10% de

Correspondencia: Jorge Antonio Galdámez Estrada
Correo electrónico: drgaldamez22@gmail.com

la población y, en la mayoría de los casos, se caracteriza por tener una evolución con recaídas y remisiones. El diagnóstico se puede hacer sobre la base de la historia clínica con un uso limitado y juicioso de las investigaciones, a menos que se presenten síntomas de alarma, como pérdida de peso o sangrado rectal, o que haya antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca. Los pilares del tratamiento incluyen la educación del paciente sobre la afección, los cambios en la dieta, la fibra soluble y los medicamentos antiespasmódicos. Otros tratamientos tienden a estar reservados para personas con síntomas refractarios e incluyen neuromoduladores centrales, secretagogos intestinales, medicamentos que actúan sobre los receptores opioides o 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT), o antibióticos mínimamente absorbidos (todos los cuales se seleccionan de acuerdo con el hábito intestinal predominante), así como terapias psicológicas. Este consenso es el resultado del trabajo en conjunto de representantes de la Asociación Centroamericana y del Caribe de Gastroenterología, desarrollado de forma virtual, con el objetivo de presentar una serie de recomendaciones adaptadas a la realidad de la región y que sirvan de referencia en la práctica clínica.

Palabras claves. Síndrome de intestino irritable, diarrea, estreñimiento, consenso, diagnóstico, tratamiento, Centroamérica.

First Central American and Caribbean Consensus on Irritable Bowel Syndrome

Summary

Irritable bowel syndrome is one of the most common gastrointestinal disorders seen by physicians, both in primary and secondary care. Significant advances have been made in understanding its complex pathophysiology, resulting in its reclassification as a gut-brain interaction disorder, rather than a functional gastrointestinal disorder. The condition affects between 5% and 10% of the population and, in most cases, it is characterized by having a relapsing-remitting course. This diagnosis can be made based on the clinical history with limited and judicious use of investigations, unless symptoms of alarm such as weight loss or rectal bleeding, or a family history of inflammatory bowel disease or celiac disease. The pillars of treatment include patient education about the condition, dietary changes, soluble fiber, and antispasmodic medications. Other treatments tend to be reserved for people with refractory symptoms and include central neuromodulators, intestinal secretagogues, drugs that act on opioid receptors or 5-Hydroxytryptamine or se-

rotonin, (5-HT), or minimally absorbed antibiotics (all of which are selected according to the predominant intestinal habit), as well as psychological therapies. This consensus is the result of the joint work of representatives of the Central American and Caribbean Association of Gastroenterology, developed virtually, with the aim of presenting a series of recommendations adapted to the reality of the region and serving as a reference in clinical practice.

Keywords. Irritable bowel syndrome, diarrhea, constipation, consensus, diagnosis, treatment, Central America.

Abreviaturas

FODMAPs: Alimentos que contienen oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

tTG-IgA: Anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo IgA.

ATC: Antidepresivos tricíclicos.

CdtB: Antitoxina de distensión citoletal β .

CF: Calprotectina fecal.

DGI: Desorden gastrointestinal.

ECA: Estudios clínicos aleatorizados.

EGH: Examen general de heces.

GI: Gastrointestinales.

GMPc: Guanosín monofostafu cíclico.

IRSS: Inhibidores de la recaptación de serotonina.

FIT: Inmunohistoquímica fecal.

NNT: Número necesario para tratar.

PEG: Polietilenglicol.

PCR: Proteína C reactiva.

PT: Prueba tiroidea.

SII: Síndrome de Intestino Irritable.

SII-NC: Síndrome de intestino irritable no clasificable.

SII-PI: Síndrome de intestino irritable posinfección.

SII-D: Síndrome de intestino irritable-Diarrea.

SII-E: Síndrome de intestino irritable-Estreñimiento.

SII-M: Síndrome de intestino irritable-Mixto.

SBIDO: Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

TIIC: Trastornos de la interacción intestino-cerebro.

VES: Velocidad de eritrosedimentación.

Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es uno de los trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC) más comunes¹ y se caracteriza por dolor abdominal recurrente, de intensidad leve a grave, asociado a alteraciones en los hábitos defecatorios en ausencia de enfermedad orgánica o de anomalías bioquímicas.

Los síntomas del SII pueden llegar a ser debilitantes y alterar significativamente la calidad de vida de los individuos afectados, con un impacto en la productividad laboral y efectos económicos en los sistemas de salud.

La prevalencia del SII varía sustancialmente entre los países (1,1% - 45,0%), debido a los diferentes criterios diagnósticos utilizados y a la heterogeneidad de los métodos de investigación.^{2,3}

El SII es una enfermedad multifactorial relacionada con alteración de la motilidad intestinal, hipersensibilidad visceral, incremento de la permeabilidad intestinal, fenómenos inmunológicos, disbiosis y alteraciones a nivel del procesamiento del sistema nervioso central, entre otras.⁴⁻⁷

El estándar de oro para el diagnóstico del SII son los criterios de Roma, los cuales fueron desarrollados por la Fundación Roma y cuya versión más reciente, Roma IV, se publicó en 2016.⁸

El tratamiento del SII es multifactorial y en general los pacientes requieren más de una intervención terapéutica. El manejo puede incluir un estilo de vida saludable, medidas higiénico-dietéticas, terapia farmacológica, apoyo psicológico y el uso de medidas alternativas, según sea el criterio del clínico.

El objetivo de este consenso sobre SII es presentar una serie de recomendaciones adaptadas a la realidad de la re-

gión que incorpore la nueva evidencia presentada a nivel internacional para que sea referencia en la práctica clínica, no solo de gastroenterólogos sino también de otros especialistas que atienden pacientes con SII.

Todo esto enfocado en ofrecer una mejor calidad de vida para los pacientes centroamericanos que padecen de SII. En ninguna circunstancia, se recomiendan tratamientos particulares para individuos específicos.

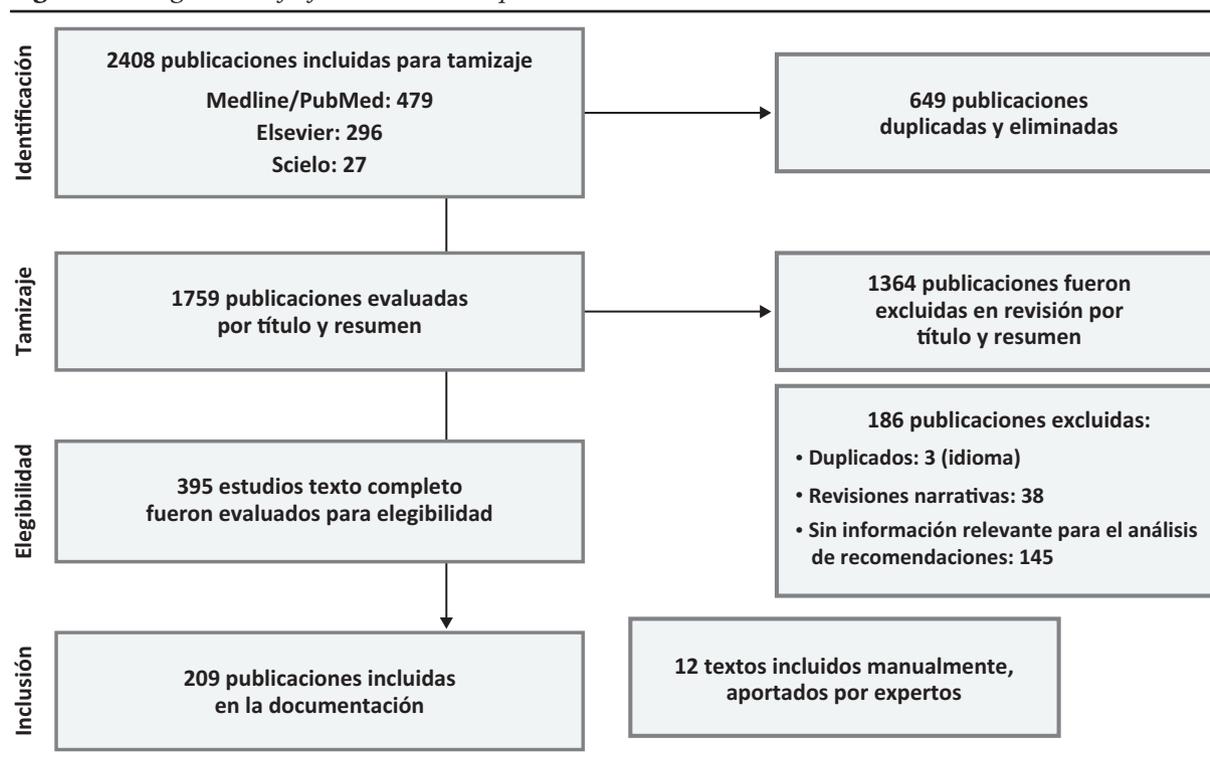
Metodología

Se utilizó la metodología Delphi.⁹

Buscamos en la literatura médica en español e inglés, utilizando Pubmed y Elsevier (Scencedirect), con enfoque en las principales revistas de gastroenterología publicadas entre 2017 y mayo 2021, con los términos “síndrome intestino irritable”, combinados con “epidemiología”, “prevalencia”, “incidencia”, “etiología”, “patofisiología”, “diagnóstico”, “investigación”, “gestión”, “terapia” y “tratamiento”, para identificar los artículos pertinentes.

Posteriormente, a solicitud de los expertos, se amplió la búsqueda hasta diciembre 2021 y se revisó también la base de datos Scielo en búsqueda de textos específicos de la región. A solicitud de revisores externos se agregaron manualmente referencias de 2022 aportadas por expertos y revisores para aportar más datos de la región (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de publicaciones



El análisis y revisión de documentos para la selección de artículos se realizó utilizando la plataforma Mendelley y estuvo a cargo de tres coordinadores de grupos de trabajo.

Al finalizar la revisión de la evidencia, cada grupo elaboró una serie de recomendaciones por síntomas; por tal motivo, algunos fármacos se mencionan en distintos apartados, dado que tienen diferentes indicaciones. Estas recomendaciones se enviaron de forma electrónica a todos los participantes para ser votadas. Si el acuerdo era igual o mayor al 75%, se definió que la recomendación podía quedar sin ningún cambio; las recomendaciones que no alcanzaron un acuerdo mayor al 75% fueron revisadas para mejorar su planteamiento. En algunos casos, fue necesario revisar evidencia adicional para generar una nueva recomendación, que fue presentada al grupo en una segunda votación.

Posterior a la aprobación de la plenaria, los coordinadores establecieron el nivel de evidencia que sustenta cada enunciado. Para esto se utilizó el sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation GRADE,¹⁰ el cual se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de evidencia y de la fuerza de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Código
Alta	A
Moderada	B
Baja	C
Muy baja	D

Fuerza de la recomendación	Código
Fuerte a favor de la intervención	1
Débil a favor de la intervención	2
Débil en contra de la intervención	2
Fuerte en contra de la intervención	1

Fuente: modificada de L.F. Oñate-Ocaña, F.J. Ochoa-Carrillo. *Cir Ciruj*, 2009;77: 417-419, y A.J. Sanabria, D. Rigau, R. Rotaeché, *et al. Aten Primaria*, 2015;47: 48-55.

I. Epidemiología, definiciones y fisiopatología

El Estudio de Epidemiología Global de la Fundación de Roma, un estudio multinacional a gran escala, evaluó la prevalencia de veintidós desórdenes gastrointestina-

les (DGI) en 33 países de seis continentes, con un total de 73.076 adultos encuestados (vía internet o entrevista personal). La mayor parte del estudio se realizó en el norte de Europa o en el sudeste asiático, y reportó que más del 40% de las personas en los países evaluados tiene al menos un TIIC. Además, reveló que la prevalencia del SII en la población general a nivel mundial es del 4,1% (3,9% - 4,2%).²

Se observó un predominio en el género femenino en ambos métodos de encuesta, con una razón de probabilidades o razón de momios de mujer a hombre de 1,8 (1,7 - 2,0) para encuestados por medio de internet y de 2,0 (1,5 - 2,5) para los países en los que la encuesta se realizó en los hogares.²

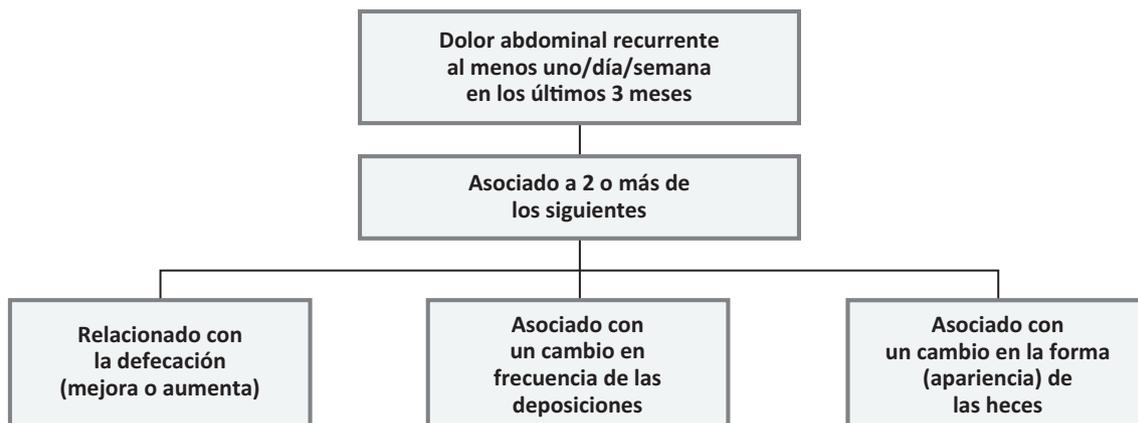
Recientemente se efectuó un estudio similar en seis países de la región, que incluyó Costa Rica, Honduras, El Salvador, Guatemala, Nicaragua y Panamá. Se encuestó a 1200 sujetos, 200 por país, 601 hombres y 599 mujeres. Específicamente en el SII, se demostró que el 7,3% (5,8 - 8,7) cumplieron criterios de SII; en mujeres el 9,8% (7,5 - 12,2) y en hombres el 4,7% (3,0 - 6,3). Para las variedades de SII, el predominio de estreñimiento fue de 3,2% (2,2 - 4,2), para el predominio de diarrea fue de 2,3% (1,5 - 3,2), la variedad mixta fue de 0,8% (0,4 - 1,5). Para la región centroamericana, en comparación con el estudio global, la prevalencia de dicho trastorno es de casi el doble (4,1% vs. 7,3%).¹¹

Síndrome de intestino irritable (SII): basado en los **Criterios de Roma IV**, el SII se define como un trastorno intestinal caracterizado por dolor abdominal recurrente asociado con la defecación o con un cambio del hábito intestinal, ya sea diarrea, estreñimiento o mixto (Figura 2). Los síntomas deben ocurrir al menos seis meses antes del diagnóstico y estar presentes durante los últimos tres meses.¹²

El SII se clasifica en subtipos con base en la consistencia de las evacuaciones de acuerdo con la **Escala de Bristol** (ver Figura 3) en: estreñimiento (E), diarrea (D), mixto (M) y no clasificable (NC).¹²

- SII-E: heces son duras/o en pelotitas $\geq 25\%$ de las deposiciones, y sueltas/acuosas $< 25\%$ (Tipos 1 y 2).
- SII-D: heces blandas/acuosas $\geq 25\%$ de las deposiciones, y heces duras/grumosas $< 25\%$ (Tipos 6 y 7)
- SII-M: heces blandas/acuosas y heces duras/o en pelotitas están presentes en un 25% o más de las deposiciones.
- SII-NC: no cumplen con ninguno de los criterios de las categorías anteriores.

Figura 2. Criterios diagnósticos Roma IV



Fuente: elaborado por grupo de trabajo con información obtenida de: Sebastián Domingo JJ. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(10):464-468. DOI:10.1016/j.medcli.2016.12.020 Y Drossman DA, Hasler WL. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-1261. DOI:10.1053/j.gastro.2016.03.035

Figura 3. Escala de forma de heces de Bristol

Tipo 1		Bolitas duras y separadas, como nueces.
Tipo 2		En forma de salchicha, pero con bolitas.
Tipo 3		Como una salchicha, pero con grietas en la superficie.
Tipo 4		Como una salchicha o una serpiente, lisa y blanda.
Tipo 5		Bolas suaves con bordes bien definidos.
Tipo 6		Trozos esponjosos con bordes irregulares, heces blandas/pastosas.
Tipo 7		Acuosa, sin trozos sólidos.

US0156579
 Copyright © 2000 by the Rome Foundation. Updated by RF July 2019
 Fuente: Lacy BE, Mearin F, Chang L, *et al*. *Bowel disorders*. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.031

SII posinfección (SII-PI): se desarrolla en aproximadamente el 10% de los pacientes con enteritis infecciosa. Los factores de riesgo identificados incluyen el sexo femenino, la edad más joven, tabaquismo, la angustia psicológica durante o antes de la gastroenteritis infecciosa y la gravedad de la enteritis (incluyendo frecuencia de deposiciones y duración mayor de una semana), dolor ab-

dominal, disentería y el tratamiento con antibióticos.¹³ Se informa que la prevalencia del SII después de la gastroenteritis infecciosa o la enterocolitis es de 6 a 7 veces mayor que sin un episodio infeccioso previo.¹⁴ La proporción de SII-PI entre todos los casos de SII se estima entre el 5% y el 25%.¹⁵

La Tabla 2 muestra los criterios diagnósticos para SII-PI sobre la base de los criterios Roma IV.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para SII-PI, basado en Roma IV

Criterios diagnósticos de SII-PI

Dolor abdominal recurrente, al menos 1 día a la semana en los últimos 3 meses, con inicio de síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico, asociado a 2 o más de los siguientes:

- a. Relacionado con cambios en la defecación.
- b. Cambio en la frecuencia de la defecación.
- c. Cambio en la forma de las heces.

Criterios de soporte:

1. Gastroenteritis infecciosa definida por cualquiera de los siguientes:
 - a. Cultivo positivo en una persona sintomática.
 - b. Presencia de al menos de dos de los siguientes síntomas: fiebre, vómitos y diarrea.
2. No debe cumplir criterios para SII previo al inicio de la infección aguda.
3. Desarrollo de síntomas inmediatamente después de la resolución de la infección aguda o dentro de los 30 días posteriores a la resolución de los síntomas.

Fuente: Berumen A, Edwinston A, Groverr, M. *Gastroenterol Clin N Am* 2021;50: 445-461. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.007>.

La fisiopatología del SII es compleja y sigue siendo poco conocida.¹⁶ La genética y los cambios epigenéticos, las infecciones, la dieta y las situaciones emocionales negativas desde la infancia pueden predisponer a un individuo a desarrollar SII.^{13, 17}

Entre el 20% y el 60% de los pacientes con SII tienen una percepción visceral incrementada (hipersensibilidad) a varios estímulos fisiológicos (mecánicos o eléctricos).¹⁸ La acumulación de diferentes mecanismos (psicológicos, sensoriales y motores) aumenta la gravedad de los síntomas GI y no GI.¹⁹⁻²⁰

El tránsito colónico es anormal solo en el 10% - 20% de los pacientes con SII-E y SII-M y en el 25% - 45% de los pacientes con SII-D.^{19, 21} Por su parte, los síntomas de dolor abdominal, distensión abdominal y flatulencia se correlacionan pobremente, o nada, con el tránsito colónico;²¹⁻²² mientras que la distensión abdominal objetiva (el aumento físico de la circunferencia abdominal, más que la sensación de distensión) se correlaciona con el tránsito intestinal y la consistencia de las heces.²² Los cambios en la motilidad GI pueden estar influenciados por alteraciones en el metabolismo de la serotonina (5-HT),²³ con niveles altos reportados en pacientes con SII-D y niveles bajos en SII-E.²⁴

El aumento de la permeabilidad y un incremento de mastocitos en la mucosa, en pacientes con SII-PI y SII-D se correlaciona con la sensibilidad visceral²⁵⁻²⁶ y la gravedad de los síntomas;²⁷⁻²⁸ sin embargo, los hallazgos en pacientes con SII-E son inconsistentes.²⁹⁻³⁰

Los cambios en el microbioma intestinal por gastroenteritis infecciosa, el uso de antibióticos o de inhibidores de la bomba de protones pueden modificar la motilidad GI, la sensibilidad visceral, la permeabilidad intestinal y la consistencia de las heces.³¹⁻³² Además, la producción de gases por parte de las bacterias puede inducir respuestas reflejas intestinales a través de la distensión intestinal, lo que conduce a una relajación inadecuada del diafragma, pues empuja el abdomen hacia afuera y provoca una distensión abdominal visible.³³ El cambio dietético altera rápidamente el microbioma,³⁴ aunque no está claro si esto explica el beneficio de las terapias dietéticas en algunos pacientes con SII.

En las familias, las influencias genéticas y las vivencias tempranas tienen un papel importante en el desarrollo del SII.³⁵⁻³⁶ Los estudios de asociación de todo el genoma han proporcionado asociaciones con variantes en el cromosoma 9 (locus9q31.2). En estudios de gemelos, la concordancia de un diagnóstico de SII es más común en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos. También se ha observado que tener un padre con SII es un fuerte predictor, lo que sugiere que los factores ambienta-

les, tales como la conducta de enfermedad aprendida, son importantes.³⁷

II. Diagnóstico

1. Pruebas de laboratorio

Es aconsejable realizar a todos los pacientes un hemograma, examen general de heces (EGH), velocidad de eritrosedimentación (VES) y proteína C reactiva (PCR); estos son exámenes accesibles y útiles para descartar organicidad.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: B1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: Completamente de acuerdo: 73,33%; de acuerdo con reservas menores: 26,67%.

La función de las pruebas diagnósticas, como el EGH, es descartar organicidad e identificar infección o inflamación. El EGH es una herramienta útil y accesible para todos los pacientes con SII-D,³⁸ pues permite detectar enfermedades infecciosas (giardia, amebiasis) y datos de enfermedad inflamatoria intestinal (leucocitos, sangre oculta).

Igualmente, el hemograma que incluye conteo de glóbulos blancos se solicita frecuentemente como parte de la evaluación inicial para descartar organicidad (anemia, leucocitosis). Dichos exámenes son de bajo costo y accesibles, aunque los resultados ayudan poco al clínico en cuanto a cambiar su estrategia de abordaje para quienes no presenten datos de alarma en la historia clínica.³⁹

La VES y la PCR son dos pruebas serológicas comúnmente usadas para excluir EII en pacientes con SII-D, aunque son inespecíficas. Un metaanálisis encontró que la VES elevada no discriminaba entre ambas condiciones, mientras que una PCR menor o igual a 0,5 mg/dL reducía la posibilidad de EII en apenas un 1%. Una PCR elevada es más probable en pacientes con enfermedad de Crohn que en pacientes con colitis ulcerativa.⁴⁰ Esto es de particular utilidad cuando no se cuenta con marcadores fecales a disposición.⁴¹

Se recomienda solicitar un examen de la hormona estimulante de la tiroides si hay sospecha clínica de enfermedad tiroidea y no de rutina.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 80%; de acuerdo con reservas menores: 20%.

El porcentaje de pacientes con pruebas tiroideas (PT) alteradas en la población es del 5% y el porcentaje de pacientes con SII y PT alteradas es del 1% aproximadamente.⁴² La realización de estos estudios depende de la

epidemiología local; en general se utilizan para descartar hipotiroidismo en pacientes con SII-E e hipertiroidismo en SII-D.

Se debe descartar la enfermedad celíaca en todos los pacientes con SII-D o SII-M. Además, se debe considerar este diagnóstico en pacientes con SII-E si no hay una adecuada respuesta al tratamiento. La prueba sugerida para tal fin es la serología con anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo IgA (tTG-IgA) pero, si el paciente va a una endoscopia digestiva alta, se debe tomar biopsias del duodeno.

• Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: B1 fuerte a favor del enunciado.

• Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 60%; de acuerdo con reservas menores: 33,33%; completamente en desacuerdo: 6,67%.

La prevalencia de serología anormal para enfermedad celíaca es tres veces mayor en personas con sospecha de SII que en pacientes sin dichos síntomas, independientemente del patrón de las heces.⁴³ Los tTG-IgA tienen una sensibilidad de cerca del 93% para la enfermedad celíaca, con una especificidad de más del 96,5%.⁴⁴ Cuanto más alto el nivel, es más probable que el resultado sea un verdadero positivo.⁴⁵ Asimismo, la biopsia del duodeno con atrofia de vellosidades e infiltrado de linfocitos (linfocitosis más de 30 por cada 100 enterocitos),⁴⁶ asociado con una serología positiva por enfermedad celíaca, confirma este último diagnóstico. Por tanto, se recomienda la toma de múltiples biopsias del duodeno, una o dos muestras del bulbo duodenal y por lo menos cuatro biopsias de la región distal al bulbo duodenal, las cuales deben ser evaluadas por un patólogo experto.⁴⁷

La deficiencia de IgA es más común en los pacientes con enfermedad celíaca (2% - 3%) que en la población general (1 en 400 a 1 en 800). Por este motivo, se ha recomendado hacer una determinación de los niveles de IgA junto con la determinación de la tTG-IgA y de esa forma eliminar la posibilidad de interpretar como no celíaco a un paciente con deficiencia de IgA. Otra opción es incorporar una prueba de tipo IgG, como la determinación de anticuerpos IgG contra los péptidos deaminados de la gliadina.⁴⁷ Se discutió la posibilidad de incluir los niveles de IgA totales en la recomendación general; sin embargo, aumenta considerablemente el costo de los estudios. Por tanto, se recomienda dejar a criterio del médico tratante el realizar solo la tTG-IgA o acompañarla de los niveles de IgA, de acuerdo con las condiciones y la clínica de cada paciente. En pacientes con mayor sospecha clínica de enfermedad celíaca en los que la serología de tTG-IgA haya sido negativa, es conveniente solicitar los niveles de

IgA o los Anti Gliadina Deaminada IgG y considerar la realización de una biopsia de intestino delgado.

A todo paciente que se someta a una gastroscopia por cualquier indicación y que presente SII-D se le debe tomar biopsia de intestino delgado para descartar enfermedad celíaca.

• Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C2 débil a favor del enunciado.

• Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 66,67%; de acuerdo con reservas menores: 20%; de acuerdo con reservas mayores 6,67%; completamente en desacuerdo: 6,67%.

En ciertas regiones de Centroamérica, como por ejemplo en Costa Rica, donde hay una alta incidencia de cáncer gástrico, son muchas las gastroscopías que se realizan de forma preventiva. Esta es una situación que no ocurre en otras latitudes y es particular de nuestra región. Es por esto que este consenso sugiere tratar de detectar a los pacientes con sospecha de SII (dolor abdominal a repetición, diarreas frecuentes) en el interrogatorio previo a la gastroscopia y en esta población realizar la biopsia del intestino delgado. Desde el punto de vista de costos, una gastroscopia con biopsia es más onerosa que la serología de enfermedad celíaca (además de ser invasiva), pero, si ya el paciente o el sistema de salud incurrieron en el costo de la gastroscopia, el análisis de la biopsia de intestino delgado es más barato que la serología. Por tanto, esta estrategia se considera efectiva, en nuestra región, por el costo de oportunidad.

En pacientes con sospecha de SII-D, es recomendable realizar una calprotectina fecal (CF) para descartar EII. Si esta prueba sale positiva, se debe considerar la realización de una colonoscopia con biopsias de varios segmentos del colon para hacer el diagnóstico diferencial. En pacientes con diarrea persistente, a pesar de tratamiento, se deben considerar otros diagnósticos, como enfermedad celíaca, malabsorción de sales biliares, insuficiencia pancreática exocrina o sprue tropical. Se podría considerar una prueba terapéutica con secuestradores de sales biliares para descartar diarrea secundaria a malabsorción de dichas sales en pacientes con diarrea persistente.

• Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: B1 fuerte a favor de realizar la CF.

• GRADE: C2 débil a favor de la prueba terapéutica con secuestradores de sales biliares.

Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 66,67%; de acuerdo con reservas menores: 26,67%; completamente en desacuerdo: 6,67%.

Puede ser difícil diferenciar entre el SII y la EII solamente sobre la base de síntomas. Previo a los estudios, la posibilidad de EII en el SII es de menos de 0,5% - 1,2%; sin embargo, luego de cinco años, la incidencia es 2,6 - 5 veces mayor que en los controles. Por su parte, la CF es un marcador de inflamación intestinal útil y probablemente superior a las pruebas serológicas VES y PCR para discriminar entre EII y SII.⁴¹

La malabsorción de sales biliares es una condición que puede generar diarrea en pacientes con SII-D; de hecho, se considera que aproximadamente el 30% de los pacientes con SII-D cursan con malabsorción de ácidos biliares. Las pruebas para determinar si existe esta condición están disponibles en pocos países, lo que dificulta establecer este diagnóstico. La prueba considerada como el estándar de oro es el de medicina nuclear con ácido tauroselcólico.⁴⁸ Una prueba terapéutica con sequestradores de sales biliares es el método más usado para diagnosticar esta patología en la mayoría de los países y es una estrategia razonable, dado que los estudios mencionados no están disponibles.⁴¹ Algunas veces se necesitan dosis altas de sequestradores para poder mejorar los síntomas (hasta 4 g, seis veces al día)⁴⁹ y esto, asociado a los problemas de palatabilidad, distensión y dolor abdominal causados por dichas sustancias, puede provocar que algunos pacientes no sean bien diagnosticados.⁵⁰⁻⁵¹

Pimentel y col. validaron el uso de los anticuerpos anti-CdtB y antivinculina como biomarcadores para discriminar el SII-D de la EII. La particularidad de estos anticuerpos es que estarían positivos en algunos pacientes con SII-D.⁵²⁻⁵³

Se considera que, hasta el momento, no se cuenta con marcadores que establezcan el diagnóstico de SII, los anticuerpos anti-CdtB y antivinculina no están positivos en todos los pacientes con SII-D y se desconoce su prevalencia en los pacientes con SII. Además, el estudio de Pimentel y colaboradores excluyó a pacientes con patologías relevantes en el diagnóstico diferencial, como colitis microscópica, parasitosis o neoplasias.^{52, 54}

Este es un tema que requiere más estudio y por el momento no se puede recomendar el uso de estos anticuerpos. Además, no están disponibles en Centroamérica.

Hay poca evidencia para solicitar de forma rutinaria pruebas para detectar sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBIDO). En caso de estar disponibles, las pruebas de aliento pueden predecir la respuesta a rifaximina.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C2 débil a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 73,33%;

de acuerdo con reservas menores: 20%; de acuerdo con reservas mayores: 6,67%.

El SBIDO es definido como la presencia de exceso de bacterias en el intestino delgado, lo cual ocasiona síntomas GI. Estas bacterias son usualmente coliformes, se encuentran típicamente en el colon e incluyen predominantemente aerobios Gram negativos y especies anaeróbicas que fermentan carbohidratos y producen gas.

La prueba de aliento se utiliza para el diagnóstico de síndromes de mala digestión de carbohidratos y SBIDO, y es simple y segura en la evaluación de enfermedades GI.⁵⁵ Si se considera el SBIDO como una posibilidad en el paciente valorado por SII, se podría hacer una prueba en aliento para SBIDO, que ha demostrado que puede predecir la respuesta a rifaximina,⁵⁶ o una prueba terapéutica con rifaximina con el mismo objetivo. La elección de usar estas pruebas queda de acuerdo con su disponibilidad y el criterio del clínico.⁵⁴

2. Imágenes

No se recomienda el enema baritado para descartar organicidad en el SII dado que es un estudio que tiene baja sensibilidad.

Otros estudios radiológicos como el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética no están indicados en general en el SII. No obstante, según criterio del clínico podrían ser útiles en algunos pacientes con síntomas específicos.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C1 fuerte en contra de la intervención.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 73,33%; de acuerdo con reservas menores: 20%; de acuerdo con reservas mayores: 6,67%.

Los estudios de imagen (enema baritado, ultrasonido, tomografía computarizada, resonancia magnética, etc.) son de poca utilidad en pacientes con síntomas de SII en ausencia de datos de alarma o comorbilidades. Los estudios radiológicos no son necesarios en pacientes sin datos de alarma, pero deben considerarse cuando estos existan.

Asimismo, la elección del estudio debe individualizarse y ser determinada por los síntomas predominantes. La realización rutinaria del ultrasonido abdominal en pacientes con SII es innecesaria. Una revisión reciente determinó que hay una sorprendente escasez de información acerca de la utilidad de estudios de imagen en el SII.⁵⁴

En el caso de SII con manifestaciones de alarma, los estudios radiológicos deben ser dirigidos según la sospecha diagnóstica: en paciente con colonoscopia incompleta podría realizarse colonoscopia virtual; ante sospecha de neoplasia de ovario, ultrasonido pélvico; si se sospecha

EII, podría considerarse la enterotomografía o enteroresonancia.⁵⁷

La colonoscopia tiene justificación de efectuarse en los sujetos con criterios de SII, únicamente si presentan signos de alarma o factores de riesgo. Se puede usar como una alternativa de tamizaje de cáncer de colon en mayores de 50 años. En algunas guías de tamizaje de cáncer de colon publicadas recientemente, el punto de corte se bajó a los 45 años.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: A1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 93,33%; de acuerdo con reservas menores: 6,67%.

Las guías internacionales recomiendan un diagnóstico positivo, utilizando los criterios diagnósticos de Roma IV y así minimizar las investigaciones diagnósticas.⁵⁸ Se debe considerar la realización de colonoscopia en todos los pacientes que elijan esa opción como tamizaje de cáncer de colon de acuerdo con las guías vigentes, así como en los pacientes que presenten datos de alarma: fiebre, anemia, sangre visible o sangre oculta en heces positiva, pérdida de peso no explicada por una dieta, masa palpable abdominal o masa rectal y de presentación nocturna. Igualmente, se consideran factores de riesgo los siguientes: inicio posterior a los 50 años, antecedentes familiares de EII o historia familiar de cáncer colorrectal.^{41, 59-60}

Existen diferencias entre las diversas guías sobre la edad de inicio de tamizaje de cáncer de colon, entre los 45 y los 50 años; lo que es claro es que todos los mayores de 50 años deben ser tamizados. Las dos opciones preferidas de tamizaje para población general son la realización de una colonoscopia cada diez años o la realización de una prueba inmunohistoquímica fecal (FIT) anual. En caso de que la prueba de FIT sea positiva, hay que hacer la colonoscopia.

Otra justificación para realizar una colonoscopia es la posibilidad clínica de colitis microscópica. Esta debe sospecharse en pacientes con síntomas de diarrea persistente; sexo femenino; edad mayor o igual a 50 años; comorbilidad de enfermedad autoinmune; síntomas de diarrea severa o nocturna; duración de la diarrea menor a doce semanas; pérdida de peso; uso de medicamentos que precipitan los síntomas, como antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de bomba de protones, inhibidores del sistema renina angiotensina, estatinas; o uso reciente de antibióticos.^{41, 58, 61}

Es importante tomar biopsias en varios segmentos durante la colonoscopia, aun en presencia de mucosa normal y sin lesiones macroscópicas evidentes.⁵⁴

La indicación precisa para utilizar la prueba de sangre oculta en heces es identificar sangrado GI, tamizaje de cáncer colorrectal y descartar EII en paciente en estudio por SII. Dicho examen tiene baja sensibilidad y especificidad como parámetro único para descartar EII contra SII.⁶²⁻⁶³

III. Tratamiento

1. Dieta y medidas generales

Se recomienda seguir una dieta baja en alimentos que contengan oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAPs) en pacientes con SII, teniendo en cuenta que el apego a esta puede ser complicado y que, idealmente, debe ser guiada por un especialista en nutrición clínica.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: B1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 86,67%; de acuerdo con reservas menores: 13,33%.

La dieta baja en FODMAPs implica una fase de exclusión de estos alimentos durante 4 - 6 semanas, seguida de una exposición gradual y controlada de cada grupo de FODMAP durante 3 días para determinar la tolerancia individual. Un metaanálisis reciente de doce estudios controlados demostró que esta dieta reduce significativamente la gravedad de los síntomas del SII y mejora la calidad de vida de los pacientes.⁶⁴ Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar los efectos adversos a largo plazo de esta dieta sobre la nutrición y la microbiota intestinal.⁶⁵

Un estudio comparativo entre dieta baja en FODMAPs, dieta libre de gluten y dieta balanceada (dieta mediterránea) demostró que las tres redujeron la severidad de los síntomas y mejoraron la calidad de vida en pacientes con SII. Sin embargo, la dieta balanceada fue la preferida por el 86% de los pacientes, demostrando una mejor tolerancia y mejoras significativas en la calidad de vida y el dolor. Por estas razones, una dieta balanceada puede recomendarse en pacientes con SII.⁶⁶

Una revisión sistemática encontró que la dieta baja en FODMAPs es efectiva en la reducción de los síntomas globales, dolor, distensión abdominal y gravedad de los síntomas en pacientes con SII, con valores de reducción de hasta el 56%.⁶⁷

No se puede recomendar excluir universalmente el gluten en pacientes con SII, ya que los estudios no aportan evidencia adecuada para esta restricción.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C2 débil a favor del enunciado.

- *Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 86,67%; de acuerdo con reservas menores: 13,33%.*

En una revisión sistemática y metaanálisis de dos estudios controlados en SII, la dieta libre de gluten mostró una reducción en los síntomas globales en comparación con el control, pero no fue estadísticamente significativa, lo que no proporcionó suficiente evidencia para recomendar una dieta libre de gluten para reducir los síntomas del SII.⁶⁸ Otros estudios que abordan la relación entre el gluten y el SII tienen problemas metodológicos, como no descartar la enfermedad celíaca, el efecto nocebo y no diferenciar el gluten de otros componentes de la dieta.⁶⁹

En caso de SII-D asociada al consumo de lactosa, se recomienda confirmar el diagnóstico con una prueba de aire espirado. En caso de dificultad para realizarla, puede recomendarse una prueba terapéutica excluyendo temporalmente la lactosa de la dieta durante 4 - 8 semanas y su posterior reintroducción hasta los niveles que no produzcan síntomas o con uso concomitante de lactasa.

- *Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C2 débil a favor del enunciado.*

- *Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 80%; de acuerdo con reservas menores: 20%.*

La restricción de lactosa no es una recomendación dietética en el SII, sino más bien para los pacientes con intolerancia a la lactosa, que se confirma por medio de la prueba de medición de hidrógeno en el aire espirado en el aliento, posterior a la ingesta de lactosa.

Al paciente que se diagnostique con intolerancia a lactosa, se le recomienda el consumo de lácteos deslactosados o el uso de tabletas de lactasa, que deben ser administradas en el momento en que el paciente ingiere el lácteo, dado que su efecto es sobre el alimento ingerido y no sobre el organismo del paciente.

Realizar actividad física 3-5 veces por semana mejora los síntomas globales y la calidad de vida. Hacer yoga también podría ayudar, pero la evidencia es insuficiente en este momento.

- *Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: B2 débil a favor del enunciado.*

- *Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 80%; de acuerdo con reservas menores: 13,33%; de acuerdo con reservas mayores: 6,67%.*

El ejercicio (20 - 60 min, 3 - 5 veces por semana) mejora la escala de severidad de los síntomas del SII, la calidad de vida asociada y reduce el riesgo de empeoramiento de los síntomas. Los estudios controlados han demostrado

que el ejercicio es capaz de prevenir que los síntomas empeoren⁷⁰ y que la mejoría persiste a largo plazo (hasta 5,2 años).⁷¹⁻⁷²

Una revisión sistemática sugiere que el yoga puede ser un tratamiento seguro y factible para personas con SII. Sin embargo, debido a que los estudios existentes tienen mucho sesgo, no se puede recomendar el uso del yoga como intervención rutinaria para SII. Se necesitan más estudios de alta calidad para medir mejor los resultados clínicos.⁷³

Se recomienda establecer una adecuada relación médico-paciente, ya que está asociada con mejores resultados en el tratamiento global y en la calidad de vida de los pacientes con SII.

- *Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C1 fuerte a favor del enunciado.*

- *Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 93,33%; de acuerdo con reservas menores: 6,67%.*

Se recomienda un enfoque centrado en el paciente con una comunicación efectiva entre el médico y el paciente para el manejo del SII, lo que se ha asociado con mejores resultados globales, mayor satisfacción del paciente y menos visitas médicas. Habilidades como hacer preguntas abiertas, escuchar activamente y mostrar empatía pueden fortalecer la relación médico-paciente y aplicarse en la medicina clínica para mejorar la comunicación en el manejo de enfermedades crónicas.⁷⁴

Un estudio exploratorio de Hulme y colaboradores encontró que una buena relación médico-paciente se correlaciona positivamente con una mejor calidad de vida y una mayor aceptación de la enfermedad en pacientes con SII. Los resultados sugieren que una relación que fomente el entendimiento mutuo ayuda a los pacientes a comprender sus síntomas y manejar el SII de manera más flexible, lo que mejora su calidad de vida.⁷⁵ Además, Schmulson y colaboradores demostraron que tranquilizar a los pacientes en la visita médica inicial disminuye significativamente su autopercepción de discapacidad.⁷⁶

2. Tratamiento de dolor abdominal

Los antiespasmódicos han demostrado ser efectivos ante el dolor abdominal, por lo que son altamente recomendados, solos o combinados con simeticona, de acuerdo con la necesidad del paciente.

- *Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C1 fuerte a favor del enunciado.*

- *Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 93,33%; de acuerdo con reservas menores: 6,67%.*

Los antiespasmódicos son medicamentos que inhiben la contracción del músculo liso al competir con la acetilcolina o bloquear los canales de calcio.⁷⁷ Estos han demostrado ser superiores al placebo, sobre todo en el dolor y la distensión abdominal (56% versus 38%). También demostraron ser superiores al placebo en el tratamiento del dolor y la distensión abdominal en pacientes con SII, en un metaanálisis de 29 estudios con 2.333 pacientes. Además, mostraron mejoría del dolor abdominal, mejoría global y disminución del puntaje de síntomas globales, con un número necesario para tratar (NNT) de 7, 5 y 3, respectivamente.⁷⁸

Los **relajantes directos del músculo liso**, como la mebeverina, la trimebutina y agentes derivados de la papaverina, actúan sobre las miofibrillas del músculo liso del aparato digestivo, reduciendo el tono y peristaltismo y aliviando los espasmos intestinales, sin afectar la motilidad GI. Los efectos secundarios son raros e incluyen cefalea y mareo.⁷⁷

En un estudio de Connell, la mebeverina endovenosa disminuyó la motilidad del colon sigmoide en pacientes con SII-D y fue superior al placebo en términos de mejoría de los síntomas y bienestar general durante 12 semanas de tratamiento en pacientes con SII.⁷⁹

Otros estudios no controlados con placebo también han mostrado resultados positivos con la mebeverina de liberación prolongada y simple, con pocos eventos adversos. El bromuro de pinaverio y la mebeverina mostraron mejoras similares en el bienestar global, la frecuencia de defecación y la consistencia de las heces en pacientes con SII-D.⁷⁹

Dos revisiones sistemáticas encontraron que el tratamiento con trimebutina es más efectivo que el placebo en la mejora del dolor abdominal en pacientes con SII, aunque los resultados estadísticamente significativos difieren entre ambos estudios.^{78,80}

Los **antiespasmódicos anticolinérgicos** como el butilbromuro de hioscina, la hiosciamina, la dicitroverina, el propinoxato y el bromuro de cimetropio reducen los espasmos intestinales y por lo tanto el dolor abdominal. Sin embargo, pueden tener efectos secundarios como cefalea, mareo y xerostomía.⁷⁷

El butilbromuro de hioscina es un anticolinérgico antimuscarínico regulado por la Administración de Alimentos y Medicamentos, pero la evidencia en el SII es limitada. Dos metaanálisis citan tres estudios clínicos aleatorizados (ECA) que muestran una mejoría significativa de los síntomas, pero solo uno reportó eficacia en el manejo del dolor abdominal. Se asocia con efectos adversos como sequedad de boca, mareos y visión borrosa, cuya

incidencia se relaciona con la dosis. El estreñimiento y la confusión son otros efectos adversos reportados.⁸⁰⁻⁸¹

El propinoxato es un antiespasmódico con un mecanismo de acción dual: musculotropo y anticolinérgico. Actúa directamente en las células del músculo liso visceral para reducir los espasmos y presenta un bloqueo moderado y no selectivo de las fibras colinérgicas muscarínicas.⁸²

En un estudio doble ciego con placebo en 75 pacientes con SII, el propinoxato oral (10 mg qid por 28 días) mostró una mejoría significativa y progresiva de la intensidad del dolor abdominal, de la frecuencia de las crisis del dolor y de la distensión abdominal en mayor medida que la observada en el grupo tratado con placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, náusea y dolor de cabeza, pero ningún paciente tuvo que abandonar el tratamiento.⁸³

El propinoxato se estudió en 400 pacientes con dolor tipo cólico intestinal agudo funcional en un ensayo doble ciego. Se utilizaron tres dosis de propinoxato IV (10 mg, 20 mg y 30 mg) y placebo, cada grupo con 100 pacientes. Todos los grupos de tratamiento fueron más efectivos que el placebo, y las dos dosis mayores fueron más efectivas que la de 10 mg, aunque causaron mayor sequedad de boca como efecto secundario.⁸⁴

Rzetelna y col. compararon retrospectivamente el propinoxato y la escopolamina en 1.042 pacientes con dolor abdominal de tipo cólico y encontraron que ambos tratamientos resultaron en una mejora estadísticamente significativa en la intensidad del dolor.⁸²

Castillo R. comparó el propinoxato en combinación con el clonixinato de lisina y la hioscina en combinación con paracetamol en 120 pacientes con dolor abdominal de tipo cólico de origen biliar y colónico, encontrando que ambas combinaciones fueron efectivas en el tratamiento del dolor.⁸⁵

Los canales de calcio son importantes para la fisiología del intestino y en el tratamiento del SII porque regulan procesos intracelulares, como la contracción y la neurotransmisión. Medicamentos como el bromuro de otilonio, el bromuro de pinaverio y el citrato de alverina actúan inhibiendo la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos **o bloqueando los canales de calcio** en el músculo liso GI.⁷⁹

El bromuro de otilonio es un bloqueador de los canales de calcio y de los receptores muscarínicos, lo que sugiere una acción antisecretora en pacientes con SII-D. También bloquea los receptores de taquicinina neuroquinina-2, reduciendo la transmisión aferente sensorial periférica al sistema nervioso central. Estos efectos sugieren que el otilonio puede reducir los dos síntomas principales del SII: espasmos y dolor abdominal.⁷⁹

En un metaanálisis publicado en 2012, en cuatro ECA que evaluaron bromuro de otilonio contra placebo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en favor de la droga en cuanto a la mejoría global de síntomas, con un NNT de 7, y de dolor abdominal, con un NNT de 8. Los efectos adversos del otilonio fueron similares a los del grupo placebo.⁸⁶

El bromuro de pinaverio es un antiespasmódico eficaz, tanto solo como cuando forma parte de combinaciones con simeticona.⁸¹ En un metaanálisis de Cochrane de 2011, se encontró que el bromuro de pinaverio mejora los síntomas del SII y reduce el dolor abdominal. Otro metaanálisis de 2012 encontró que la combinación de pinaverio y simeticona mejora la distensión abdominal, pero no hay beneficios significativos en la mejoría global de los síntomas y el dolor abdominal. El bromuro de pinaverio se considera una droga segura, sin efectos adversos significativos en comparación con el placebo.^{78, 81}

Se recomienda el uso de neuromoduladores en pacientes con predominio de dolor que no responden a los antiespasmódicos convencionales, asociado o no a enfermedad neuropsiquiátrica; los de mayor evidencia son los antidepresivos tricíclicos. En pacientes con SII-E puede empeorar el estreñimiento.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación
GRADE: B1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 86,67%; de acuerdo con reservas menores: 13,33%.

El uso de mirtazapina en SII es una recomendación de expertos. Aún faltan estudios que avalen su uso y efectividad.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación
GRADE: C2 débil a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 73,33%; de acuerdo con reservas menores: 20%; de acuerdo con reservas mayores: 6,67%.

Si los pacientes con SII no responden bien al tratamiento farmacológico convencional y tienen dolor abdominal predominante, deben considerarse terapias con propiedades analgésicas viscerales, como los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS).⁷⁷

Los antidepresivos se utilizan en pacientes con SII debido a su capacidad para modificar la percepción visceral del dolor mediante la modulación central de las vías viscerales aferentes, así como para actuar sobre la comorbilidad psicológica y modificar el tránsito intestinal.⁷⁷ Varios estudios se han llevado a cabo para evaluar su eficacia en

el SII, destacándose la evidencia más sólida con los ATC, siendo imipramina, desipramina y amitriptilina los más utilizados. Por otro lado, los resultados obtenidos con IRSS, como fluoxetina, paroxetina y citalopram, son menos concluyentes.⁸⁷

Los ATC, gracias a su efecto anticolinérgico, reducen el tiempo de tránsito intestinal, lo que puede ser beneficioso en el SII-D, con un NNT promedio de 4. Sin embargo, deben utilizarse con precaución en pacientes con estreñimiento. Por otro lado, los IRSS tienen efectos proquinéticos y se recomiendan para el SII-E, con un NNT promedio de 5.⁸⁷

Varios metaanálisis han evaluado la respuesta a los antidepresivos en pacientes con SII, encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento en relación con la mejoría global de síntomas y el dolor abdominal. Al analizar los mecanismos de acción de forma individual, la evidencia parece ser más sólida para los ATC.⁸⁷ Sin embargo, los ATC se asocian a una mayor frecuencia de efectos adversos, como resequead de mucosas, estreñimiento, somnolencia, hiporexia y palpitaciones, cuando se comparan con placebo, con un número necesario para causar daño de 8,5.⁸⁸

Para una mejor adherencia al tratamiento y minimizar los efectos secundarios de los ATC, se sugiere iniciar con una dosis baja (10 mg de imipramina o amitriptilina) e ir incrementándola paulatinamente hasta lograr el efecto terapéutico deseado.

La mirtazapina actúa como un potente antagonista de los receptores 5-HT_{2a-c}, 5-HT₃ de la serotonina y α -2 adrenérgico a nivel central, lo que favorece una transmisión serotoninérgica más selectiva hacia los receptores 5-HT₁, lo que parece ser la clave de la mejoría del estado de ánimo y su papel en el tratamiento del dolor crónico, especialmente el neuropático.⁸⁹ Por su parte, los receptores 5-HT₃ regulan la peristalsis en el tubo digestivo y tienen un efecto sobre la formación de heces y el tiempo de tránsito GI.

En el SII con predominio de diarrea, los receptores 5-HT₃ se estimulan excesivamente y el movimiento peristáltico en el tubo digestivo se agrava, de modo que la mirtazapina es eficaz por lo expuesto anteriormente. Además, los receptores 5-HT₃ facilitan la transmisión sensorial de dolor abdominal e hipersensibilidad visceral.⁹⁰

Un estudio con mirtazapina demostró que fue más efectiva que el placebo en disminuir la gravedad de los síntomas del SII. La mirtazapina también tiene propiedades antagonistas del receptor H₁ de histamina y 5-HT_{2a}, lo que puede mejorar el sueño, aumentar el apetito y hacer que el sueño sea más reparador.⁸⁹

Se han informado efectos antidepresivos y terapéuticos de la mirtazapina en el SII con enfermedad mental comórbida.⁹⁰

3. Tratamiento de SII-Estreñimiento

La fibra mejora el número de evacuaciones en pacientes con SII-E, pero no tiene efecto sobre otros síntomas distintos al estreñimiento.

- *Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación*
GRADE: B1 fuerte a favor del enunciado.

- *Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 73,33%; de acuerdo con reservas menores: 26,67%.*

El término suplemento de fibra incluye carbohidratos complejos poco digeribles, los cuales no son hidrolizados ni absorbidos en el intestino delgado, con lo cual se alcanza casi de manera íntegra el colon, donde son fermentados por la microbiota intestinal y se producen ácidos grasos de cadena corta, agua y gases (hidrógeno, metano y carbono). En dependencia de la solubilidad en agua, se subdividen en fibra soluble e insoluble. Un incremento en la ingesta diaria de fibra forma heces más blandas y voluminosas, hecho que aumenta el peristaltismo y facilita la defecación. Se asocia además a cambios en el pH colónico y la microbiota y, potencialmente, tiene efectos sobre la permeabilidad y la inflamación.⁹¹⁻⁹²

Dado que al utilizar fibra puede causar distensión, debe introducirse paulatinamente para minimizar esta posibilidad.

Varios estudios y un metaanálisis demostraron que fue la fibra soluble como *psyllium* (ispaghula) la que tuvo un efecto significativo en el SII, mejorando el estreñimiento y la diarrea. Por otro lado, la fibra insoluble (salvado de trigo) algunas veces aumentó los síntomas. No se encontraron diferencias en la frecuencia de eventos adversos.⁹¹⁻⁹⁵

Los laxantes osmóticos son útiles en SII-E para el manejo de la constipación, siendo el polietilenglicol (PEG) el de primera elección.

- *Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación*
GRADE: C2 débil a favor del enunciado.

- *Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 73,33%; de acuerdo con reservas menores: 20%; completamente en desacuerdo: 6,67%.*

En la región centroamericana están disponibles el PEG y la lactulosa, que han demostrado ser superiores al placebo en el manejo de constipación. La lactulosa es un disacárido que puede ser fermentado, lo que puede provocar distensión, dolor abdominal y flatulencia.

Al comparar el PEG con la lactulosa, se encontró que el PEG era superior en número de evacuaciones, consistencia de las heces y necesidad de tratamiento de rescate, sin provocar dolor abdominal.⁹⁶

Se ha reportado una mejoría estadísticamente significativa en evacuaciones intestinales espontáneas completas, consistencia de las heces y esfuerzo defecatorio en el grupo de PEG. Aunque hubo disminución del índice de gravedad para el malestar abdominal y dolor en el grupo de PEG, esto no fue significativo en relación con el placebo.⁹⁷⁻⁹⁸

En conclusión, los laxantes osmóticos tienen una pobre evidencia para la mejoría de dolor y distensión en SII, pero son útiles para mejorar la frecuencia y consistencia de las evacuaciones. Por lo tanto, pueden ser usados en el manejo de SII-E, principalmente como terapia para el manejo del estreñimiento. Para manejar otros síntomas como distensión y dolor, deben agregarse otras terapias.⁹⁷

Los laxantes estimulantes que están disponibles en nuestro medio son útiles en el tratamiento del estreñimiento funcional (EF), pero no son eficaces en SII-E.

- *Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación*
GRADE: C2 débil a favor del enunciado.

- *Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 53,33%; de acuerdo con reservas menores: 40%; de acuerdo con reservas mayores: 6,67%.*

Con respecto al subgrupo antraquinonas, no hay estudios disponibles en SII-E para este tipo de medicamentos, lo cual se infiere de los estudios de EF. En consecuencia, no se recomienda en SII-E.

- *Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación*
GRADE: C1 fuerte a favor del enunciado.

- *Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 93,33%; de acuerdo con reservas menores: 6,67%.*

Se denominan laxantes estimulantes a aquellos compuestos que de forma directa provocan un incremento de la peristalsis colónica y favorecen la secreción de agua y electrolitos. Se consideran laxantes estimulantes los difenilmetanos (picosulfato, bisacodilo) y las antraquinonas (cáscara sagrada, hojas de sen).

Existen estudios que demuestran que el bisacodilo y picosulfato de sodio son útiles en el EF para mejorar la cantidad de deposiciones y la calidad de vida.^{92, 99-100} El dolor abdominal es un efecto secundario frecuente, pero pueden presentarse otros más serios como el síndrome de Steven-Johnson y la enteropatía con pérdida de proteínas.

Este grupo de medicamentos puede ser útil para el estreñimiento ocasional y en períodos cortos. Son medicamentos disponibles en todos nuestros países y, en muchas ocasiones, los pacientes se automedican. Los efectos secundarios establecidos de este grupo de medicamentos son reacciones alérgicas, desequilibrio hidroelectrolítico y melanosis coli. Igualmente, la mayor parte de los pacientes desarrollan tolerancia, de modo que es necesario aumentar la dosis de manera progresiva.¹⁰¹

Los medicamentos secretagogos agonistas del guanilato ciclasa C (linaclotida y plecanatida) son efectivos en el tratamiento de SII-E, pero actualmente no se encuentran disponibles en la región.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: A1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 93,33%; de acuerdo con reservas menores: 6,67%.

La linaclotida y la plecanatida son agonistas del guanilato ciclasa C cuyo estímulo produce un aumento del guanosín monofosfato cíclico (GMPc) intracelular en el enterocito, que actúa produciendo un aumento de la secreción de bicarbonato y cloro hacia la luz intestinal; el efecto final es un aumento de la secreción intraluminal con la consiguiente aceleración del tránsito. También se ha observado un efecto analgésico visceral porque reduce la activación de las neuronas nociceptivas.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Tanto la linaclotida como la plecanatida demuestran una eficacia y tolerabilidad similares en el tratamiento de SII-E y EF. No se observaron diferencias en las probabilidades de diarrea entre ambos medicamentos.¹⁰⁵ Actualmente, no se encuentran disponibles en los países de la región.

La lubiprostona es efectiva para el tratamiento de SII-E, pues mejora el dolor, la distensión, la frecuencia y la consistencia de deposiciones, pero no está disponible en la región.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: B1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 93,33%; de acuerdo con reservas menores: 6,67%.

La lubiprostona es un análogo de la prostaglandina E1 y activa los canales de calcio en el enterocito, produciendo secreción de líquidos hacia la luz intestinal. Aunque la experiencia es mayor en estreñimiento crónico idiopático, tres estudios demostraron su eficacia en

SII-E. Los efectos secundarios son de origen GI, entre los cuales predominan las náuseas y la diarrea.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Entre los agonistas de los receptores de serotonina 5-HT₄, el tegaserod es el único con evidencia científica favorable en el SII-E, de uso restringido para pacientes menores de 65 años y sin antecedentes cardiovasculares. Actualmente, no se encuentra disponible en la región.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: B1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 86,67%; de acuerdo con reservas menores: 13,33%.

La serotonina (5-HT) tiene un papel importante en la secreción, la sensibilidad y la motilidad GI. A su vez, existen diferentes tipos de receptores 5-HT en el intestino. El subtipo 5-HT₄, al ser estimulado, favorece la secreción intestinal, aumenta el reflejo peristáltico y aumenta el tránsito colónico. El tegaserod es un agonista parcial de los receptores 5-HT₄, el cual logró demostrar una mejoría global de los síntomas en pacientes con SII-E.¹⁰⁹⁻¹¹⁰ Sin embargo, debido a eventos adversos cardiovasculares, su uso fue restringido. Estudios posteriores han mostrado que en realidad tenía un bajo índice de eventos cardiovasculares (0,11 %), aún en pacientes con dos o más factores de riesgo cardiovascular.⁴¹

Otros agonistas selectivos de los 5-HT₄ han demostrado eficacia en pacientes con EF. Uno de ellos es la prucaloprida, altamente selectiva, que estimula la motilidad intestinal,¹¹¹⁻¹¹² pero aún no hay estudios en pacientes con SII-E.

En pacientes con SII-E con estreñimiento refractario, se debe descartar disineria de piso pélvico. En estos casos, el manejo es con terapia de biorretroalimentación.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C2 débil a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 85,71%; de acuerdo con reservas menores: 14,29%.

La disfunción del piso pélvico es un diagnóstico diferencial importante en el SII-E. Dado que esta condición requiere terapia de biorretroalimentación, se recomienda considerar el diagnóstico en pacientes refractarios al manejo inicial.

Es de particular importancia la realización de un tacto rectal asociado a una maniobra de Valsalva para ob-

servar un adecuado descenso del piso pélvico y sentir la relajación del esfínter durante el esfuerzo defecatorio. En caso de tacto rectal anormal o estreñimiento refractario, recomendamos la realización de estudios de función ano-rectal (manometría ano-rectal, prueba de expulsión con balón o defecografía).⁴¹

4. Tratamiento de SII-Diarrea

La loperamida es una opción disponible y eficaz para tratar la diarrea en pacientes con SII; sin embargo, no ofrece mejoría en los síntomas como dolor y distensión abdominal.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación
GRADE: C1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 92,86%; de acuerdo con reservas menores: 7,14%.

La loperamida es un opioide sintético derivado de la piperidina que ralentiza la actividad intestinal sin afectar significativamente el sistema nervioso central. Es un tratamiento de venta libre aprobado para la diarrea aguda, crónica y del viajero, y se utiliza comúnmente en pacientes con SII-D para aliviar los síntomas. Una dosis de 2 a 4 mg hasta cuatro veces al día reduce la actividad intestinal (máximo 16 mg/día), mejora la absorción de líquidos y fortalece el tono del esfínter anal en reposo, lo que alivia la diarrea y la urgencia defecatoria.¹¹³

En 2018, el Colegio Americano de Gastroenterología revisó dos ensayos clínicos de 1987 que involucraron a 42 pacientes para evaluar la respuesta de la loperamida en SII-D. Los resultados no mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre la loperamida y el placebo en términos de distensión y dolor abdominal, pero sí mejoró la frecuencia y consistencia de las deposiciones. La loperamida está recomendada para controlar la diarrea y no es útil para mejorar otras manifestaciones clínicas del SII-D.⁹⁵

La rifaximina es una opción de tratamiento para pacientes con SII-D. En caso de una recaída, se puede considerar su uso como una alternativa de retratamiento en aquellos pacientes que hayan respondido positivamente a este medicamento.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación
GRADE: A1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 93,33%; completamente en desacuerdo: 6,67%.

La rifaximina tiene una absorción menor al 1%, lo que la hace ideal en el manejo de enfermedades del apa-

rato digestivo, con pocos efectos secundarios y alto perfil de seguridad.¹¹⁴⁻¹¹⁵ Cabe resaltar que estas propiedades las posee únicamente la rifaximina polimorfo alfa y no las rifaximinas genéricas, como la polimorfo kappa.¹¹⁶ Además, también tiene propiedades de eubiosis,¹¹⁷ lo que en teoría la hace un antibiótico ideal para tratar la disbiosis asociada a la fisiopatología del SII-D, incluidos aquellos que presentan SBIDO.¹¹⁸

En 2011, los estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo TARGET 1 y TARGET 2 mostraron que la rifaximina mejoró la consistencia de las heces y redujo el dolor abdominal significativamente más que el placebo. La combinación de datos de ambos estudios mostró que la rifaximina mejoró la diarrea en un 46,6% del grupo de tratamiento en comparación con el 37,4% del grupo de placebo, con un NNT de 11. La mejoría se mantuvo significativamente mayor en el grupo de tratamiento durante todo el periodo de estudio.¹¹⁹

El ensayo clínico multicéntrico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo TARGET 3 evaluó ciclos de tratamiento repetidos y a largo plazo con rifaximina en pacientes con SII-D. Los pacientes que recibieron retratamiento con rifaximina mostraron una mejoría en los síntomas del SII-D en comparación con el grupo de placebo (38,1% vs. 31,5%), pero no alcanzó significancia estadística ($p = 0,3$). Solo se observó una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes que respondieron al dolor abdominal. Las tasas de efectos adversos fueron bajas y similares entre los grupos.¹²⁰

Con respecto al perfil de seguridad de rifaximina, es muy favorable con un número necesario para dañar de 8971. La seguridad además fue probada con respecto al desarrollo de resistencia bacteriana. Aun después de tres tratamientos con rifaximina, no se encontró una resistencia estable en el microbioma. Más aún, no hubo una disrupción significativa en el microbioma, y el desarrollo de colitis por *C. difficile* fue raro.⁴¹

El uso de colestiramina podría considerarse, a criterio del clínico, si se sospecha malabsorción de sales biliares. Se necesitan estudios aleatorios controlados para poder recomendar esta terapia en pacientes con SII-D.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación
GRADE: C2 débil a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 73,33%; de acuerdo con reservas menores: 20%; de acuerdo con reservas mayores: 6,67%.

Se ha reportado que hasta un tercio de los pacientes con SII-D tiene malabsorción idiopática de sales biliares,¹²¹ por lo que es factible que el tratamiento con colestiramina (el único disponible en nuestra región) u otros secuestradores de sales biliares (colesevelam y colestipol) mejoren la diarrea de estos pacientes.¹²²

Sin embargo, la evidencia hasta el momento ha sido indirecta y con estudios de baja calidad. Un estudio abierto de doce pacientes mostró que el colesevelam aumenta el secuestro intraluminal de ácidos biliares y mejora la consistencia de las heces, con lo cual se evita la esteatorrea en pacientes con SII-D.¹²³ Un estudio abierto de pacientes con SII, mostró que recibir colestipol durante ocho semanas mejoró en más de un 50% la escala de síntomas, en quince de veintisiete pacientes tratados.¹²⁴ En pacientes con diarrea crónica e historia de colecistectomía, se ha reportado una respuesta del 79% con colestiramina.¹²⁵

En nuestra región, de los antagonistas de receptores 5-HT₃ se podría utilizar ondansetrón (4 a 12 mg al día) en pacientes con SII-D que no han respondido a otras terapias.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: B1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 46,67%; de acuerdo con reservas menores: 46,67%; de acuerdo con reservas mayores: 6,67%.

Estos medicamentos bloquean los receptores de serotonina tipo 3, lo que mejora la diarrea al inhibir la actividad intestinal. Un metaanálisis reciente comparó 21 ensayos clínicos de estos medicamentos y encontró que tienen un riesgo relativo combinado de mejoría del 54% en los síntomas globales del síndrome del intestino irritable en comparación con placebo o mebeverina. No se encontraron diferencias entre los medicamentos alosetrón, ramosetrón y cilansetrón, aunque ninguno de ellos está disponible en la región.¹²⁶

Un ensayo clínico controlado de 705 mujeres con SII-D severo estudió la eficacia de tres dosis de alosetrón (0,5 o 1 mg al día y 1mg dos veces al día) versus placebo. Se observó que, de manera significativa, más pacientes que recibieron cualquier dosis de alosetrón reportaron una normalización de los patrones intestinales en comparación con placebo. El efecto adverso más común fue el estreñimiento.¹²⁷ Debido a efectos secundarios severos (como colitis isquémica), el medicamento se retiró del mercado en el año 2000, pero se reintrodujo en 2002, bajo un programa de monitoriza-

ción, para mujeres con SII-D severo que no responden a tratamiento convencional.

El ondansetrón es una buena opción para tratar la diarrea en pacientes con SII-D. Un estudio clínico de 120 pacientes demostró que el ondansetrón (4 a 12 mg) mejoró significativamente la consistencia de las heces y redujo la urgencia, la gravedad de la urgencia, la frecuencia de defecación y la distensión abdominal, pero no mejoró el dolor. El ondansetrón se utiliza comúnmente para tratar la emesis inducida por quimioterapia y no tiene efectos adversos como colitis isquémica.¹²⁸ Hay que considerar que su principal efecto secundario es el estreñimiento. Este medicamento es el único disponible en Centroamérica.

La eluxadolina podría ser utilizada en pacientes con SII-D; sin embargo, no se encuentra disponible en nuestra región.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: A1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 86,67%; de acuerdo con reservas menores: 6,67%; de acuerdo con reservas mayores: 6,67%.

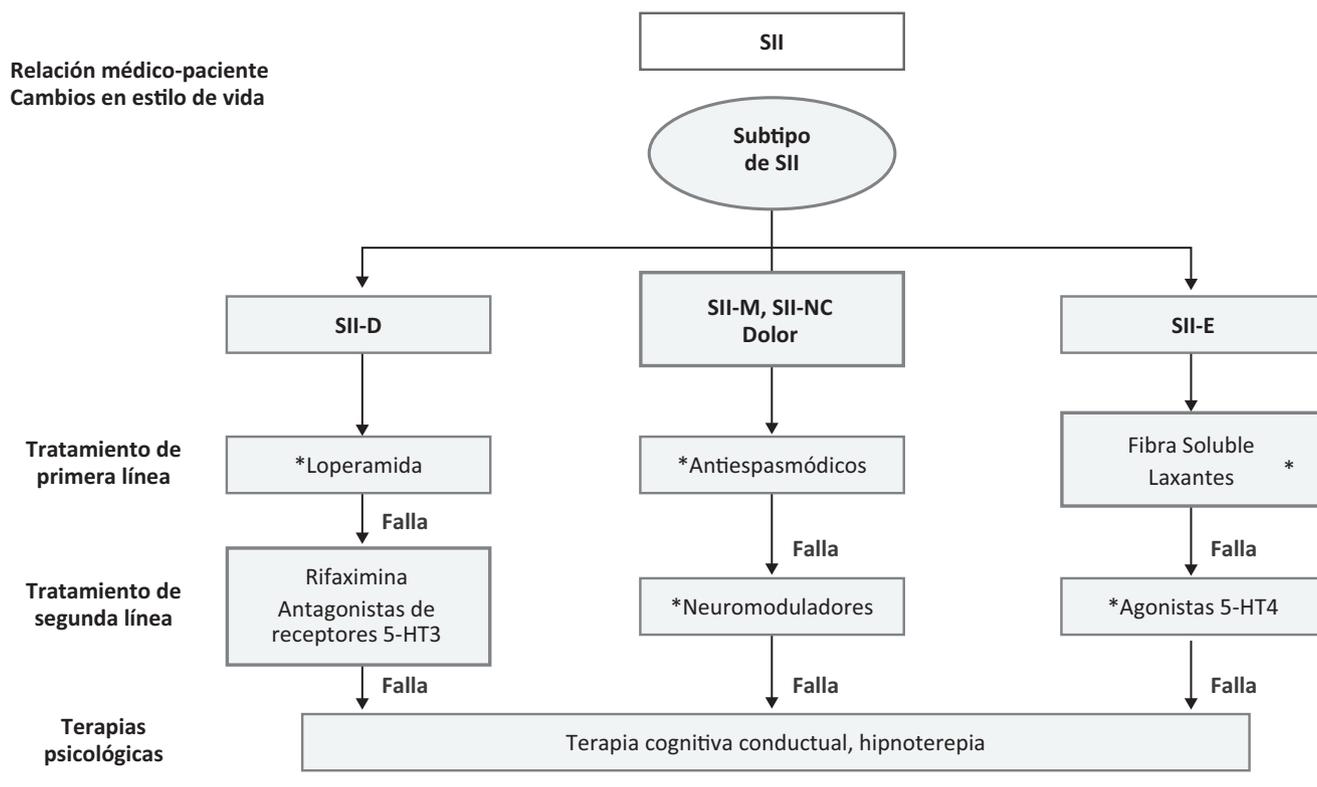
La eluxadolina es un nuevo agonista mixto de los receptores de opioides micro y kappa, así como antagonista del receptor delta de acción local.¹²⁹ En el intestino, estos receptores regulan múltiples procesos fundamentales en relación con la motilidad, la secreción, la digestión y la sensación visceral.¹³⁰

En un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 2.427 pacientes con SII-D, se evaluó el efecto de la eluxadolina en comparación con placebo. El criterio principal de desenlace fue la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta compuesta de disminución del dolor abdominal y mejoría en la consistencia de las heces en al menos el 50% de los días desde la semana uno hasta la doce y desde la semana uno hasta la veintiséis. La dosis de 100 mg 2 veces al día fue la que mostró eficacia sostenida durante 6 meses.¹³¹

Los eventos adversos más comunes asociados con eluxadolina fueron náuseas, estreñimiento y dolor abdominal.¹³¹

Las contraindicaciones para el uso de eluxadolina en pacientes con SII-D incluyen ausencia de vesícula biliar, obstrucción del conducto biliar o disfunción del esfínter de Oddi, alcoholismo, antecedentes de pancreatitis o enfermedades estructurales del páncreas, reacción o hipersensibilidad conocida a la eluxadolina, así como insuficiencia hepática grave o estreñimiento severo.¹³²

Figura 4. Algoritmo de manejo en SII



* Revisar eficacia a los 3 meses y discontinuar ante falta de respuesta y pasar a siguiente línea de tratamiento.
 Fuente: elaborado por el grupo de trabajo con información obtenida de los artículos: Fakudo S, *et al.* J Gastroenterol 2021;56:193-217.
<https://doi.org/10.1007/s00535-020-01746-z> y Vasant DH, *et al.* Gut. 2021;70:1214-1240. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324598

6. Otras terapias

La acupuntura se podría utilizar como alternativa de rescate cuando las demás terapias han fallado.

• Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: D2 débil a favor del enunciado.

• Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 57,14%; de acuerdo con reservas menores: 28,57%; de acuerdo con reservas mayores: 14,29%.

La acupuntura ha sido estudiada para tratamiento de SII; sin embargo, los estudios existentes son de baja calidad y la imposibilidad de hacer estudios doble ciego hace difícil su análisis. Se recomienda a pacientes que no respondieron satisfactoriamente a los tratamientos convencionales de primera o segunda línea. Es un campo que requiere más investigación.¹³³

La medicina homeopática y las preparaciones herbáceas no pueden ser recomendadas como terapia para pacientes con SII; se necesitan estudios bien diseñados para valorar efectividad y seguridad.

• Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C2 débil a favor del enunciado.

• Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 86,67%; de acuerdo con reservas menores: 13,33%.

Se necesitan estudios de buena calidad para verificar la eficacia y la seguridad de algún tratamiento homeopático clínico individualizado para SII, comparado con placebo o el tratamiento ya conocido.¹³⁴

Algunas preparaciones herbáceas tienen efectos secundarios y, probablemente, interacciones con medicamentos convencionales. Sin embargo, es posible que existan preparaciones herbáceas (como aloe vera, té de menta, manzanilla, melisa, salvia, semillas de hinojo, anís o alguna combinación de estas) que pudieran tener efectos terapéuticos en pacientes con SII, pero se necesitan más estudios clínicos con adecuada metodología.¹³⁵

Actualmente el STW-5 es el único producto aprobado para dispepsia y SII,¹³⁶ pero no está disponible en la región.

El uso de aceite de menta con cubierta entérica es seguro y efectivo para aliviar dolor abdominal y síntomas globales en pacientes con SII. Por tanto, si se encuentra disponible, puede ser utilizado como terapia para dolor abdominal.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C2 débil a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 80%; de acuerdo con reservas menores: 13,33%; completamente en desacuerdo: 6,67%.

La *Mentha piperita* es un producto natural utilizado en el tratamiento del SII debido a su capacidad para relajar el músculo liso, modular la sensibilidad visceral, tener efectos antimicrobianos, antiinflamatorios y moduladores psicosociales.¹³⁷

En un metaanálisis que evaluó la eficacia del aceite de menta versus placebo en la mejoría global de los síntomas y el dolor abdominal en pacientes con SII, se incluyeron doce ECA realizados en Asia, Europa y Norteamérica. Los resultados mostraron una mejoría significativa en los síntomas globales y el dolor abdominal con el uso de aceite de menta en comparación con el placebo, sin diferencias significativas en los efectos adversos informados, con un NNT de 4 y 3 respectivamente.¹³⁸ Sin embargo, es importante tener en cuenta que puede provocar efectos adversos como náuseas, vómitos y pirosis, lo que limita su uso en pacientes con reflujo gastroesofágico.

La hipnoterapia realizada por personal calificado puede ser eficaz en el tratamiento de pacientes con SII, sobre todo en aquellos pacientes en quienes las primeras intervenciones no han proporcionado una mejoría deseada.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: B1 fuerte a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 53,33%; de acuerdo con reservas menores: 40%; de acuerdo con reservas mayores: 6,67%.

Una revisión sistemática concluyó que la hipnosis produce cambios significativos consistentes y mejora los síntomas principales de SII en la mayoría de los pacientes. Además, influye positivamente en los síntomas no colónicos. El uso de la hipnosis en SII tiene un nivel alto de aceptación debido a que es eficaz y específica.¹³⁹

En un estudio de 1000 pacientes con SII, Miller y colaboradores encontraron que el 76% alcanzó el objetivo primario de reducción de severidad de síntomas, especialmente las mujeres y los pacientes con ansiedad. El 67% informó una reducción del 30% o más en las escalas de dolor abdominal y menos días con dolor abdominal en el mes. La hipnoterapia enfocada en el intestino resultó efectiva en pacientes con SII refractario, incluyendo a aquellos con trastornos de ansiedad y depresión, y los resultados fueron consistentes independientemente del subtipo de hábito intestinal.¹⁴⁰ Asimismo, una revisión

sistemática más reciente que incluyó cinco estudios aleatorizados también demostró la efectividad de la hipnoterapia en la mejoría de los síntomas del SII en comparación con los controles.¹⁴¹

La terapia cognitiva conductual y la psicoterapia se proponen como alternativas para SII refractario, aunque los estudios que han demostrado su eficacia tienen sesgo significativo, ya que no pueden ser a doble ciego.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: C2 débil a favor del enunciado.

- Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 53,33%; de acuerdo con reservas menores: 46,67%.

Un metaanálisis evaluó la eficacia de terapias psicológicas en pacientes con SII, incluyendo 41 estudios aleatorizados controlados con más de 4000 pacientes. Las terapias psicológicas se compararon entre sí o contra una intervención control. El objetivo primario fue el riesgo relativo de persistir con síntomas globales de SII o dolor abdominal después de haber completado la terapia durante al menos cuatro semanas.¹⁴²

La terapia cognitiva conductual de contacto mínimo, la terapia cognitiva conductual directa y la hipnoterapia enfocada en intestino son eficaces con mejorías comparables de hasta un 39%. No hay una terapia psicológica significativamente mejor que otra, pero la heterogeneidad de los estudios limita el análisis. En trece ECA de pacientes con SII refractario, la terapia cognitiva conductual grupal y la hipnoterapia son las intervenciones más efectivas.¹⁴² Lo importante, es tener psicoterapeutas entrenados, lo cual es muy poco frecuente en general.

La meditación es una práctica mental que tiene como objetivo aumentar la conciencia y el enfoque en el momento presente, reducir el estrés y mejora el bienestar emocional. Dos metaanálisis y otros estudios han demostrado mejoras en la calidad de vida de los pacientes, incluyendo una mejoría global de síntomas en el tratamiento del SII, pero incluyen pocos pacientes y los resultados no han mostrado significancia estadística, por lo que el grupo de expertos considera que se podría utilizar como coadyuvante a la terapia convencional, sobre todo en personas que tienen asociados trastornos de ansiedad o estrés, siempre y cuando se realice con un profesional especializado.¹⁴³⁻¹⁴⁵

Aunque es práctica habitual en la región, hay muy poca evidencia que justifique el uso rutinario de enzimas digestivas o simeticona sola en el manejo de SII.

- Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: D1 fuerte a favor del enunciado.

- *Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 73,33%; de acuerdo con reservas menores: 26,67%.*

Según expertos, el uso de enzimas digestivas para tratar la distensión en el SII no es beneficioso, salvo en casos de insuficiencia pancreática exocrina demostrada. Existen diferentes clases de enzimas, que se agrupan según el proceso químico que utilizan, siendo todas las enzimas digestivas hidrolasas porque descomponen los alimentos con moléculas de agua.

En un pequeño estudio de 2011, se observó que una mezcla de enzimas digestivas que incluye inositol, proteasa, amilasa, amiloglucosidasa, lipasa, celulasa, lactasa y pectinasa, junto con extracto de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), mejoró significativamente la distensión, la flatulencia y el dolor abdominal en las semanas 3 y 4.¹⁴⁶ Sin embargo, no hay estudios de buena calidad científica que avalen estos medicamentos.

7. Probióticos

La evidencia actual muestra que combinaciones, especies o cepas específicas de probióticos son efectivas para los síntomas generales del SII y la calidad de vida. Sin embargo, es difícil derivar una conclusión definitiva debido a la alta heterogeneidad y el riesgo incierto de sesgo de algunos ensayos. Se justifican grandes ensayos bien diseñados y rigurosos.

- *Nivel de la evidencia y fuerza de la recomendación GRADE: B1 fuerte a favor del enunciado.*
- *Nivel de acuerdo: completamente de acuerdo: 80%; de acuerdo con reservas menores: 20%.*

La microbiota intestinal es importante para la homeostasis intestinal y tiene un papel crítico en la modulación de las funciones GI y en el eje intestino-cerebro.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ La disbiosis es un mecanismo fisiopatológico subyacente del SII y los probióticos son una opción terapéutica para la modulación del microbioma intestinal.

Los probióticos son microorganismos vivos que brindan beneficios para la salud humana y se consideran una opción terapéutica para tratar diversos síntomas, incluyendo aquellos relacionados con el SII.¹⁵⁰ Los probióticos que se han estudiado incluyen muchas cepas de bacilos del ácido láctico, una cepa de *Escherichia coli*, *Clostridium butyricum*, *Streptococcus salivarius* y *Saccharomyces boulardii*. También se están desarrollando cepas de bacterias modificadas genéticamente para secretar inmunomoduladores y otras que influyan en las citosinas secretadas por las células epiteliales intestinales.¹⁵¹⁻¹⁵³

Un metaanálisis de 28 estudios con 3.606 participantes mostró que los probióticos tienen efectos beneficiosos

en los síntomas generales del SII y en el dolor abdominal. Los probióticos que contienen multicepas y especies de *Bifidobacterium* tuvieron el efecto más sólido en la mejoría de los síntomas globales del SII, y los que contienen lactobacilos redujeron significativamente la distensión abdominal y la flatulencia y mejoraron la calidad de vida de los pacientes.¹⁵⁴

Hay estudios y metaanálisis que demuestran mejoría en el dolor, la distensión y la calidad de vida de pacientes con SII con el uso de las cepas *Lactobacillus plantarum*,¹⁵⁵ *Bifidobacterium infantis* 35624,^{153,156} *B. bifidum* MIMBb75,¹⁵⁷ *L. acidophilus* DDS-1, *B. lactis* UABla-12.¹⁵⁸

Algunas cepas de *Lactobacillus*, como *L. casei* GG, *L. plantarum* DSM 9843 y *L. salivarius* UCC4331, no mostraron efectos beneficiosos.¹⁵⁹ Esto ilustra un punto clave en los ensayos con probióticos: los hallazgos de una cepa no pueden extrapolarse fácilmente a otra.

Un metaanálisis reciente sugiere que algunos probióticos específicos pueden producir alivio de la distensión subjetiva en algunos pacientes con SII.¹⁶⁰⁻¹⁶¹ Algunos estudios han mostrado que el VSL # 3¹⁶² y una combinación de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* pueden reducir la distensión y la flatulencia en pacientes con SII.¹⁶³

Otro metaanálisis¹⁶⁴ mostró que los probióticos y simbióticos tienen efectos beneficiosos en el EF, mientras que la cepa *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 ha demostrado mejoras en el dolor abdominal y la distensión en pacientes con SII, pero no en el estreñimiento.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷

La administración de *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) durante cuatro semanas ha demostrado mejorar las frecuencias defecatorias y el tenesmo en tres estudios controlados aleatorizados con 314 sujetos.^{155, 164}

Clostridium butyricum administrado tres veces al día durante cuatro semanas mostró una mejora en el hábito intestinal y la calidad de vida en comparación con el grupo placebo.¹⁶⁸

Saccharomyces boulardii fue efectivo para diarrea, dolor abdominal y flatulencia.¹⁶⁹ La formulación probiótica i3.1 fue superior al placebo en la mejora de la calidad de vida relacionada con el SII en pacientes con diarrea después de seis semanas de tratamiento.¹⁷⁰⁻¹⁷¹

En otro estudio, la combinación de *Lactobacilos acidophilus* NCFM (L-NCFM) y *Bifidobacterium lactis* Bi-07 (B-LBi07) demostró una mejoría en los síntomas de distensión, pero no en la consistencia y la frecuencia de las heces en pacientes con SII con distensión y diarrea.¹⁶³

En Centroamérica existen múltiples probióticos con estudios clínicos que sugieren eficacia en SII-D, SII-E y SII con distensión abdominal, pero la elección debe basarse en la información presentada en este consenso.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son veraces. Asimismo, solicitaron autorización y dieron reconocimiento al autor original de las Figuras 2, 3 y 4 y la Tabla 1.

Financiamiento. Este proyecto fue posible gracias al patrocinio educativo sin restricciones de la empresa Abbott. De igual manera, se contó con el apoyo técnico científico de la empresa EDU-Pharma, oficina independiente de educación continua, basada en Costa Rica, para la documentación, redacción, edición y gerencia del proyecto. Se dio forma al presente documento con base en los acuerdos tomados en las reuniones virtuales sincrónicas de los grupos de trabajo. Ningún miembro de la empresa patrocinadora ni de EDU-Pharma tuvieron influencia en las recomendaciones presentadas en este consenso.

Conflicto de interés. Los Dres. Edder Sandoval, Gianna Blanco, Edwin Vicente, Eliam Rivas, Sandra Chaves, declaran no tener ningún conflicto de interés.

Los siguientes doctores declaran haber recibido honorarios por participar en Advisory Boards (AdB), como investigadores (I) o conferencistas (C) para: Dr. Marco Antonio Sánchez Hernández: Astrazeneca (AdB, C), Asofarma (C) y Ferrer (C). Dr. Jorge Suazo Barahona: Procaps (C) y Eurofarma (C). Dr. Luis Aguilar Paiz: Ferrer (AdB, C), Astrazeneca (C), Procaps (C), Lancasco (C). Dr. León De Mezerville Cantillo: Sanofi (AdB, C), Abbvie (AdB), MSD (AdB), Roemmers (C), Abbott (C), Astrazeneca (C), Gutis (C), Abbotics (C). Dr. Pablo Navarro Castillo: Astrazeneca (C), Stein (C), Europharma (C), Chemo (C), Dos Pinos (C), Aspen (C), Abbott (C), Megalabs (C), Roche (C), Procaps (C). Dr. Jorge Antonio Galdámez Estrada: Ferrer (C), Procaps (C), Janssen (C).

Aviso de derechos de autor



© 2023 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: Galdamez Estrada J A, Aguilar Paiz L, Minerva Blanco G y col. Primer consenso centroamericano y del Caribe del síndrome de intestino irritable. Acta Gastroenterol Latinoam. 2023;53(2):137-163. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.272>

Referencias

- Berry SK, Brenner DM, Cash BD, Chang L, Chey WD, Deutsch JK, *et al.* Irritable Bowel Syndrome. An Issue of Gastroenterology Clinics of North America. En: Chey WD, Buchman A, editors. Gastroenterology Clinics of North America [Internet]. Elsevier; 2021. Pp. 487-713. Disponible en: www.us.elsevierhealth.com/irritable-bowel-syndrome-an-issue-of-gastroenterology-clinics-of-north-america-9780323809283.html
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, *et al.* Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders. Results of Rome Foundation Global Study. Gastroenterology [Internet]. 2021;160(1):99-114. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650852030487X>
- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino E V., Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020;5(10):908-17. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S246812532030217X>
- Weaver KR, Melkus GDE, Henderson WA. Irritable bowel syndrome: A review. Am J Nurs [Internet]. 2017;117(6):48-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5453305/>
- Spiller RC. Hidden Dangers of Antibiotic Use: Increased Gut Permeability Mediated by Increased Pancreatic Proteases Reaching the Colon. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2018;6(3):347-348.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182044/>
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu K V., Bastiaansen TFS, Boehme M, *et al.* The microbiota-gut-brain axis. Physiol Rev [Internet]. 2019;99(4):1877-2013. Disponible en: www.phys.org
- Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, *et al.* Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. Gastroenterology [Internet]. 2019;157(1):97-108. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.049>
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV - Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology [Internet]. 2016;150(6):1257-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147121/>
- Fink A, Koseoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: Characteristics and guidelines for use. Am J Public Health [Internet]. 1984;74(9):979-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6380323/>
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ [Internet]. 2008;336(7650):924-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
- Aguilar-Paiz L, Quintero-Samudio I, Santana-Vargas D, Suazo-Barahona J, Alfaro-Murillo O, Galdámez J, *et al.* Tu1340: DISORDERS OF GUT-BRAIN INTERACTION (DGBI) IN CENTRAL AMERICA (CA): A ROME IV INTERNET-BASED EPIDEMIOLOGICAL STUDY. AGA ABSTRACTS. Gastroenterology [Internet]. 2022;162(7):S-923. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508522621930>

12. Sebastián Domingo JJ. Los nuevos criterios Roma (IV) de los trastornos funcionales digestivos en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;148(10):464-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.020>
13. Spiller R, Garsed K. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1979-88.
14. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(4):535-44.
15. Porter CK, Gormley R, Tribble DR, Cash BD, Riddle MS. The incidence and gastrointestinal infectious risk of functional gastrointestinal disorders in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011;106(1):130-8. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2011/01000/The_Incidence_and_Gastrointestinal_Infectious_Risk.21.aspx
16. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, *et al*. Bowel disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(6):1393-1407.e5. Disponible en: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508516002225/fulltext>
17. Chitkara DK, Van Tilburg MAL, Blois-Martin N, Whitehead WE. Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: A systematic review [Internet]. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:765-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18177446/>
18. Sanger GJ, Chang L, Bountra C, Houghton LA. Challenges and prospects for pharmacotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2010;3(5):291-305. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21180610/>
19. Camilleri M, McKinzie S, Busciglio I, Low PA, Sweetser S, Burton D, *et al*. Prospective Study of Motor, Sensory, Psychologic, and Autonomic Functions in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008;6(7):772-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456567/>
20. Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, Van Oudenhove L, Whitehead WE, Tack J. Cumulative Effects of Psychologic Distress, Visceral Hypersensitivity, and Abnormal Transit on Patient-reported Outcomes in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;157(2):391-402.e2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022401/>
21. Törnblom H, Van Oudenhove L, Sadik R, Abrahamsson H, Tack J, Simrén M. Colonic transit time and IBS symptoms: What's the link? *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012;107(5):754-60. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2012/05000/Colonic_Transit_Time_and_IBS_Symptoms_What_s_the.19.aspx
22. Agrawal A, Houghton LA, Reilly B, Morris J, Whorwell PJ. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: The role of gastrointestinal transit. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009;104(8):1998-2004. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19491831/>
23. Houghton LA, Atkinson W, Lockhart S, Fell C, Whorwell PJ, Keevil B. Sigmoid-colonic motility in health and irritable bowel syndrome: A role for 5-hydroxytryptamine. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2007;19(9):724-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17539895/>
24. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2006;130(1):34-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16401466/>
25. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, *et al*. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* [Internet]. 2000;47(6):804-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11076879/>
26. Dunlop SP, Hebden J, Campbell E, Naesdal J, Olbe L, Perkins AC, *et al*. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006;101(6):1288-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16771951/>
27. Zhou QQ, Zhang B, Nicholas Verne G. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* [Internet]. 2009;146(1-2):41-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19595511/>
28. Piche T. Tight junctions and IBS - the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? [Internet]. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:296-302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548256/>
29. Piche T, Barbara G, Aubert P, Des Varannes SB, Dainese R, Nano JL, *et al*. Impaired Intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: Involvement of soluble mediators. *Gut* [Internet]. 2009;58(2):196-201. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18824556/>
30. Peters SA, Edogawa S, Sundt WJ, Dyer RB, Dalenberg DA, Mazzone A, *et al*. Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Females Have Normal Colonic Barrier and Secretory Function. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017;112(6):913-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323272/>
31. Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: A gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2016;312(1):G52-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881403/>
32. Grover M, Kanazawa M, Palsson OS, Chitkara DK, Gangarosa LM, Drossman DA, *et al*. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: Association with colon motility, bowel symptoms, and psychological distress. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2008;20(9):998-1008. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18482250/>
33. Barba E, Burri E, Accarino A, Cisternas D, Quiroga S, Monclus E, *et al*. Abdominothoracic mechanisms of functional abdominal distension and correction by biofeedback. *Gastroenterology* [Internet]. 2015;148(4):732-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500424/>
34. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, *et al*. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* [Internet]. 2014;505(7484):559-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24336217/>
35. Koloski NA, Jones M, Weltman M, Kalantar J, Bone C, Gowryshankar A, *et al*. Identification of early environmental risk factors for irritable bowel syndrome and dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2015;27(9):1317-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26202154/>
36. Ek WE, Reznichenko A, Ripke S, Niesler B, Zucchelli M, Rivera N V, *et al*. Exploring the genetics of irritable bowel syndrome: A GWA study in the general population and replication in multinational case-control cohorts. *Gut* [Internet]. 2015;64(11):1774-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25248455/>

37. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: Heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* [Internet]. 2001;121(4):799-804. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11606493/>
38. Lacy BE, Chey WD, Lembo AJ. New and Emerging Treatment Options for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2015;11(4 Suppl 2):1-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612133/>
39. Goldstein RS, Cash BD. Making a Confident Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2021;50(3):547-63. Disponible en: <http://www.gastro.theclinics.com/article/S0889855321002752/fulltext>
40. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015;110(3):444-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732419/>
41. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2021;116(1):17-44. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/01000/ACG_Clinical_Guideline_Management_of_Irritable.11.aspx
42. Carmona-Sánchez R. La detección y tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes con síndrome de intestino irritable. ¿Modifica el uso de recursos de salud? *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2007;72(3):222-6. Disponible en: <http://www.revista-gastroenterologiamexico.org/es-la-deteccion-tratamiento-del-hipotiroidismo-articulo-X0375090607232321>
43. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017;112(1):65-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27753436/>
44. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: Deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010;31(1):73-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19664074/>
45. Van Der Windt DAWM, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CMF, Van Der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: A systematic review [Internet]. *JAMA*. 2010;303:1738-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20442390/>
46. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists [Internet]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524652/>
47. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(5):656-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23609613/>
48. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea [Internet]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:3-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913530/>
49. Barkun A, Love J, Gould M, Pluta H, Hillary Steinhart A. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: Pathophysiology and treatment [Internet]. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:653-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24199211/>
50. Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Falck-Ytter Y, Surawicz CM, Chey WD. AGA Technical Review on the Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology* [Internet]. 2019;157(3):859-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351880/>
51. Vijayvargiya P, Camilleri M, Shin A, Saenger A. Methods for diagnosis of bile acid malabsorption in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1232-9.
52. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, Marsh E, Lembo A, Mirocha J, *et al.* Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(5):1-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970536/>
53. Schmulson M, Balbuena R, Corona de Law C. Experiencia clínica con el uso de los anticuerpos anti-CdtB y anti-vinculina en pacientes con diarrea en México. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2016;81(4):236-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.07.001>
54. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández M V, Gómez-Escudero O, Bosques-Padilla F, Coss-Adame E, *et al.* Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Revista de Gastroenterología de Mexico*. Elsevier Doyma. 2016;81:149-67.
55. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, *et al.* Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017;112(5):775-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28323273/>
56. Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, Pimentel M. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2019;114(12):1886-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31688023/>
57. Kavanagh RG, O'Grady J, Carey BW, O'Connor OJ, Maher MM. Review of the role of abdominal imaging in irritable bowel syndrome. *World J Radiol* [Internet]. 2018;10(11):143-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6288676/>
58. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10263):1675-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33049223/>
59. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review [Internet]. *JAMA*. 2021;325:865-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651094/>
60. Alvarado J, Otero W, Jaramillo S. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de intestino irritable en población adulta. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2015;30(1):43-56. Disponible en: https://www.gastrocol.com/wp-content/uploads/2020/04/5-intestino-irritable_FINAL.pdf
61. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut* [Internet]. 2021;70(7):1-27. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/70/7/1214>

62. Narula N, Ulic D, Al-Dabbagh R, Ibrahim A, Mansour M, Balion C, *et al.* Fecal occult blood testing as a diagnostic test in symptomatic patients is not useful: A retrospective chart review. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;28(8):421-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25014182/>
63. Fu Y, Wang L, Xie C, Zou K, Tu L, Yan W, *et al.* Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):2669. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5453945/>
64. Casellas F, Burgos R, Marcos A, Santos J, Ciriza-De-Los-Ríos C, García-Manzanares Á, *et al.* Consensus document on exclusion diets in irritable bowel syndrome (IBS). *Rev Esp Enfermedades Dig* [Internet]. 2018;110(12):806-22. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018001200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
65. Van Lanen AS, de Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* [Internet]. 2021;60(6):3505-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585949/>
66. Paduano D, Cingolani A, Tanda E, Usai P. Effect of three diets (low-FODMAP, gluten-free and balanced) on irritable bowel syndrome symptoms and health-related quality of life. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(7):1566. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336747/>
67. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* [Internet]. 2016;55(3):897-906. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-015-0922-1>
68. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, *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 [Internet]. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1290-300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046155/>
69. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* [Internet]. 2013;145(2):320-8.e1. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/23648697>
70. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011;106(5):915-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206488/>
71. Johannesson E, Ringstrom G, Abrahamsson H, Sadik R. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015;21(2):600-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25593485/>
72. Hamaguchi T, Tayama J, Suzuki M, Nakaya N, Takizawa H, Koizumi K, *et al.* The effects of locomotor activity on gastrointestinal symptoms of irritable bowel syndrome among younger people: An observational study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470098/>
73. Schumann D, Anheyer D, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Effect of Yoga in the Therapy of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review [Internet]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1720-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112106/>
74. Di Palma JA, Herrera JL. The role of effective clinician-patient communication in the management of irritable bowel syndrome and chronic constipation [Internet]. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:748-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22810107/>
75. Hulme K, Chilcot J, Smith M. Doctor-patient relationship and quality of life in Irritable Bowel Syndrome: an exploratory study of the potential mediating role of illness perceptions and acceptance. *Psychol Health Med* [Internet]. 2018;23(6):674-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29260889/>
76. Schmulson MJ, Ortiz-Garrido OM, Hinojosa C, Arcila D. A single session of reassurance can acutely improve the self-perception of impairment in patients with IBS. *J Psychosom Res* [Internet]. 2006;61(4):461-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17011353/>
77. Remes-Troche J, Gómez-Escudero O, Rojas b JN, Carmona-Sánchez R, Pérez-Manautae J, López-Colombo A, *et al.* Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2010;75(1):42-66. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-tratamiento-farmacologico-del-sindrome-intestino-articulo-resumen-X0375090610498417>
78. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21833945/>
79. Costa Barney VA, Ovalle Hernández AF. Rol de los antiespasmódicos en el manejo del síndrome de intestino irritable [Internet]. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2019;34:269-76. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.309>
80. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis [Internet]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77:82-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672854/>
81. Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Tratamiento actual del síndrome de intestino irritable. Una nueva visión basada en la experiencia y la evidencia. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2019;49(4):381-93. Disponible en: <https://actagastro.org/tratamiento-actual-del-sindrome-de-intestino-irritable-una-nueva-vision-basada-en-la-experiencia-y-la-evidencia/>
82. Rzetelna H, Porto Alegre Rosa CF, Kirzner M, de Medeiros LPJ, Melo C, Ribeiro MG, *et al.* Clinical Assessment of the Use of Propinox Hydrochloride and Scopolamine Hydrochloride in the Treatment of Abdominal Colic: A Retrospective, Comparative Study. *Int J Clin Med* [Internet]. 2016;07(07):474-80. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=68424>
83. Pulpeiro A, Martí ML, De Los Santos AR, Di Girolamo G. Propinox en síndrome de intestine irritable. *Prensa Med Argent* [Internet]. 2000;87(3):299-307. Disponible en: https://www-researchgate.net/publication/289908528_Propinox_en_sindrome_de_intestine_irritable

84. Di Girolamo G, De los Santos AR, Martí ML, Valdés Quintana E, Godoy MI, Morano MA, *et al.* Propinox in intestinal colic: Multicenter randomized prospective double-blind study of three doses of propinox vs. placebo in acute intestinal colic pain. *Int J Clin Pharmacol Res* [Internet]. 2000;20(1-2):31-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11146900/>
85. Castillo R. Propinox mas clonixinato de lisitina por vía oral en dolor cólico abdominal. *Prensa méd argent* [Internet]. 1997;84(2):126-33. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-225960>
86. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, *et al.* Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;13(7):1285-1292.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25632806/>
87. Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Tratamiento actual del síndrome de intestino irritable. Una nueva visión basada en la experiencia y la evidencia. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2019;49(4):381-93. Disponible en: <https://www.actagastro.org/numeros-antteriores/2019/Vol-49-N4/Vol49N4-PDF17.pdf>
88. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):21-39.
89. García Muñoz E, Licona Galicia DG. Usos potenciales de la mirtazapina en cuidados paliativos más allá de su efecto antidepresivo [Internet]. *Revista de la Sociedad Espanola del Dolor*. 2018;25:37-44. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462018000100037&lng=es&nrm=iso&tlng=es
90. Akama F, Mikami K, Watanabe N, Kimoto K, Yamamoto K, Matsumoto H. Efficacy of mirtazapine on irritable bowel syndrome with anxiety and depression: A case study. *J Nippon Med Sch* [Internet]. 2018;85(6):330-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30568059/>
91. Furnari M, De Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Revelli M, Marabotto E, *et al.* Optimal management of constipation associated with irritable bowel syndrome [Internet]. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Dove Press. 2015;11:691-703. Disponible en: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=24855>
92. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, *et al.* Guía de Práctica Clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos. *Rev Española Enfermedades Dig* [Internet]. 2016;108(6):332-63. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082016000600007&script=sci_arttext&tlng=es
93. Moayyedi P, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, *et al.* The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. [Internet]. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1367-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070054/>
94. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Maviglio M, Graff L, *et al.* Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol* [Internet]. 2019;2(1):6-29. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcag/article/2/1/6/5290372>
95. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, *et al.* American college of gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018;113(S2):1-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950604/>
96. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20614462/>
97. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: Macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(9):1508-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23835436/>
98. Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, Maki ED, Miesner AR. Irritable bowel syndrome: A concise review of current treatment concepts [Internet]. *World J Gastroenterol*. 2014;20:8796-806. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083054/>
99. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral Bisacodyl Is Effective and Well-Tolerated in Patients With Chronic Constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;9(7):577-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440672/>
100. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, *et al.* Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010;105(4):897-903. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20179697/>
101. Morel Cerda EC, Remes Troche JM. Estreñimiento crónico síndrome de intestino irritable y enfermedad intestinal inflamatoria. En: Valdovinos Díaz MÁ, Coss Adame E, Gómez Escudero O, Yamamoto Furusho JK, editors. *Permanyer Mexico* [Internet]. México; 2020. Pp. 53-60. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/344371448_Libro_Estreñimiento_cronico_sindrome_de_intestino_irritable_y_enfermedad_inflamatoria_intestinal_Editores_Miguel_A_Valdovinos_Diaz_Enrique_Coss_Adame_Octavio_Gomez_Escudero_Jesus_Kazuo_Yamamoto_Furusho
102. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, *et al.* Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012;107(11):1702-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22986437/>
103. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, *et al.* A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012;107(11):1714-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22986440/>
104. Videlock EJ, Cheng V, Cremonini F. Effects of Linaclotide in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation or Chronic Constipation: A Meta-analysis [Internet]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1084-1092.e3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23644388/>
105. Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and tolerability of guanylate cyclase-C agonists for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation: A systematic review and meta-analysis [Internet]. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:329-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380823/>
106. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, *et al.* Clinical trial: Lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome - Results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009;29(3):329-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19006537/>

107. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008;103(1):170-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17916109/>
108. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, Wahle A, Ueno R. Clinical trial: Phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2008;27(8):685-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18248656/>
109. Evans B, Clark WK, Moore DJ, Whorwell PJ. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 [citado 3 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943807/>
110. Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009;104(7):1831-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19471254/>
111. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, *et al.* American college of gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014;109(Suppl. 1):S2-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25091148/>
112. Shin A, Camilleri M, Kolar G, Erwin P, West CP, Murad MH. Systematic review with meta-analysis: Highly selective 5-HT₄ agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014;39(3):239-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24308797/>
113. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* [Internet]. 1984;29(3):239-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6365490/>
114. Kane JS, Ford AC. Rifaximin for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;10(4):431-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26753693/>
115. Black CJ, Burr NE, Camilleri M, Earnest DL, Quigley EM, Moayyedi P, *et al.* Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis. *Gut* [Internet]. 2020;69(1):74-82. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/69/1/74>
116. Marzoli GA, Federici M, Mascagni M, Maffei P, Calanni F, Claudio VG. Diferencias farmacocinéticas entre rifaximina alfa y una rifaximina genérica. *Med Interna Mex* [Internet]. 2019;35(3):370-8. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v35n3/0186-4866-mim-35-03-370.pdf>
117. Dupont HL. Review article: The antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota [Internet]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:3-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26618921/>
118. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of Small Intestinal Bacterial Overgrowth Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2000;95(12):3503-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11151884/>
119. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, *et al.* Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(1):22-32. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1004409>
120. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstein LB, *et al.* Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;151(6):1113-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528177/>
121. Barkun A, Love J, Gould M, Pluta H, Hillary Steinhart A. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: Pathophysiology and treatment [Internet]. *Can J Gastroenterol*. 2013;27:653-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24199211/>
122. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea [Internet]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:3-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913530/>
123. Camilleri M, Acosta A, Busciglio I, Boldingh A, Dyer RB, Zinsmeister AR, *et al.* Effect of colesvelam on faecal bile acids and bowel functions in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;41(5):438-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25594801/>
124. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung KA, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: A relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut* [Internet]. 2015;64(1):84-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24727487/>
125. Ruiz-Campos L, Gisbert JP, Ysamat M, Arau B, Loras C, Esteve M, *et al.* Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption and response to colestyramine in patients with chronic watery diarrhoea and previous cholecystectomy. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2019;49(3):242-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30585336/>
126. Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, *et al.* Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials [Internet]. *PLoS One*. 2017;12:1-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28291778/>
127. Krause R, Ameen V, Gordon SH, West M, Heath AT, Perschy T, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of 0.5 mg and 1 mg alosetron in women with severe diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007;102(8):1709-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509028/>
128. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, *et al.* A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* [Internet]. 2014;63(10):1617-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24334242/>
129. Barshop K, Staller K. Eluxadoline in irritable bowel syndrome with diarrhea: rationale, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2017;8(11):153-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29090081/>
130. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract [Internet]. *Regulatory Peptides*. Europe PMC Funders. 2009;155:11-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163293/>

131. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, *et al.* Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(3):242-53. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1505180>
132. US Food and Drug Administration. Viberzi HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. US Food and Drug Administration. 2008 [citado 4 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206940s006lbl.pdf
133. Wu IXY, Wong CHL, Ho RST, Cheung WKW, Ford AC, Wu JCY, *et al.* Acupuncture and related therapies for treating irritable bowel syndrome: overview of systematic reviews and network meta-analysis [Internet]. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30719074/>
134. Peckham EJ, Cooper K, Roberts ER, Agrawal A, Brabyn S, Tew G. Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 [citado 1 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31483486/>
135. Bahrami HR, Hamed S, Salari R, Noras M. Herbal Medicines for the Management of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Electron physician* [Internet]. 2016;8(8):2719-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757180/>
136. Ottillinger B, Storr M, Malferteiner P, Allescher HD. STW 5 (Iberogast®)-a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wiener Medizinische Wochenschrift* [Internet]. 2013;163(3-4):65-72. Disponible en: [https://www.semanticscholar.org/paper/STW-5-\(Iberogast%C2%AE\)%E2%80%944a-safe-and-effective-standard-in-Ottillinger-Storr/9ccb4b08d932627f681ccf8fcc08ca4b796e2737](https://www.semanticscholar.org/paper/STW-5-(Iberogast%C2%AE)%E2%80%944a-safe-and-effective-standard-in-Ottillinger-Storr/9ccb4b08d932627f681ccf8fcc08ca4b796e2737)
137. Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders [Internet]. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:738-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29372567/>
138. Alammar N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, *et al.* The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: A meta-analysis of the pooled clinical data 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2019;19(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30654773/>
139. Tan G, Hammond DC, Gurrall J. Hypnosis and irritable bowel syndrome: A review of efficacy and mechanism of action. *Am J Clin Hypn* [Internet]. 2005;47(3):161-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15754863/>
140. Miller V, Carruthers HR, Morris J, Hasan SS, Archbold S, Whorwell PJ. Hypnotherapy for irritable bowel syndrome: An audit of one thousand adult patients. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;41(9):844-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736234/>
141. Pajak R, Lackner J, Kamboj SK. A systematic review of minimal-contact psychological treatments for symptom management in Irritable Bowel Syndrome [Internet]. *J Psychosom Res.* 2013;75:103-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23915765/>
142. Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Gut* [Internet]. 2020;69(8):1441-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276950/>
143. Gaylord SA, Palsson OS, Garland EL, Faurot KR, Coble RS, Mann JD, *et al.* Mindfulness training reduces the severity of irritable bowel syndrome in women: Results of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011;106(9):1678-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21691341/>
144. Naliboff BD, Smith SR, Serpa JG, Laird KT, Stains J, Connolly LS, *et al.* Mindfulness-based stress reduction improves irritable bowel syndrome (IBS) symptoms via specific aspects of mindfulness. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2020;32(9):e13828. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266762/>
145. Shah K, Ramos-García M, Bhavsar J, Lehrer P. Mind-body treatments of irritable bowel syndrome symptoms: An updated meta-analysis. *Behav Res Ther* [Internet]. 2020;128:103462. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32229334/>
146. Ciacci C, Franceschi F, Purchiaroni F, Capone P, Buccelletti F, Iacomini P, *et al.* Effect of beta-Glucan, Inositol and digestive enzymes in GI symptoms of patients with IBS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2011;15(6):637-43. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/article/957>
147. Quigley EMM. Probiotics in Functional Bowel Disorders Getting It Right [Internet]. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:481-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617544/>
148. Shanahan F. Probiotics in Perspective [Internet]. *Gastroenterology.* 2010;139:1808-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965190/>
149. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EMM, *et al.* An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* [Internet]. 2012;61(7):997-1006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22180058/>
150. Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, *et al.* Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2017;152(1):111-123.e8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725146/>
151. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neiryneck S, Obermeier F, Falk W, *et al.* Treatment of Murine Colitis by Lactococcus lactis Secreting Interleukin-10. *Science* (80-) [Internet]. 2000;289(5483):1352-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10958782/>
152. Mohamadzadeh M, Pfeiler E, Brown J, Zadeh M, Gramarossa M, Managlia E, *et al.* Regulation of induced colonic inflammation by Lactobacillus acidophilus deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011;108(Suppl 1):4623-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282652/>
153. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, *et al.* Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006;101(7):1581-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16863564/>
154. Li B, Liang L, Deng H, Guo J, Shu H, Zhang L. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:332.
155. Ducrotté P. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012;18(30):4012. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i30/4012.htm>
156. Yuan F, Ni H, Asche C V., Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of Bifidobacterium infantis 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2017;33(7):1191-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166427/>

157. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;5(7):658-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277872/>
158. Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *bifidobacterium lactis* UABla-12 improve abdominal pain severity and symptomology in irritable bowel syndrome: Randomized controlled trial. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32019158/>
159. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome [Internet]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:1044-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30294792/>
160. Hungin APS, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, *et al.* Systematic review: Probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice - An evidence-based international guide [Internet]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:864-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981066/>
161. Iovino P, Bucci C, Tremolaterra F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastro-intestinal disorders: Where are we and where are we going? [Internet]. *World J Gastroenterol*. 2014;20:14407-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339827/>
162. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, Stephens D, Burton DD, Baxter K, *et al.* A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2005;17(5):687-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16185307/>
163. Ringel-Kulka T, Palsson OS, Maier D, Carroll I, Galanko JA, Leyer G, *et al.* Probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* Bi-07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders: A double-blind study. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2011;45(6):518-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21436726/>
164. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, *et al.* Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014;109(10):1547-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070051/>
165. Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A, Cazaubiel M, Pelerin F, Justen P, *et al.* A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2015;47(2):119-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25488056/>
166. Spiller R, Pélerin F, Cayzele Decherf A, Maudet C, Housez B, Cazaubiel M, *et al.* Randomized double blind placebo-controlled trial of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *United Eur Gastroenterol J* [Internet]. 2016;4(3):353-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924426/>
167. Mourey F, Decherf A, Jeanne J-F, Clément-Ziza M, Grisoni M-L, Machuron F, *et al.* *Saccharomyces cerevisiae* I-3856 in irritable bowel syndrome with predominant constipation. <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 2022;28(22):2509-22. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v28/i22/2509.htm>
168. Sun YY, Li M, Li YY, Li LX, Zhai WZ, Wang P, *et al.* The effect of *Clostridium butyricum* on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29445178/>
169. Akhondi-Meybodi M, Rahimian M, Salmanroghani H, Amirbeigy M, Baghbanian M, Ghelmani S. Study of the Effect of Probiotic *Saccharomyces Boulardii* on the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *J Biol Today's World* [Internet]. 2014;3(7):152-6. Disponible en: <http://www.journalbio.com>
170. Barraza-Ortiz DA, Pérez-López N, Medina-López VM, Miñero-Alfaro JI, Zamarripa-Dorsey F, Fernández-Martínez NDC, *et al.* Combination of a Probiotic and an Antispasmodic Increases Quality of Life and Reduces Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Pilot Study. *Dig Dis* [Internet]. 2021;39(3):294-300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32810850/>
171. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Álvarez B, Abreu L, Espadaler J, *et al.* I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;26:8709-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024629/>

Endoscopic Capsule Retention: Frequency, Causes and Risk Factors Analysis in 244 Consecutive Procedures

Carlos Saul  · Guilherme Pereira Lima  · Abdon Pacurucu Merchan  · Julio C Pereira-Lima 

Hospital Universitário Canoas.
Canoas, Brazil.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):164-168

Received: 06/03/2023 / Accepted: 15/06/2023 / Published online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.307>

Summary

Introduction. Endoscopic capsule is central to the study of the small bowel. Retention is its main complication. **Objective.** To analyze the frequency and risk factors associated with capsule retention. **Methods.** 244 consecutive examinations were analyzed. The event was defined as “definitive retention” if the capsule remained in the small bowel for 3 weeks after the procedure, and as “temporary retention” if the capsule remained in the small bowel at the end of the procedure but was eliminated spontaneously in the following days. Risk factors associated with retention were inflammatory small bowel strictures, tumours and large diverticula. **Result.** Of 244 procedures, lesions were found in 164 (67.2%), 130 of which were in the small bowel. There were 5 and 2 patients with definitive and temporary retention, respectively. Forty-four cases had risk factors. In 7 (15.9%) there was retention of the endoscopic capsule, with definitive retention in 5 cases. The 2 cases of temporary retention

occurred in Meckel's diverticulum and in peptic ulcer scar. The 5 cases of definitive retention occurred in 2 patients with Crohn's disease, 2 patients with stenosis related with anti-inflammatory drugs use and 1 patient with actinic stenosis. None of the 11 cases of small bowel neoplasia had capsule retention. **Conclusions.** There was no endoscopic capsule retention in patients without risk factors. Definitive retention was observed in approximately one-tenth of all patients with small bowel risk factors. Recognition of risk factors and their identification prior to the procedure is of utmost importance, especially in patients with suspected inflammatory strictures.

Keywords. Endoscopic capsule, retention, small-bowel, endoscopy.

Retención de cápsula endoscópica: frecuencia, causas y análisis de factores de riesgo en 244 procedimientos consecutivos

Resumen

Introducción. La cápsula endoscópica es fundamental en la investigación del intestino delgado. La retención es su principal complicación. **Objetivo.** Analizar la frecuencia y los factores de riesgo relacionados con la retención de cápsula. **Métodos.** Fueron analizados 244 exámenes consecutivos. El evento fue definido como “retención definitiva” si la cápsula permanecía en el intestino delgado durante 3 semanas después del procedimiento y como “retención temporal” cuando

Correspondence: Abdon Pacurucu Merchan
Mail: abdon.pm@hotmail.com

do al finalizar el procedimiento la cápsula aún se mantenía dentro del intestino delgado, pero era eliminada en los próximos días de manera espontánea. Los factores de riesgo relacionados con la retención fueron estenosis inflamatorias de intestino delgado, tumores y divertículos de gran tamaño. **Resultados.** De 244 exámenes, se encontraron lesiones en 164 (67,2%) y, de éstas, 130 en el intestino delgado. Presentaron retención definitiva y temporal 5 y 2 pacientes respectivamente. Tenían factores de riesgo 44 casos. En 7 (15,9%) de ellos, hubo retención de la cápsula endoscópica, siendo retenciones definitivas en 5 casos. Los 2 casos de retención temporal se presentaron en el divertículo de Meckel y en la cicatriz de una úlcera péptica. Las 5 retenciones definitivas ocurrieron en 2 pacientes con Enfermedad de Crohn, 2 pacientes con estenosis por uso de antiinflamatorios y 1 paciente con estenosis actínica. En ninguno de los 11 casos de neoplasia de intestino delgado hubo retención de la cápsula. **Conclusión.** No hubo retención de capsula endoscópica en pacientes sin factores de riesgo. Se observó retención definitiva en aproximadamente una décima parte de todos los pacientes con factores de riesgo en intestino delgado. El reconocimiento de los factores de riesgo y su identificación antes del procedimiento son de suma importancia, especialmente en pacientes con sospecha de estenosis inflamatoria.

Palabras claves. Cápsula endoscópica, retención, intestino delgado, endoscopia.

Abreviaturas

EC: Endoscopic capsule.

SB: Small bowel.

OGIB: Obscure gastrointestinal bleeding.

RF: Risk factors.

NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

CD: Chron's disease.

Introduction

Endoscopic capsule (EC) is an important tool for the study of the small bowel (SB). EC allows physiological and non-invasive visualization of the SB.¹⁻³ According to an ASGE guideline, "wireless capsule endoscopy has become the first-line test for visualization of the SB mucosa and its lesions, with an accuracy of 80%".⁴⁻⁶ The main complication is capsule retention, which occurs in 2 to 3% of the procedures and usually indicates a clinical problem.⁷ There are several indications for EC, including obscure gastrointestinal bleeding (OGIB),^{3, 8-11} patients with suspected or established Crohn's disease,¹² abdominal pain and chronic diarrhea.^{3, 13-19} Impaction in the cricopharynx,²⁰ Zenker's diverticulum²¹ or Meckel's diverticulum²² have been described and are very rare causes of EC retention.⁴ In previous studies SB cancer

and SB strictures were associated with EC retention and even considered a contraindication to the procedure.^{4, 23-25} The goal of our study is to evaluate the frequency of EC retention as well as its risk factors in a consecutive series of 244 EC procedures.

Material and Methods

Between 2007 and 2016, we analyzed 244 consecutive SBECs (GIVEN/Medtronic, models M2A and PillCam SB, SB 2 and SB 3). All patients had previously undergone upper and lower endoscopy, with no clinically significant findings in these segments. Indications for the use of EC were OGIB, anemia, search for polyps in patients with polyposis syndromes, investigation of diarrhea or neoplasms, abdominal pain, evaluation in patients with celiac disease and suspected or known cases of Crohn's disease. Risk Factors (RF) were considered: Inflammatory narrowing of the small bowel (Crohn's disease, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), previous small bowel radiation, ulcers or lesions in Meckel's diverticulum and other enteritis), SB tumors, scars (stenosis in treated Crohn's disease, in surgical anastomosis, scar retraction of duodenal ulcer), and diverticula. The EC was considered to be definitively retained if it was still in the SB at three weeks after the procedure as shown by radiographs or had been surgically removed. Temporary retention was considered if the CE was still in the SB at the end of the study, but passed spontaneously in the following days. The study was approved by the institutional review board of our center and conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, and written informed consent was obtained from all patients before capsule endoscopy.

Results

Of the 244 EC procedures, lesions were found in 164 (67.2%). In 130 of these 164 cases, the lesions were located in the SB (53% of the total cases or 79% of the cases with lesions). In 34 of the 244 cases (13.9%) or 34 of the 164 cases with lesions (20.7%), the lesions were found outside the SB (colon or stomach). And in 80 of the 244 cases (32.7%) no injury or disease was found by the EC (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics

Number of ECs	With injuries	Without injuries
244	164 (67.2%)	80 (32.8%)
Small bowel lesions	130/164 (79%)	
Stomach or colon lesions	34/164 (20.7%)	

Permanent capsule retention was observed in 5 cases (2.04%). Temporary or permanent retention occurred in 7 of the 130 cases with SB disease (5.3%). Of these 130 cases with SB lesions, 44 (33.8%) had lesions considered to be RF. The CE was retained in 7 of these 44 cases (15.9%), temporarily in 2 (4.5%) and definitively in 5 (11.4%). None of these patients presented with abdominal distension on physical examination (Table 2).

Causes of retention: The 2 cases of temporary retention occurred in a patient with Meckel's diverticulum and another with a duodenal bulb deformity (post-ulcer scar). None of these patients were symptomatic after the procedure. The 5 cases of definitive retention occurred in patients with Crohn's disease (n=2), NSAIDs related stricture (n=2) and 1 case of actinic enteritis. None of these patients presented with clinical signs and symptoms of small bowel obstruction. In the 11 cases of SB malignancy found in 130 patients with SB lesions there was no EC retention (Table 3).

Treatment of retention: The 5 patients with definitive EC retention underwent surgery to remove the device as well as treatment of the underlying lesion. In 2 of them, removal by enteroscopy has been attempted previously without success. All patients had a rapid and complete postoperative recovery.

Table 2. Capsule retention

Group	N	no.%	95% CI
Total cases	244	5 (2.05)	0.67 - 4.72
Cases with lesions	164	5 (3.05)	1.00 - 6.97
Cases with lesions in SB	130	5 (3.85)	1.26 - 8.75
Cases with lesions in SB with risk factors	44	5 (11.36)	3.79 - 24.56

Table 3. Causes of capsule retention

Retention	Causes	Number
Temporary	Meckel's Diverticulum Stenosis	1
	- Cicatricial stenosis of the duodenal bulb	1
Definitive	- Radiotherapy related stricture	01
	- NSAID related stricture	02
	- CD related stricture	02

Discussion

EC retention rates range from 0% to 21% in different series.^{12, 23, 26-33} Permanent capsule retention was observed in 5 cases (2.04%) of the total sample. Temporary or permanent retention occurred in 7 out of 130 cases with SB

disease (5.3%). However, 44 (33.8%) of the 130 cases had lesions that were considered risk factors for retention. EC was retained in 7 of these 44 cases (15.9%), temporarily in 2 (4.5%) and definitively in 5 (11.4%), or 1 in 10 patients with RF retention had this complication. Definitive retention occurred exclusively in patients with SB strictures of benign etiology.

In Crohn's disease (CD), EC has become an important tool for the evaluation of SB,^{1, 2, 19} both in patients with suspected or with already established disease.¹⁷ It has become the procedure of choice due to its safety and high diagnostic capacity, especially when ileocolonoscopy is negative.^{1, 3, 19} However, the safety of EC in patients with Crohn's disease remains a concern, as the stenosis typically seen in CD may promote EC retention.¹⁷ Known SB strictures are considered a contraindication to EC examination.¹⁷ If a stenosis is suspected, further imaging studies should be performed prior EC,^{17, 34-35} such as CT scan (multislice enterotomography) or MR. A previous study showed that in 14 cases of stricture-associated retention, in 11 of them the contrast radiologic examination of the SB did not show stenosis in any of them,⁴ as was the case in our experience, demonstrating that SB series should no longer be used prior to EC.³⁶

Patients with a diagnosis of Crohn's disease have a much higher retention rate than patients with suspected Crohn's disease. In three studies the mean retention was 4%, 6% and 7%, despite normal radiologic studies prior to EC.^{29, 30, 32} Another study¹⁷ reviewed the records of 983 EC tests and selected 102 cases in which the test was performed with suspected Crohn's disease (64 cases) or already diagnosed Crohn's disease (38 cases). In one of the 64 cases with suspected Crohn's disease, EC retention occurred (1.6%), compared with 5 (13%) patients with known CD.¹⁷ In 1291 patients who underwent EC, retention occurred in 32 (2.5%). Crohn's disease and malignancy were the 2 most common causes of retention.² Many studies have focused on retention as a complication of EC itself. On the other hand, some authors have even questioned whether retention is a complication or a step towards resolution of the clinical situation.^{8-9, 13-14, 24-25, 41-43, 46} In one study, the authors found that in 4 of the 5 cases in which the EC was retained, there was a clear clinical benefit from the information provided by the EC or the surgical procedure, resulting from the diagnosis of the stenosis highlighted by the EC retention.⁴⁶ Retention may indicate definitive surgical treatment of the underlying disease. If the stenosis is not less than 2/3 of the diameter of the EC, the EC may eventually pass.² Elective surgical removal of a retained EC and the stenosis causing its retention, may resolve the clinical picture itself.^{17, 23, 26, 30, 45}

An accurate medical history to identify symptoms suggestive of SB strictures and prior radiologic imaging of the SB by CT are indicated before CE, in order to reduce the retention rate. Pseudocapsules or patency capsules could also be used.

Another fact related to technical problems with EC is a possible delay in its passage through the stomach, delaying its arrival at the SB and often preventing a complete SB study. In patients with suspected delayed gastric emptying, such as diabetic gastroparesis, some authors recommend the use of prokinetics before the patient ingests the EC.⁴⁴

In the case of EC retention, several measures could be taken. In a study analyzing 14 retentions cases, the EC was removed surgically in 11 of 13 cases, by enteroscopy in 1 case and by colonoscopy in another case. One patient refused to have the device removed and was followed for 3 years without developing any clinical picture related to SB obstruction.⁴ Other authors reported retention in 5 of 245 cases (2%), with 2 cases of Crohn's disease, 1 SB adenocarcinoma, 1 idiopathic stenosis and 1 case of adhesions.⁴⁶ In 2 of these cases, the EC was removed by endoscopy and in the other 3, surgical resection was performed.⁴⁶ In cases of retention, other measures besides endoscopy and surgery could be undertaken. The capsule could be left in place and in case of symptoms of obstruction, surgical or medical treatment should be performed. In patients with Crohn's disease, steroids and/or biological agents could be used in cases of non-fibrotic strictures. Endoscopic intervention by enteroscopy or surgery with simultaneous removal of the capsule and the stenotic area are the most commonly used therapeutic maneuvers.

In conclusion, retention of EC, although a major complication, is relatively rare (2.04%) in a general population of EC patients. Recognition of risk factors and detailed examination of the small bowel by entero-CT or MR prior to EC are of paramount importance, as CE retention occurs almost exclusively in patients with SB strictures. Small bowel series should no longer be used prior to EC.

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 and tables that appear in this article are original and were made in their belonging institutions.*

Funding. *The authors declare that there were no external sources of funding.*

Conflict of Interest. *The author declares that they have no conflicts of interest in relation to this article.*

Copyright



© 2023 *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: *Saul C, Pereira Lima G, Pacurucu Merchan A et al. Endoscopic Capsule Retention: Frequency, Causes and Risk Factors Analysis in 244 Consecutive Procedures. Acta Gastroenterol Latinoam. 2023;53(2):164-168. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.307>*

References

- Fidder HH, Nadler M, Labat A. The utility of capsule endoscopy in the diagnosis of Crohn disease based on patient's symptoms. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:384-387.
- Cheon JH, Kim Ys, Lee IS, D K Chang, J-K Ryu, K J Lee, *et al.* Can we predict spontaneous passage after retention? A Nationwide study to evaluate the incidence and clinical outcomes of capsule endoscopy. *Endoscopy* 2007;30:1046-52.
- Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder C, *et al.* Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: ESGE Clinical Guideline Endoscopy 2015;47:352-376.
- Rondonotti E, Herrerias JM, Penazzio M, Caunedo A, Mascarenhas-Saraiva M, de Franchis R. Complications, limitations and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endoscopy* 2005;62:712-716.
- Saschden R, Mammen A, Cave D. Incomplete small intestinal transit and retained videocapsule: a cloud with a silver lining [abstract]. Proceedings of the 3rd international conference on capsule. 2004. February 29 - March 3 Miami Endoscopy 2004.
- Chong AK, Miller A, Taylor A, Desmond P. Randomised controlled trial of polyethylenun glycol administration prior to capsule endoscopy [abstract]. Proceedings of the 3rd international conference on capsule 2004 February 29 - March 3 Miami Endoscopy 2004.
- Cave D, Legnani P, de Franchis R, B S Lewis. ICCE consensus for capsule retention. *Endoscopy* 2005;37:1065-67.
- Swain P, Adler D, Enns R. Capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2005;37:655-59.
- Scapa E, Jacob H, Lemkovicz S, Migdal M, Gat D, Gluckhovski A, *et al.* Initial experience of WCE for evaluating occult gastrointestinal bleeding and suspected small bowel pathology. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2776-79.

10. Carey EJ, Leighton JA, Heigh RI, Schiff AD, Sharma VK, Fleisher DE. Single center outcome of 260 consecutive patients undergoing CE for obscure GI bleeding [abstract] *GastrointestEndosc.* 2004;59:727
11. Gerson LB, Fidler JL, Cave, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1265-1287.
12. Fireman Z, Mahajima E, Broide E, Shapiro M, Fich L, Sternberget A, *et al.* Diagnosing small bowel Crohn's Disease with Wireless capsule endoscopy. *GUT.* 2003;42:390-2.
13. Shim NK, Kim YS, Kim KY, Kim YH, Kim TI, Do JH, *et al.* Abdominal pain accompanied by weight loss may increase the diagnostic yield of capsule endoscopy: A Korean multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:983-88.
14. Fry LC, Carey EJ, Schiff AD, Heigh RI, Sharma VK, Post JK, *et al.* The yield of capsule endoscopy in patient with pain or diarrhea. *Endoscopy* 2006;38:498-502.
15. Mishkin DS, Chuttani R, Croffie J, Disario J, Liu J, Shah R, *et al.* Technology status evaluation report: Wireless capsule endoscopy. *GastrointestEndosc.* 2002;56:621-4.
16. Leighton JA, Goldstein J, Hirota W, Jacobson BC, Johanson JF, Mallery JS, *et al.* (Standard of practice committee of the ASGE) Obscure gastrointestinal bleeding. *GastrointestEndosc.* 2003;58:650-5.
17. Cheifetz AZ, Kornbluth AA, Legnani P. The risk of retention of capsule endoscopy in patient with known or suspected Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2222.
18. Loften EV. Capsule endoscopy for Crohn's Disease. Ready for prime time? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:14-26.
19. Enns R, Hookey L, Armstrong D, Bernstein C, Heitman S, Teshima C, *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy *Gastroenterology* 2017;152:497-51.
20. Fleisher DE, Heigh RI, Nguyen CC, Leighton J, Sharma VK and Musil D. Videocapsule impaction at the cricopharynx: first report of this complication and successful resolution. *GastrointestEndosc.* 2003;57:427-8.
21. Feitoza AB, Gostord CJ, Kuipshild MA, Rajan E. Videocapsule endoscopy: is the recording time ideal? [abstract] *Am J Gastroenterol.* 2002;97:5307.
22. Gostzak Y, Lautsberg L, Oder HS. Videocapsule entrapped in a Meckel's diverticulum. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37:270-1.
23. Cheifetz AS, Sachar DB, Lewis BL. Small bowel obstruction: Indication or contraindication for CE? *GastrointestEndosc.* 2004;59:(suppl)A 6461.
24. Liao Z, Jao R, Xu Cl. Indication and detection, complication, and retention rates of small bowel CE: a systematic review. *GastrointestEndosc.* 2010;71:280-86.
25. Cheifetz AS, Lewis BS. Capsule endoscopy retention: Is it a complication? *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:688-91.
26. Barkin J, Friedmann S, Wireless CE retention requiring surgical intervention: the world experience [abstract] *Am J Gastroenterol.* 2002;97:S-928
27. Eliachin R, Fischer D, Suissa A, Yassin K, Katz D, Guttman N, *et al.* Wireless capsule endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow through and computerized tomography in patients with Crohn's Disease suspected. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:853-7.
28. Herreras JM, Caunedo A, Rodrigues-Tellez M, Pellicer F, Herreras JM Jr. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy. *Endoscopy* 2003;25:564-8.
29. Mow WS, Lo SK, Targan SR, Dubinsky M, Treyzon L, Abreu-Martin M, *et al.* Initial experience with wireless capsule endoscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:31-40.
30. Buchman AL, Miller FH, Wallin A, Chowdhry A, Ahn C. Videocapsule endoscopy versus barium contrast studies for the diagnosis of Crohn's Disease recurrence involving the small intestine. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2171-7.
31. Sant'Ana AM, Dubois J, Miron M, Seidman E. Wireless capsule endoscopy for obscure small bowel disorders: Final results of the first pediatric controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:264-70.
32. Voderholzer WA, Beinhoeelze J, Rogalla P, Murrer S, Schachschal G, Lochs H, *et al.* Small bowel involvement in Crohn's Disease: A prospective comparison of WCE and computed tomography enteroclysis. *GUT* 2005;54:369-73.
33. Marmo R, Rotandano G, Pircapo R, *et al.* CE versus enteroclysis in detection of small bowel involvement in Crohn's disease: A prospective trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:772-6.
34. Vanfleteren L, van der Scharr P, Goedhard J. Ileus related to wireless capsule retention in suspected Crohn's Disease: emergency surgery obviated by early pharmacological treatment. *Endoscopy* 2009;41:E135-E135.
35. Voderholzer WA. The role of PillCam endoscopy in Crohn's Disease: The European experience. *GastrointestEndosc. Clin N Am.* 2006; 16:287-297.
36. O'Longhlin C, Barkin JS. Wireless CE: summary. *Gastrointest Endosc. Clin N Am* 2004;14:229-37.
37. Delvaux M, Soussan E, Laurent V, Lerebours E, Gay G. Clinical evaluation of the use of M2A patency capsule system before a capsule endoscopy procedure, in patient with known or suspected intestinal stenosis. *Endoscopy.* 2005;37:801-807.
38. Spada C, Spera G, Riccioni M, Biancone L, Petruzzello L, Tringali A, *et al.* A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: the Given patency capsule. *Endoscopy.* 2005;37:793-800.
39. Boivin MC, Lochs H, Voderholzer WA. Does passage of a patency capsule indicate small bowel patency? A prospective clinical trial. *Endoscopy.* 2005;37:808-15.
40. Signorelli C, Rondonotti E, Villa F, Abbiati C, Beccari G, Avesani E C, *et al.* Use of the Given patency system for the screening of patients at high risk for capsule retention. *Dig Liver Dis* 2006;38:326-30.
41. Ho KK, Joyce AM. Complications of capsule endoscopy. *GastrointestEndosc. Clin N Am* 2007;17:169-178, VIII-IX.
42. Li F, Gurudu S, De Petris G, Sharma V, Shiff A, Heigh R, *et al.* Retention of the capsule endoscopy: a single center experience of 1000 CE procedures. *GastrointestEndosc.* 2008;60:174-8.
43. Boyren M, Ritter M. Small bowel obstruction from capsule endoscopy. *West J Emerg Med.* 2010;11:71-73.
44. Saul C. Can the prokinetic reduce the time of passage of the endoscopic capsule by the stomach without speeding up the passage through the small intestine? *Endoscopy.* 2018;50: 106-106.
45. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini F, *et al.* Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after CE: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643-53.
46. Baichi MM, Manthy S. What we have learned from 5 cases of permanent capsule endoscopy retention *Gastrointest Endosc.* 2006;64:283-87.

Duodenopancreatectomía cefálica en pacientes con cáncer de colon derecho localmente avanzado

Gerardo Miranda Devora¹  · Horacio Noé López-Basave¹  · Flavia Morales-Vásquez² 
Ángel Herrera-Gómez³  · Carolina Castillo-Morales¹  Alejandro Eduardo Padilla-Rosciano¹ 

¹ Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, México.

² Departamento de Ginecología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, México.

³ Subdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):169-174

Recibido: 25/05/2023 / Aceptado: 27/06/2023 / Publicado online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.325>

Resumen

Introducción. El cáncer de colon localmente avanzado representa del 5% al 22% del total de los cánceres de colon. En aquellos pacientes con cáncer de colon derecho con invasión de páncreas y/o duodeno, la cirugía recomendada es la resección en bloque. Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad asociadas con el procedimiento pueden condicionar la toma de decisiones con respecto a la elección del tratamiento. **Objetivos.** Analizar los resultados de las resecciones en bloque en pacientes con cáncer de colon derecho localmente avanzado con infiltración duodenal y/o pancreática en un centro de referencia. **Materiales y métodos.** Se realizó un análisis retrospectivo descriptivo de pacientes con cáncer de colon derecho con infiltración a duodeno y/o cabeza de páncreas, evaluados entre noviembre de 2013 y noviembre de

2019, a quienes se les realizó una resección en bloque con duodenopancreatectomía cefálica. **Resultados.** Se incluyeron 7 pacientes con cáncer de colon localmente avanzado. El 42,85% (n= 3) presentaba infiltración tumoral hacia el duodeno, mientras que el 42,85% (n= 3) infiltraba duodeno y cabeza de páncreas y el 14,28% (n= 1) no infiltraba estructuras. El periodo libre de enfermedad fue de 41,93 meses (12-95) y el 28,57% (n= 2) de los pacientes presentó recurrencia de la enfermedad. **Conclusiones.** Los pacientes con cáncer de colon derecho localmente avanzado sometidos a duodenopancreatectomía cefálica, independientemente del tamaño y de la infiltración tumoral, presentan una alta tasa de morbilidad y de mortalidad como consecuencia de la cirugía. Sin embargo, el procedimiento ofrece una supervivencia favorable a largo plazo.

Palabras claves. Resección en bloque, cáncer de colon localmente avanzado, duodenopancreatectomía, colectomía.

Cephalic Duodenopancreatectomy in Patients with Locally Advanced Right Colon Cancer

Summary

Introduction. Locally advanced colon cancer represents 5% to 22% of the total. In patients with right colon cancer and invasion of the pancreas and/or duodenum the recommended surgery is en bloc resection. However, the

Correspondencia: Gerardo Miranda Devora
Correo electrónico: drgmirandad@gmail.com

morbidity and mortality associated with this procedure may condition the decision-making regarding the choice of treatment. **Aim.** To analyze the results of en bloc resections in patients with locally advanced right-sided colon cancer with duodenal and/or pancreatic infiltration in a referral center. **Materials and methods.** A retrospective descriptive analysis of patients with right colon cancer with infiltration to the duodenum and/or pancreatic head, evaluated between November 2013 and November 2019, who underwent en bloc resection with cephalic duodenopancreatectomy. **Results.** Seven patients with locally advanced colon cancer included studied. 42,85% (n= 3) had tumor infiltration into the duodenum, while 42.85% (n= 3) infiltrated the duodenum and pancreatic head and 14.28% (n= 1) did not infiltrate structures. The disease-free period was 41.93 months (12-95) and 28.57% (n= 2) of patients had disease recurrence. **Conclusions.** Patients with locally advanced right colon cancer undergoing duodenopancreatectomy, regardless of the size and tumor infiltration, have a high morbidity and mortality rate as a consequence of surgery. However, the procedure offers a favorable long-term survival.

Keywords. En bloc resection, locally advanced colon cancer, pancreatoduodenectomy, colectomy.

Abreviaturas

CC: Cáncer de colon.

DPC: Duodenopancreatectomía cefálica.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

R0: Sin enfermedad residual.

R1: Enfermedad microscópica.

R2: Enfermedad macroscópica.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

PLE: Período libre de enfermedad.

SG: Supervivencia global.

TAC: Tomografía axial computarizada.

PET-CT: Tomografía por emisión de positrones-tomografía computada.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

IBM: International Business Machines.

G3: Poco diferenciado.

G2: Moderadamente diferenciado.

EC: Etapa clínica.

RIC: Rango intercuartilico.

UTI: Unidad de terapia intensiva.

Xelox: Esquema oxaliplatino y capecitabina.

5FU/LCV: 5 Fluorouracilo con leucovorina cálcica.

VATS: Video-Assisted Thoracic Surgery.

T: Tumor.

CLAVIEN DINDO: Clasificación para las complicaciones quirúrgicas.

Introducción

En México, el cáncer de colon (CC) es la tercera neoplasia con mayor frecuencia. La *International Agency for Research on Cancer* de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el CC tiene una incidencia del 31,9 por cada 100.000 habitantes (GLOBOCAN). En el Instituto Nacional de Cancerología de México se reciben aproximadamente 300 casos nuevos de CC por año, de los cuales el 50% son de recto y el 50% de colon derecho e izquierdo. Para el estudio y el registro del CC, se utilizan las clasificaciones propuestas por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).¹

El CC en los estadios localmente avanzados representa el 5% al 22% del total general.² La presencia de invasión duodenal o pancreática en los casos de CC derecho es poco frecuente debido al menor potencial de invasión y a las manifestaciones clínicas tempranas de la enfermedad, las cuales se traducen en un diagnóstico antes de que se vean involucradas estructuras adyacentes.³ La infiltración a órganos contiguos se produce a través de la serosa, por invasión tumoral directa, en el 53% de los pacientes. En el 46,6% se produce por adherencias inflamatorias del tumor, sin ser directamente las células malignas las causantes de la infiltración, lo que también se describe como reacción desmoplásica.⁴

Para este grupo de pacientes con enfermedad extensa con infiltración a otros órganos, el objetivo es llevarlos a control local con cirugía, sobre todo cuando el paciente tiene un buen estado funcional y no hay presencia de enfermedad metastásica. El factor pronóstico de mayor importancia es la resección en bloque. La ausencia de enfermedad residual (R0) alcanza una mayor tasa de supervivencia, en comparación con aquellos casos en los que se realizan resecciones subóptimas (R1-R2), las cuales tienen una mayor tasa de recurrencia o progresión.⁴⁻⁵ A pesar de que la cirugía es la mejor forma de control de la enfermedad, las complicaciones intra y posoperatorias son considerables, presentándose en el 60% de los pacientes,⁶ lo que hace que su beneficio sea cuestionable.

El objetivo de este estudio es informar los resultados de las resecciones en bloque que incluyen duodenopancreatectomía cefálica (DPC) con colectomía derecha en pacientes con CC derecho localmente avanzado, en un centro de referencia.

Materiales y métodos

Fuente de datos

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología de México, entre noviembre de 2013 y noviembre de 2019.

Variables analizadas

Para el registro de la información se recogieron una serie de variables clínicas de referencia, a partir de las historias clínicas electrónicas de los pacientes: edad, sexo, estado funcional (ECOG 0-1) y algunas características del tumor obtenidas por imágenes, como su localización, el grado de diferenciación, la invasión de vasos y de nervios, y el estadio tumoral. Los pacientes se clasificaron por el sistema de la AJCC, en su séptima edición, del año 2010. Para la clasificación de las complicaciones se utilizó lo descrito por Clavien-Dindo.

El período libre de enfermedad (PLE) se definió como el tiempo comprendido entre el final del tratamiento (quirúrgico y/o médico) y la aparición de la recurrencia o la última cita. La supervivencia global (SG) se definió como el período entre el diagnóstico y la muerte del paciente o su última cita. La información sobre el estado vital se obtuvo de las historias clínicas o del seguimiento telefónico.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de CC derecho con sospecha de infiltración a duodeno y/o páncreas a los que se les realizó resección en bloque con DPC.

La decisión del abordaje terapéutico se realizó de manera multidisciplinaria entre médicos pertenecientes a las especialidades de cirugía oncológica, oncología médica, radioterapia, radiología y nutrición.

Todos los pacientes llevados a cirugía tenían que cumplir con los siguientes criterios: buen estado funcional (escala ECOG 0-1), ausencia de enfermedad metastásica no tratable por estudios de imagen (TAC, PET-CT o RMN), ausencia de criterios de irresecabilidad (compromiso de arteria o vena mesentérica superior, aorta-cava, o enfermedad metastásica no resecable) y factibilidad de la resección quirúrgica, con altas posibilidades de alcanzar R0.

Criterios de exclusión

Aquellos pacientes a los cuales no se les realizó resección en bloque del colon derecho, páncreas y duodeno.

Análisis de los datos

Los criterios de valoración de este estudio fueron la SG y el PLE. Los análisis estadísticos para identificar los factores pronósticos se realizaron con el *software* SPSS (SPSS 19.0, IBM, Chicago, IL, EEUU). Se creó una base de datos con variables cualitativas dicotómicas y politómicas, y variables cuantitativas. Se utilizó una tabla comparativa con variables clínico-patológicas. No se crearon modelos para el análisis multivariado para evaluar variables independientes, ya que el grupo de estudio era demasiado pequeño para los parámetros identificados por el análisis univariado.

Declaraciones éticas

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Instituto (N°. 037/2023). Se contemplaron los principios fundamentales de la ética en investigación, de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Debido a que se trata de un estudio retrospectivo, el Comité de Ética decidió que no era necesaria la aprobación mediante consentimiento informado. Todos los datos se mantuvieron confidenciales.

Resultados

Se incluyeron 7 pacientes, todos de género masculino, con una mediana de edad de 54 años. Los síntomas de presentación fueron: anemia en el 85,71% (n= 6), pérdida de peso en el 57,14% (n= 4), dolor abdominal en el 57,14% (n= 4), hematoquecia en el 28,57% (n= 2), cambios en el hábito intestinal en el 28,57% (n= 2), distensión abdominal en el 14,28% (n= 1), y oclusión intestinal en el 14,28% (n= 1).

La sospecha diagnóstica de infiltración tumoral a órganos adyacentes se determinó mediante una tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen en 6 de los pacientes. En uno de los pacientes la infiltración a órganos adyacentes no se tenía previamente documentada en la tomografía y se evidenció durante una laparoscopia diagnóstica. Se encontró una mediana de albúmina de 2,90 g/dl, de antígeno carcinoembrionario de 5,40 ng/ml, de hemoglobina de 10,30 gr/dl y de Ca 19,9 de 94,70 u/ml.

En el reporte histopatológico, el 85,71% (n= 6) de los casos fueron adenocarcinoma de tipo intestinal y el 14,28% (n= 1) de tipo medular. El grado de diferenciación tumoral fue G3 (poco diferenciado) en el 71,42% (n= 5) y G2 (moderadamente diferenciado) en el 28,57% (n= 2) (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínico patológicas de los pacientes

Generales	N (pacientes)
Edad (años)*	54,14 (39-64)
Sexo (Masculino)*	7 (100)
ECOG Scale*	
1	6 (85,71)
0	1(14,28)
Estudio diagnóstico de infiltración**	
Tomografía Axial Computarizada*	6 (85,71)
Laparotomía Exploratoria*	1 (14,28)
Antígeno Carcino-Embrionario**	24,64 ng/ml (0)
Albúmina**	3,08 g/dl (3,5-5)
Hemoglobina**	10,47 gr/dl (15-19)
Neutrófilos**	5,38 miles/mm ³ (2-6)
Ca 19.9**	502,14 U/ML (0-37)
Tipo de Adenocarcinoma.*	
Intestinal	6 (85,71)
Medular	1 (14,28)
Grado Histológico.*	
1	0
2	2 (28,57)
3	5 (71,43)
Infiltración*	
Duodeno y cabeza de Páncreas	3 (42,85)
Duodeno	3 (42,85)
Sin infiltración	1 (14,28)
Estadios clínicos.*	
IIA	1 (14,28)
IIB	1 (14,28)
IIIC	5 (71,43)

* Valor absoluto (porcentajes).

** Mediana (Valor mínimo y valor máximo).

Dentro del grupo de los tumores G3, es importante resaltar que uno de los pacientes tenía un diagnóstico previo de cáncer de mama, 26 meses antes del diagnóstico de CC (carcinoma ductal infiltrante T2N1M0). Fue tratado con cirugía (mastectomía radical modificada) y posterior quimio-radioterapia. Presentó recurrencia de la enfermedad locorregional en la pared costal, por lo que recibió nuevamente quimioterapia paliativa. Durante este tratamiento presentó obstruc-

ción con perforación intestinal, las cuales se consideraron inicialmente como recurrencia de su enfermedad de base. En el reporte de la pieza de anatomía patológica de la resección se diagnosticó adenocarcinoma intestinal y se documentó enfermedad metastásica por cáncer de mama en uno de los ganglios disecados del mesenterio.

En la evaluación microscópica de la pieza quirúrgica se demostró el compromiso con células neoplásicas en la pared del duodeno en 3 pacientes. Otros 3 pacientes presentaron infiltración de duodeno y páncreas. En uno de los casos (14,28%) no se encontró infiltración tumoral en el estudio histopatológico.

Respecto de los estadios clínicos, en uno de los pacientes (14,28%) no se demostró infiltración tumoral, por lo que se clasificó como EC IIA. En otro de los casos (14,28%) se encontró infiltración tumoral (T4b), pero no se documentó actividad tumoral ganglionar, por lo que se clasificó como estadio IIB. El resto de los pacientes (71,42%) fueron estadio IIIC por la actividad metastásica ganglionar. En este último grupo se incluye al paciente en el que se documentó la enfermedad metastásica ganglionar por el cáncer de mama.

Dentro de los hallazgos quirúrgicos, se reportó una mediana de tiempo operatorio de 9 horas y una mediana de sangrado de 800 ml. Ningún paciente requirió colostomía. En el reporte histopatológico, el 100% de los pacientes presentaron bordes negativos. La mediana del tamaño tumoral fue de 7 cm (RIC: 5-8). El 71,42% de los pacientes presentó ganglios positivos para malignidad, con una mediana de 24 (RIC: 23-52) ganglios resecaados. Posterior al procedimiento quirúrgico, 4 pacientes requirieron manejo por la Unidad de terapia intensiva (UTI) con una estancia media de 2 días. La media total de estancia intrahospitalaria fue de 15 días. El 85,71% de los pacientes presentó complicaciones posquirúrgicas, para las cuales se utilizó la clasificación Clavien-Dindo (Tabla 2). El 14,28% clasificó en etapas I y II; el 28,57% en etapa IIIa y el 42,85% en etapa IIIb. La complicación más frecuente fue choque hipovolémico en el 71,4% (n= 5) de los pacientes. El 42,8% (n= 3) requirió reintervención quirúrgica en menos de 30 días.

Cinco de los pacientes (71,42%) recibieron tratamiento adyuvante, con esquema oxaliplatino y capecitabina (Xelox) por 8 ciclos. Un paciente (14,28%) recibió 5 fluorouracilo con leucovorina cálcica (5FU/LCV) por 12 ciclos. El paciente con cáncer de mama recibió el esquema Taxol y, posteriormente, Xeloda por 9 ciclos.

Tabla 2. Características posquirúrgicas de los pacientes

Generales	N (pacientes)
Tiempo operatorio**	8,61 (7,3-10)
Sangrado**	1028,5 ml (100-2000)
Tamaño Tumoral **	9 cm (4-15)
R0*	7 (100)
Ganglios**	34,1 (16-54)
Afectados**	4,5 (0-16)
Días en UTI **	2 (1-10)
Re intervención*	4 (57,14)
DEIH**	15 (10-23)
Reingreso *	1 (14,29)
Clavien-Dindo*	
Etapa I	14,28 (1)
Etapa II	14,28 (1)
Etapa IIIa	28,57 (2)
Etapa IIIb	42,85 (3)

* Valor absoluto (porcentajes).

** Mediana (Valor mínimo y valor máximo).

DEIH: (días de estancia intrahospitalaria)

RO: Sin enfermedad residual.

UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

CLAVIEN DINDO: Clasificación para las complicaciones quirúrgicas.

Supervivencia y período libre de progresión

La mediana de supervivencia de nuestros pacientes fue de 64 meses, tomando como punto de corte diciembre de 2021. La mediana del PLE fue de 35 (12-96) meses. En este grupo, la mortalidad posoperatoria fue del 14,28% (un caso). El paciente falleció 8 días después de la cirugía, debido a choque cardiogénico y falla orgánica múltiple desencadenados por fuga de la anastomosis pancreática. Otro paciente falleció a los 34 meses de la cirugía, por progresión de cáncer de mama. Cinco años (60 meses) luego de la cirugía, 5 de los pacientes continuaban vivos.

Dos pacientes (28,57%) presentaron recurrencia dentro de los 12 y 13 meses del posoperatorio, respectivamente. El primer paciente presentó recurrencia en pulmón y se sometió a metastasectomía pulmonar derecha del lóbulo superior por VATS, lo que lo llevó a R0. El segundo presentó recurrencia hepática, por lo que se sometió a metastasectomía hepática, alcanzando R0.

Discusión

El CC derecho invade órganos adyacentes en un 11%-28% de los casos, según lo reportado en la literatura.² La información de pacientes con infiltración de duodeno o páncreas por CC es limitada y las series de casos que lo describen por lo regular toman en cuenta todas las etapas clínicas de la enfermedad para comparar los resultados de manera general. El grupo de pacientes con cáncer localmente avanzado que requiere una cirugía multiorgánica que incluye el páncreas y el duodeno tiene mayor probabilidad de complicaciones debido a la complejidad del procedimiento, lo que la convierte en una decisión difícil para el equipo médico.

La selección de estos pacientes representa un reto médico debido a la dificultad para diferenciar en el intraoperatorio a aquellos pacientes con invasión tumoral de aquellos con adherencias inflamatorias.²

El estudio preoperatorio estándar para el CC es la tomografía computarizada, la cual nos da información acerca del estadio del tumor (T), el compromiso de los nódulos linfáticos y la presencia de metástasis a distancia. Este estudio tiene una sensibilidad del 86% para la detección de invasión.³

Aún existen dudas sobre la indicación de la resección en bloque debido a que no se puede diferenciar en el intraoperatorio la invasión tumoral de las adherencias inflamatorias.

Cuando se hace una resección completa con adecuados márgenes negativos, la supervivencia a 5 años es del 40%.² La resección en bloque de estructuras contiguas está indicada cuando hay unión o infiltración del tumor a un órgano o a estructuras potencialmente resecables.¹ También puede estar indicada en pacientes seleccionados con metástasis limitada (hígado o pulmón).¹ Cabe mencionar que pese a tratarse de un procedimiento con alta morbilidad, ningún paciente requirió colostomía, lo cual favoreció la calidad de vida, redujo las tasas de complicaciones y las reintervenciones.

La resección completa en bloque de los órganos invadidos se asocia con una media de supervivencia de 40 meses versus una media de supervivencia de 11 meses en resecciones incompletas.² La media de supervivencia de nuestros pacientes fue de 55 meses.

A pesar del comportamiento agresivo del CC derecho en la invasión de estructuras circundantes, no siempre se asocia con la presentación de metástasis a distancia. Las metástasis hepáticas constituyen un factor de mal pronóstico.² En nuestro estudio ningún paciente debutó con metástasis a distancia por la enfermedad del colon.

Vale la pena enfatizar que el tamaño del tumor prima-

rio de colon no es un factor determinante para el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos regionales ni para la tasa de SG.⁷ La presencia de ganglios linfáticos metastásicos es un factor patológico determinante para la supervivencia.⁷ Dos de nuestros pacientes, con ganglios linfáticos positivos, presentaron recurrencia a distancia en hígado y pulmón, respectivamente.

En una revisión sistemática se analizaron 39 pacientes con CC con sospecha de infiltración pancreática y/o duodenal, tratados con hemicolectomía derecha más DPC. Presentaron un 12,8% de complicaciones a los 30 días del acto quirúrgico. La complicación descrita con mayor frecuencia fue la fuga anastomótica pancreático-yeyunal en el 7,7% (3/39). Al examinar la pieza quirúrgica, 7 pacientes (17,9%) presentaron infiltración duodenal, en 10 (25,6%) se encontró invasión pancreática y en 9 (23,08%) el compromiso involucró tanto el páncreas como el duodeno. En 3 pacientes (7,69%) no se evidenció infiltración a órganos adyacentes. La supervivencia global a 5 años fue del 52% para los pacientes que tuvieron resección completa sin enfermedad microscópica residual.² En nuestra serie encontramos una SG a 5 años de 71,42% de los pacientes.

Una de las fortalezas de este estudio es que las cirugías fueron realizadas en un centro de referencia con personal médico altamente calificado. Dentro de las limitacionesse encuentra el tamaño de la muestra analizada.

Conclusión

Los pacientes con CC derecho localmente avanzado sometidos a DPC, independientemente del tamaño y la infiltración tumoral, tienen una alta tasa de morbilidad y mortalidad como consecuencia de la cirugía. Sin embargo, el procedimiento ofrece una supervivencia favorable a largo plazo si es realizado en un centro de referencia con personal entrenado.

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 se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Aviso de derechos de autor



© 2023 *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: Devora G M, López-Basave H N, Morales-Vásquez F y col. Duodenopancreatectomía Cefálica en Pacientes con Cáncer de Colon Derecho Localmente Avanzado/ Cephalic. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(2):169-174. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.325>

Referencias

1. Akkoca AN, Yanik S, Ozdemir ZT, Cihan FG, Sayar S, Cincin TG, *et al*. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2014;7(9):2828-35. PMID: 25356145; PMCID: PMC4211795.
2. Fuks D, Pessaux P, Tuech JJ, Mauvais F, Bréhant O, Dumont F, *et al*. Management of patients with carcinoma of the right colon invading the duodenum or pancreatic head. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2008;23(5):477-81. DOI:10.1007/s00384-007-0409-5
3. Ağalar C, Canda AE, Unek T, Sokmen S. En Bloc Pancreaticoduodenectomy for Locally Advanced Right Colon Cancers. *Int J Surg Oncol* [Internet]. 2017;5179686. DOI:10.1155/2017/5179686
4. Cirocchi R, Partelli S, Castellani E, Renzi C, Parisi A, Noya G, *et al*. Right hemicolectomy plus pancreaticoduodenectomy vs partial duodenectomy in treatment of locally advanced right colon cancer invading pancreas and/or only duodenum. *Surg Oncol* [Internet]. 2014;23(2):92-8. DOI:10.1016/j.sur-onc.2014.03.003
5. Saiura A, Yamamoto J, Ueno M, Koga R, Seki M, Kokudo N. Long-term survival in patients with locally advanced colon cancer after en bloc pancreaticoduodenectomy and colectomy. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2008;51(10):1548-51. DOI:10.1007/s10350-008-9318-0
6. Marsman EM, de Rooij T, Van Eijck CH, Boerma D, Bonsing BA, Van Dam RM, *et al*. Pancreatoduodenectomy with colon resection for cancer: A nationwide retrospective analysis. *Surgery* [Internet]. 2016;160(1):145-52. DOI:10.1016/j.surg.2016.02.022
7. Koea JB, Conlon K, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM. Pancreatic or duodenal resection or both for advanced carcinoma of the right colon: is it justified? *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2000;43(4):460-5. DOI:10.1007/BF02237187

Abordaje integral de la colecistitis enfisematosa: una serie de casos

Alejandro García Hevia  · César Maragno  · José Brizuela  · Pablo Fernández  · Virginia Canga  · Jorge Obeid 

Servicio de Cirugía General Sanatorio Diagnóstico.
Santa Fe, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):175-180

Recibido: 03/04/2023 / Aceptado: 11/06/2023 / Publicado online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.314>

Resumen

Introducción. La colecistitis enfisematosa es una forma de presentación infrecuente de la colecistitis aguda. **Serie de casos.** Presentamos cuatro pacientes entre 55 y 79 años (tres hombres y una mujer). Uno de ellos no tenía antecedentes patológicos, mientras que los otros eran diabéticos. A todos se les realizó una tomografía computada. Dos pacientes fueron sometidos a una colecistectomía videolaparoscópica y tuvieron una buena evolución. A los otros dos se les realizó una colecistostomía percutánea. **Discusión.** La colecistitis enfisematosa es la presencia de gas en la luz o en la pared de la vesícula biliar. La tasa de morbilidad es del 50%. Los pacientes suelen padecer diabetes, pero puede presentarse en pacientes más jóvenes sin factores de riesgo. La tomografía computada es el método de elección para el diagnóstico. El tratamiento definitivo es la colecistectomía videolaparoscópica, aunque la colecistostomía percutánea es otra opción válida. **Conclusiones.** La colecistectomía videolaparoscópica se considera un enfoque eficaz y seguro para el tratamiento de la colecistitis enfisematosa.

Palabras claves. Colecistitis enfisematosa, colecistectomía laparoscópica, colecistostomía percutánea, tomografía computada.

Comprehensive Approach to Emphysematous Cholecystitis: A Case Series

Summary

Introduction. Emphysematous cholecystitis is a rare form of acute cholecystitis. **Case series.** We present four patients aged 55 and 79 years old (three men and one woman). One of the patients had no pathological history, while the others were diabetic. All of them underwent a computed tomography scan. Two patients underwent videolaparoscopic cholecystectomy with good evolution, while the other two underwent percutaneous cholecystostomy. **Discussion.** Emphysematous cholecystitis is the presence of gas in the lumen or wall of the gallbladder. The morbidity rate is 50%. Patients usually suffer from diabetes, but it may occur in younger patients without risk factors. Computed tomography is the method of choice for diagnosis. The definitive treatment is videolaparoscopic cholecystectomy, although the percutaneous cholecystostomy is another valid option. **Conclusions.** Videolaparoscopic cholecystectomy is considered an effective and safe approach for the treatment of emphysematous cholecystitis.

Keywords. Emphysematous cholecystitis, videolaparoscopic cholecystectomy, percutaneous cholecystostomy, computed tomography.

Abreviaturas

CE: Colecistitis enfisematosa.

CP: Colecistostomía percutánea.

CL: Colecistectomía videolaparoscópica.

Correspondencia: Alejandro García Hevia
Correo electrónico: alejandrogarciahevia@gmail.com

Introducción

La colecistitis enfisematosa (CE) es una forma de presentación infrecuente de la colecistitis aguda. Se la asocia con una alta tasa de mortalidad en comparación con la colecistitis aguda no complicada debido a su alta prevalencia de complicaciones (gangrena, perforación de la vesícula biliar, absceso pericolecístico, peritonitis biliar, entre otras) sumado a la complejidad de las condiciones que padecen los pacientes. Se diagnostica tras visualizar en las imágenes aire en la pared o en la luz de la vesícula biliar. Requiere manejo quirúrgico urgente y el pronóstico depende del tratamiento oportuno y adecuado.¹⁻³

Presentamos cuatro casos recientes y documentados de CE en pacientes que ingresaron en nuestra institución. Asimismo presentamos las imágenes características de la enfermedad y su resolución.

Serie de casos

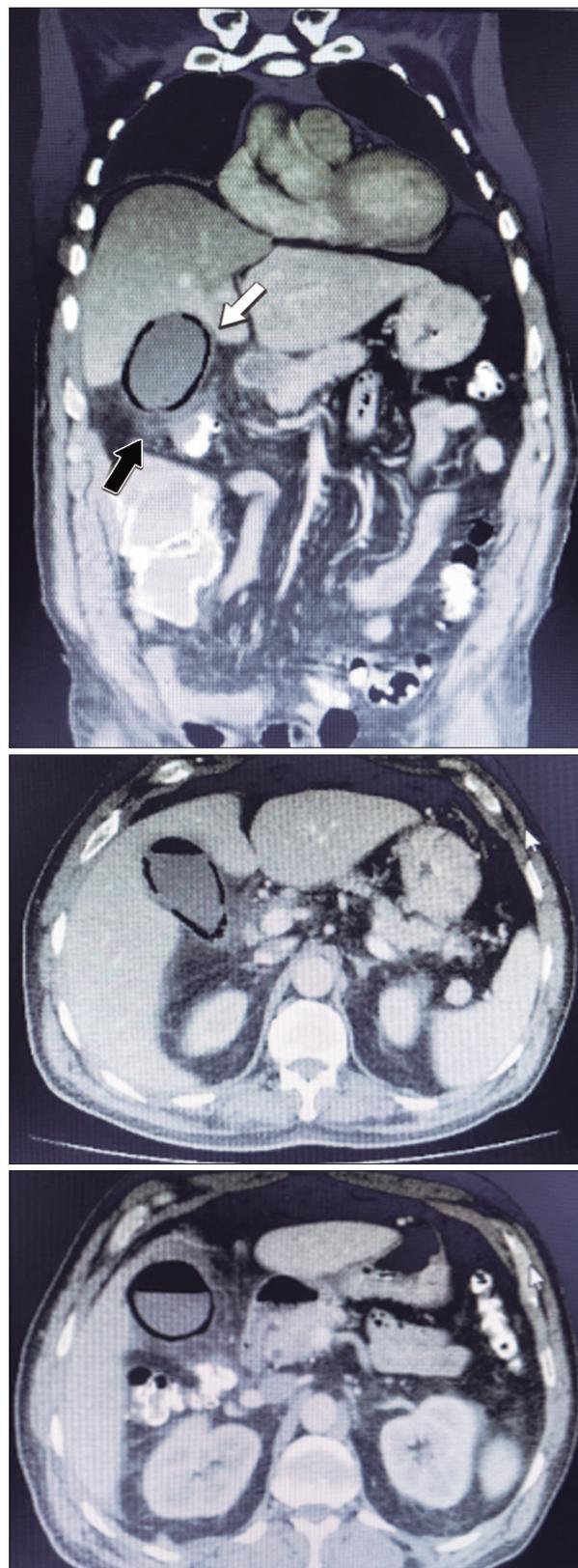
Caso 1

Hombre de 55 años, sin antecedentes de clínicos de relevancia, que ingresó con dolor abdominal con tres días de evolución localizado en hipocondrio derecho. Al momento del ingreso el paciente se presentaba estable, con dolor en la palpación en la parte superior del abdomen y sin irritación peritoneal. En el hemograma se detectó leucocitosis con neutrofilia; los análisis no mostraron otras alteraciones. Presentó una radiografía simple de abdomen dentro de parámetros normales. Se realizó una ecografía abdominal que mostró vesícula distendida, de paredes regulares y de 3,8mm; en bacinete presentó cálculo de 13mm, barro biliar y microlitiasis. Dentro de la vesícula se observó una banda de gas compatible con CE; vía biliar no dilatada. (Figura 1) Se complementó con una TC de abdomen y se confirmó el diagnóstico de CE sin neumoperitoneo. (Figura 2)

Figura 1. Ecografía abdominal. Banda hiperecogénica (flecha blanca) atribuible a gas en el interior de la vesícula biliar



Figura 2. TC de abdomen con contraste endovenoso. Presencia de burbujas aéreas en la pared vesicular (flecha blanca) asociada a densificación de los planos grasos adyacentes (flecha negra)



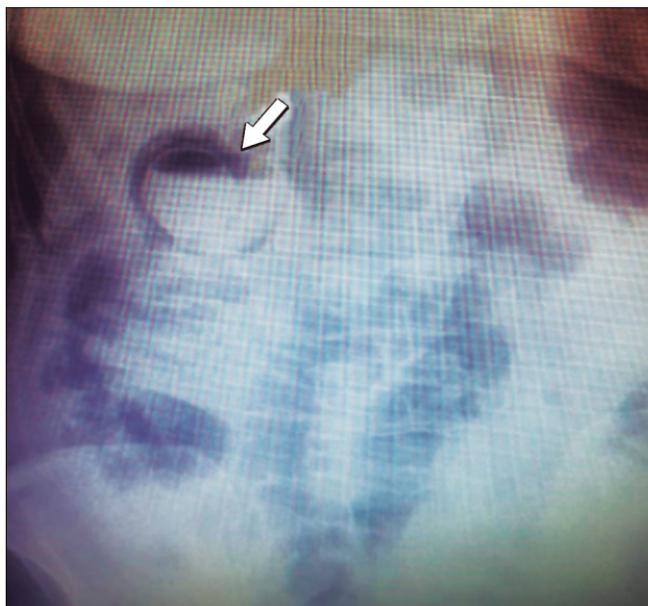
Se inició el tratamiento con antibióticos (ciprofloxacina y metronidazol). Posteriormente, se practicó una colecistectomía videolaparoscópica (CL) en la cual se evidenció necrosis en la pared vesicular. La cirugía fue difícil. Se realizó una punción en la vesícula más una toma de cultivo (*Clostridium perfringens*). Se pudieron identificar los elementos del triángulo de Calot, ligándose el conducto cístico y la arteria cística. La evolución posterior fue favorable y el paciente fue dado de alta a los 3 días de la cirugía.

Caso 2

Mujer de 79 años, con antecedente de hipertensión arterial y diabetes de larga data, derivada desde el norte de la provincia por cuadro de dolor en hemiabdomen derecho con 9 días de evolución, ictericia y fiebre. En el examen físico la paciente se encontraba en mal estado general, con taquicardia e hipotensión con respuesta parcial a la fluidoterapia, presentaba dolor en la palpación (principalmente en el hipocondrio derecho) y puño percusión renal derecha positiva, sin irritación peritoneal. Los análisis mostraron leucocitosis con neutrofilia más falla renal con una acidosis mixta. La paciente ingresó en la unidad de terapia intensiva (UTI).

Como primer estudio se realizó una radiografía directa de abdomen. (Figura 3) Se solicitó una ecografía abdominal y una TC de abdomen de urgencia donde se informó la presencia de aire en la pared e interior de la vesícula.

Figura 3. Radiografía directa de abdomen. Se observa imagen radiolúcida (flecha blanca) en el hipocondrio derecho en topografía de la vesícula biliar relacionada, posiblemente, con enfisema parietal de dicho órgano, asociado a nivel hidroaéreo. Podría tratarse de un cuadro de CE



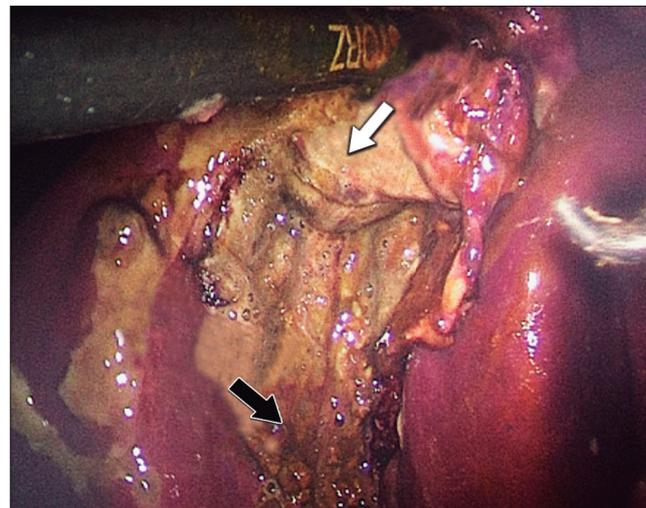
Se inició tratamiento antibiótico intravenoso. La paciente presentó edema pulmonar y falla respiratoria hipoxémica por lo que requirió soporte respiratorio y hemodinámico. Debido al mal estado de la paciente se realizó una colecistostomía percutánea en la UTI. Tras la intervención mejoraron los parámetros en los análisis. En el cultivo que se obtuvo durante la colecistostomía se observó el desarrollo de *Clostridium perfringens* sensible a los antibióticos utilizados. Finalmente, y después de 5 días de internación, la paciente falleció por falla multiorgánica debido a las muchas comorbilidades que padecía; el fallecimiento no tuvo relación con la colecistostomía.

Caso 3

Hombre de 64 años, con antecedentes de diabetes mellitus y ex etilista, consultó por dolor abdominal de 3 días de evolución localizado en hipocondrio derecho irradiado al dorso. Durante el examen físico la temperatura era de 38,9°C, estable hemodinámicamente. El abdomen estaba distendido, doloroso en la palpación del hipocondrio derecho, sin signos de irritación peritoneal. En la TAC de abdomen se destacó la presencia de aire en la pared de la vesícula.

Se inició tratamiento con antibiótico de amplio espectro y se practicó una CL. Se encontraron colecistitis aguda con necrosis de la pared y dos cálculos enclavados en el bacinete vesicular. (Figura 4) Para facilitar la resección, inicialmente se punzó la vesícula biliar con una aguja percutánea para extraer bilis; el material obtenido fue enviado para cultivo, en el que posteriormente se detectó la presencia de *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*. Luego de 48 horas en la UTI el paciente fue trasladado a sala común y dado de alta.

Figura 4. CL. Focos de gangrena en fondo y cuerpo de la pared vesicular (flecha blanca). Gangrena total en la pared vesicular a nivel de su meso (flecha negra)

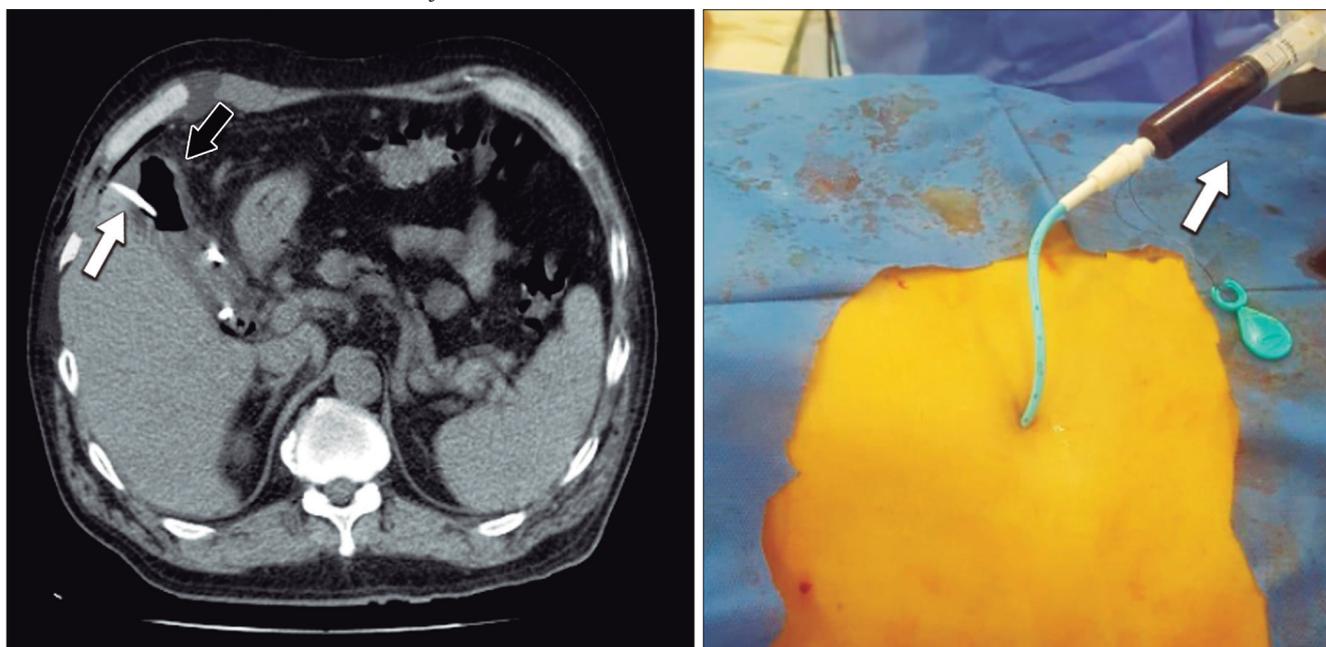


Caso 4

Hombre de 66 años, con antecedentes de tabaquismo, etilismo, diabetes *mellitus* tipo II, linfoma de Hodgkin diagnosticado hace 4 meses. El paciente estaba en el 12º día posterior a la quimioterapia. Fue derivado a nuestro centro por un dolor en hipocondrio derecho que irradia al dorso, fiebre y vómitos de 2 días de evolución. Durante el examen físico se encontraba en buen estado general y con signo de Murphy +. En los análisis se evidenció pancitopenia. La ecografía mostró la vesícula con engrosamiento mural y pequeña banda líquida circundante, y en su interior múltiples

imágenes ecorrefringentes con sombra acústica posterior (litiasis) y otras sin sombra acústica posterior sugestivas de burbujas aéreas. Se decidió comenzar con piperacilina tazobactam como antibioticoterapia y realizar una TC, la cual informó vesícula con abundante contenido aéreo en su interior y paredes irregulares de aspecto enfisematoso; aerobilia y presencia de aire libre en espacio subperitoneal del hilio hepático. Realizamos una CP guiada por tomografía (Figura 5) con toma de cultivo. Al séptimo día posterior a la colecistostomía el paciente fue dado de alta sanatorial. Lo demás se realizó por ambulatorio.

Figura 5. Colecistostomía percutánea transhepática guiada por TC. Imagen de la izquierda: se observa catéter en el interior de la vesícula biliar (flecha blanca). Presencia de aire en la luz de la vesícula (flecha negra). Imagen de la derecha: catéter de 10 Fr. Se observa débito bilioso turbio (flecha blanca)

**Discusión**

La CE, también conocida como colecistitis aguda gaseosa, neumocolecistitis o gangrena gaseosa de la vesícula biliar, es la presencia de gas en la luz de la vesícula biliar, en la pared o en el líquido pericolecístico. En 1896, Welch y Flexner informaron por primera vez los hallazgos patológicos de la colecistitis enfisematosa. Más tarde, en 1901, Stolz describió la presencia de gas en el interior de la vesícula biliar en tres autopsias. En 1931, Hegner describió los hallazgos radiológicos característicos de esta entidad.^{1, 4-5, 7}

Esta patología es una variante infrecuente pero potencialmente mortal de la colecistitis aguda. García y col. revisaron 20 casos de CE e informaron que la tasa de mor-

talidad era tan alta como el 25% y la tasa de morbilidad del 50% debido al aumento en la incidencia de gangrena y, por consiguiente, de perforación de la vesícula.^{1-2, 4}

Se presenta, generalmente, en pacientes entre los 50 y los 70 años, con una relación hombre-mujer de 7:1.^{5,8} Alrededor del 50% de los pacientes padecen diabetes *mellitus* o presentan algún tipo de enfermedad aterosclerótica periférica subyacente. El aumento en la frecuencia y la gravedad de la infección está directamente relacionado con el estado metabólico. La mayor propensión a la infección en los pacientes diabéticos mal controlados es atribuible a la presencia de hiperglucemia y acidosis, que resultan en la reducción de la movilidad de los fagocitos en las áreas de infección y, también, de la actividad

antimicrobiana. Además, se han postulado alteraciones del sistema inmunitario, entre ellas, reducción de la población total de linfocitos T y concentraciones más bajas de inmunoglobulinas. Los estudios patológicos de la vesícula biliar en casos de colecistitis enfisematosa han informado alta incidencia de endarteritis obliterante y oclusión de la arteria cística, lo que lleva a un ambiente isquémico en donde los microorganismos productores de gas se reproducen; esto resulta en el ingreso de gas a la pared de la vesícula biliar. Esta teoría se apoya en los casos reportados después de reanimación cardiopulmonar con hipoperfusión sistémica y "embolización" arterial transhepática. Además, la distensión de la pared de la vesícula genera una fuga de gas a través de la mucosa intacta con propagación hacia las capas perimusculares, por debajo de la serosa. Incluso se puede propagar a la cavidad peritoneal y ser una causa rara de neumoperitoneo. Sin embargo, no siempre estos factores de riesgo se encuentran presentes y tal como describen Ming-Yu Chen y col. pueden presentarse en pacientes más jóvenes sin factores de riesgo, como ocurrió en el paciente del primer caso.^{5-6,9}

Los microorganismos productores de gas generalmente aislados en cultivos son *Clostridium spp.*, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, los cuales se presentan en el 95 % de los casos.⁶⁻⁷ En nuestra casuística se obtuvieron 4 muestras para cultivos. Los resultados estuvieron en concordancia con la literatura médica, a excepción del último caso donde no hubo desarrollo microbiano.

A pesar de la elevada mortalidad asociada a la gangrena y la perforación de la vesícula biliar, los pacientes con CE no presentan signos clínicos característicos de sepsis. Los síntomas de presentación suelen ser inespecíficos e inicialmente indistinguibles de los de la colecistitis aguda no complicada. Los síntomas más comunes son dolor en el hipocondrio derecho, fiebre, náuseas y vómitos. Los signos de irritación peritoneal pueden estar presentes o no, y en casi la mitad de los pacientes se puede palpar una masa en el cuadrante superior derecho del abdomen. Las personas con neuropatía diabética pueden no experimentar el típico dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. La presencia de ictericia hace que el diagnóstico diferencial con la colangitis supurativa obstructiva aguda sea difícil.^{1, 5-6}

Es importante mencionar que los cuatro pacientes cumplían con los criterios diagnósticos establecidos en los criterios de Tokio 2018.¹¹ Entre los estudios por imágenes, la TC de abdomen es el método de elección para el diagnóstico, ya que es el más sensible y específico para la identificación de aire en la luz de la vesícula o en su pared.^{9,11} Este estudio fue útil para la identificación de aire

en los cuatro pacientes presentados y se indicó ya sea para diferenciarla de otras patologías o para confirmar el diagnóstico sospechado en los estudios previos. Es importante mencionar que, en más de un tercio de los pacientes con sospecha clínica de colecistitis, se diagnostica una etiología diferente que incluye neumonía del lóbulo inferior derecho, pancreatitis, pielonefritis, uropatía obstructiva o hepatitis. Por lo tanto, casi todos los pacientes con una supuesta colecistitis requieren diagnóstico por imágenes (US o TC).¹²

La CE se puede clasificar en tres etapas según la distribución del aire observada en la TC, la cual se correlaciona con la gravedad del proceso inflamatorio y demuestra su progresión de la siguiente manera: 1) aire en la luz de la vesícula biliar, 2) aire en la pared de la vesícula biliar y 3) aire en el tejido perivesicular que implica perforación y fenómeno inflamatorio e infeccioso generalizado en el peritoneo.^{3,5}

Según esta clasificación, los dos primeros casos y el cuarto se encontraban en la etapa 2, mientras que el tercero, en la etapa 1.

El tratamiento de los pacientes con CE debe ser el inicio inmediato del antibiótico y el abordaje quirúrgico. Está indicada la colecistectomía como tratamiento definitivo, aunque la colecistostomía percutánea para pacientes en estado crítico es otra opción válida. Bouras y col. informaron que actualmente el abordaje laparoscópico para CE puede considerarse un procedimiento seguro.^{3,5,10} En función de la estratificación propuesta por los criterios de Tokio 2018, los casos 1 y 3 fueron una colecistitis grado 2 (moderada), mientras que el caso 2 y 4 corresponderían a un grado 3 (severa). En sintonía con lo mencionado anteriormente, los criterios de Tokio 2018 proponen que los pacientes de los casos 1 y 3 sean sometidos a una CL, mientras que en los casos 2 y 4, tal y como lo realizamos, se recomienda un drenaje de la vesícula biliar (colecistostomía) para controlar la inflamación de la vesícula a la espera de poder mejorar las disfunciones que presentaba la paciente.^{11,13-14}

Una de las fortalezas de este trabajo radica en aportar un estudio a la casuística mundial, ya que en nuestro medio existen escasos reportes sobre esta patología.

Conclusión

La CE es una variante inusual de la infección aguda de la pared de la vesícula biliar causada por organismos formadores de gases. Si bien se presenta con mayor frecuencia en hombres con antecedentes de diabetes *mellitus*, existen casos donde no se encuentran factores de riesgo típicos de la enfermedad por lo que, sumado a que puede presentar síntomas indistinguibles de los de

una colecistitis aguda no complicada, su diagnóstico requiere de una alta sospecha clínica para brindar un tratamiento oportuno.

La TC, que constata la presencia de gas en la pared o el interior de la vesícula biliar, es el método complementario más importante y preciso para el diagnóstico. La combinación de colecistectomía laparoscópica y antibióticos se considera un enfoque eficaz y seguro para el tratamiento de la CE. En pacientes inestables la colecistostomía percutánea es una alternativa válida para el tratamiento.

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.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2023 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 Hevia A, Maragno C, Brizuela J y col. Abordaje integral de la colecistitis enfisematosa: una serie de casos. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2023; 53(2):175-180. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.314>

Referencias

- Hideki Katagiri, Yasuo Yoshinaga, Yukihiro Kanda and Ken Mizokami. Emphysematous cholecystitis successfully treated by laparoscopic Surgery. *JSCR* 2014; DOI:10.1093/jscr/rju027
- García-Sancho Tellez L, Rodríguez-Montes JA, Fernández de Lis S, *et al.* Acute emphysematous cholecystitis. Report of twenty cases. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2144-8.
- Bouras G, Lunca S, Vix M, Marescaux J. A case of emphysematous cholecystitis managed by laparoscopic surgery. *JLS* 2005;9:478-80.
- Carrascosa MF, Salcines-Caviedes JR. Emphysematous cholecystitis. *CMAJ* 2012;184:E81.
- Fernando Escobar, Neil Valentín Vega, Eduart Iván Valbuena. Colecistitis enfisematosa, revisión bibliográfica y presentación de tres casos. *Rev Colomb Cir.* 2015;30:106-11.
- Ming-Yu Chen, MD, Chen Lu, MD, Yi-fan Wang, MD, Xiu-Jun Cai, MD, PhD. Emphysematous cholecystitis in a young male without predisposing factors. *Chen et al. Medicine* (2016) 95:44.
- Delgado-Plasencia L, González-García I, Rodríguez-González D, Torres-Monzón AE. Pneumomediastinum as a complication of emphysematous cholecystitis: Case report. *BMC Gastroen-terol.* 2010;10:99.
- Domínguez L, Herrera W, Rivera A, Bermúdez C. Colecistectomía de urgencia por laparoscopia por colecistitis aguda en adultos mayores. *Rev Colomb Cir.* 2011;26:93-100.
- Madrián GM, Fragueta MJ, Acea NB, Taboada FL, Blanco FMN, Fernández BC, *et al.* Emphysematous cholecystitis. Diagnosis, clinical course, and treatment. *Rev Esp Enferm Dig.* 1999;91:853-6
- Sunnapwar A, Raut AA, Nagar AM, Katre R. Emphysematous cholecystitis: Imaging findings in the nine patients. *Indian J Radiol Imaging.* 2011;21:142-6.
- Peñalver A, Terrer E, Fernández F, Martínez P. Emphysematous cholecystitis. *Cir Esp.* 2013;91:e29.
- Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ and *et.* Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):41-54. DOI: 10.1002/jhbp.515. Epub 2018 Jan 9.
- Kiran maddu1 Sonia Phadke1 Carrie Hoff1. Complications of cholecystitis: a comprehensive contemporary imaging review. *American Society of Emergency Radiology* 2021 [online]. 20/03/2023 DOI: 10.1007/s10140-021-01944-z
- Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I and *et.* Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):55-72. DOI: 10.1002/jhbp.516. Epub 2017 Dec 20.
- Abdelsaid K, Hassan M, Jayasankar B, *et al.* (February 02, 2023) Percutaneous Cholecystostomy in Severe Acute Cholecystitis: An Observational Study From a Single Institute. *Cureus* 15(2): e34539. DOI 10.7759/cureus.34539

Colestasis intrahepática e hiperbilirrubinemia inducida por hipertiroidismo: Serie de casos

Juan Pablo Sánchez Garcés¹  · María Clara Ospino Guerra²  · Jarny José Morales Marengo³  · Mario Joaquín Moscote Granadillo⁴  · Raquel Amira Cano Peñaloza⁵  · Carlos Mario Moscote Terán⁶ 

¹ Residente Especialización en Medicina Interna, Grupo de Investigación CIFACS, Universidad Libre Seccional Barranquilla, Colombia. Especialista Gerencia de la Salud, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Colombia. Barranquilla, Colombia.

² Residente Especialización en Medicina Interna, Grupo de Investigación CIFACS, Universidad Libre Seccional Barranquilla, Colombia. Especialista en Gerencia de servicios de salud, Universidad Libre seccional Barranquilla. Barranquilla, Colombia.

³ Médico, Salud Sura Industriales, Medellín, Colombia. Máster en Drogodependencias, Universidad CES, Medellín-Colombia. Especialista en Epidemiología, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

⁴ Médico internista gastroenterólogo, Organización Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia.

⁵ Médica internista endocrinóloga, Organización Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia.

⁶ Médico, Organización Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):181-187

Recibido: 19/01/2023 / Aceptado: 10/06/2023 / Publicado online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.294>

Resumen

El hipertiroidismo es un trastorno caracterizado por el exceso de producción endógena de hormonas tiroideas. Es frecuente encontrar alteraciones de la bioquímica hepática relacionadas con este diagnóstico. Dentro de las alteraciones descritas se encuentran la elevación de la fosfatasa alcalina, la elevación de las aminotransferasas y, en menor medida, la hiperbilirrubinemia, que suelen ser leves y asintomáticas. A continuación presentamos dos casos de hiperbilirrubinemia directa severa inducidas por hipertiroidismo, uno de ellos con colestasis intrahepática asociada. Ambas son formas de presentación raras pero bien conocidas de la enfermedad.

Palabras claves. Hipertiroidismo, colestasis intrahepática, ictericia, enfermedades de la tiroides, pruebas de función hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico, metimazol, yodo.

Intrahepatic Cholestasis and Hyperbilirubinemia Induced by Hyperthyroidism: A Case Series

Summary

Hyperthyroidism is a disorder characterized by excess endogenous production of thyroid hormones. It is common to find alterations in hepatic biochemistry related to this diagnosis. These include elevated alkaline phosphatase, elevated aminotransferases and, to a lesser extent, hyperbilirubinemia, usually mild and asymptomatic. Here we present two cases of severe direct hyperbilirubinemia induced by hyperthyroidism, one of them with associated intrahepatic cholestasis. These are rare but well-known forms of presentation of the disease.

Keywords. Hyperthyroidism, intrahepatic cholestasis, jaundice, thyroid diseases, liver function tests, non-alcoholic fatty liver disease, methimazole, iodine.

Abreviaturas

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

LSN: Límite superior de normalidad.

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

AKIN: Acute Kidney Injury Network.

Correspondencia: Juan Pablo Sánchez Garcés
Correo electrónico: sanchezgarcesjuanpablo@gmail.com

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

FA: Fosfatasa alcalina.

TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

CBP: Colangitis biliar primaria.

CEP: Colangitis esclerosante primaria.

HAI: Hepatitis autoinmune.

RUCAM: Roussel Uclaf Causality Assessment Method.

Introducción

El hipertiroidismo se reconoce por el exceso de hormona tiroidea endógena. Tiene una prevalencia global del 2% en mujeres y del 0,3% en hombres.¹ Esta condición causa frecuentemente alteraciones en la bioquímica hepática, compromiso que comenzó a estudiarse luego de uno de los primeros reportes publicados en 1874, donde se describió el caso de un paciente con bocio, exoftalmos, enfermedad cardíaca e ictericia cuya evolución fue fatal.² La prevalencia de la alteración de las pruebas bioquímicas hepáticas en pacientes con hipertiroidismo o tirotoxicosis se ha documentado entre el 15 y el 76% de los casos.³

A continuación se presentan 2 casos clínicos de hipertiroidismo asociado a hiperbilirrubinemia severa. El primer caso se trata de un paciente con hipertiroidismo primario no controlado y esteatohepatitis no alcohólica, en quien se documenta colestasis intrahepática e ictericia. El segundo caso se trata de una paciente con diagnóstico de hipertiroidismo primario y fibrilación auricular que, luego del manejo terapéutico con yodo radioactivo, desarrolla una tormenta tiroidea asociada e ictericia.

Caso clínico 1

Paciente de sexo masculino de 37 años de edad, con antecedentes de asma desde la infancia, obesidad grado 1, hipertensión arterial controlada e hipertiroidismo primario diagnosticado 18 meses antes de la hospitalización, tratado de forma irregular con metimazol 10 mg cada 8 horas y metoprolol 50 mg cada 12 horas. Consultó por un cuadro de 45 días de evolución, caracterizado por epigastralgia no relacionada con la ingesta de alimentos y asociada a ictericia generalizada, coluria, acolia y pérdida involuntaria de 15 kg en el último mes. Al examen físico sus signos vitales se encontraban normales, se destacaba la presencia de ictericia generalizada y bocio, sin otros datos remarcables. Los análisis de laboratorio iniciales (Tabla 1) resultaron compatibles con hipertiroidismo, hiperbilirrubinemia directa, elevación de la fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), además de ele-

vación de las aminotransferasas hasta 2.6 veces el límite superior de normalidad (LSN). El resto de los análisis de laboratorio fueron normales. Ante la sospecha de una causa obstructiva, se realizó de forma secuencial una ecografía de abdomen, una colangiografía y una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), sin encontrarse hallazgos de obstrucción en la vía biliar intra ni extrahepática. De forma conjunta con los servicios de cirugía general y cirugía hepatobiliar, se decidió realizar una ecografía endoscópica, en la que no se encontraron alteraciones en la vía biliar ni pancreática. Los análisis clínicos complementarios (Tabla 2) descartaron una patología infecciosa, autoinmune o neoplásica. La biopsia hepática reportó cambios compatibles con esteatohepatitis no alcohólica con colestasis extensa, negativa para infiltración neoplásica. Ante estos hallazgos, se sugirió realizar diagnóstico diferencial entre colestasis inducida por hipertiroidismo o por tiamidas. Se observó que, luego de incrementar la dosis de metimazol durante la hospitalización, tuvo lugar un descenso espontáneo de la bilirrubina, por lo que se mantuvo la dosis ajustada. La ecografía tiroidea informó sobre la presencia de bocio multinodular y la gammagrafía tiroidea con Tecnecio 99 mostró hipercaptación difusa en toda la glándula (Figura 1). El paciente tuvo una evolución clínica y bioquímica favorables, con descenso de la bilirrubina y de las hormonas tiroideas. Así se confirmó el diagnóstico de colestasis intrahepática inducida por hipertiroidismo, egresando de la internación con indicación de seguimiento ambulatorio.

Tabla 1. Exámenes bioquímicos al ingreso hospitalario

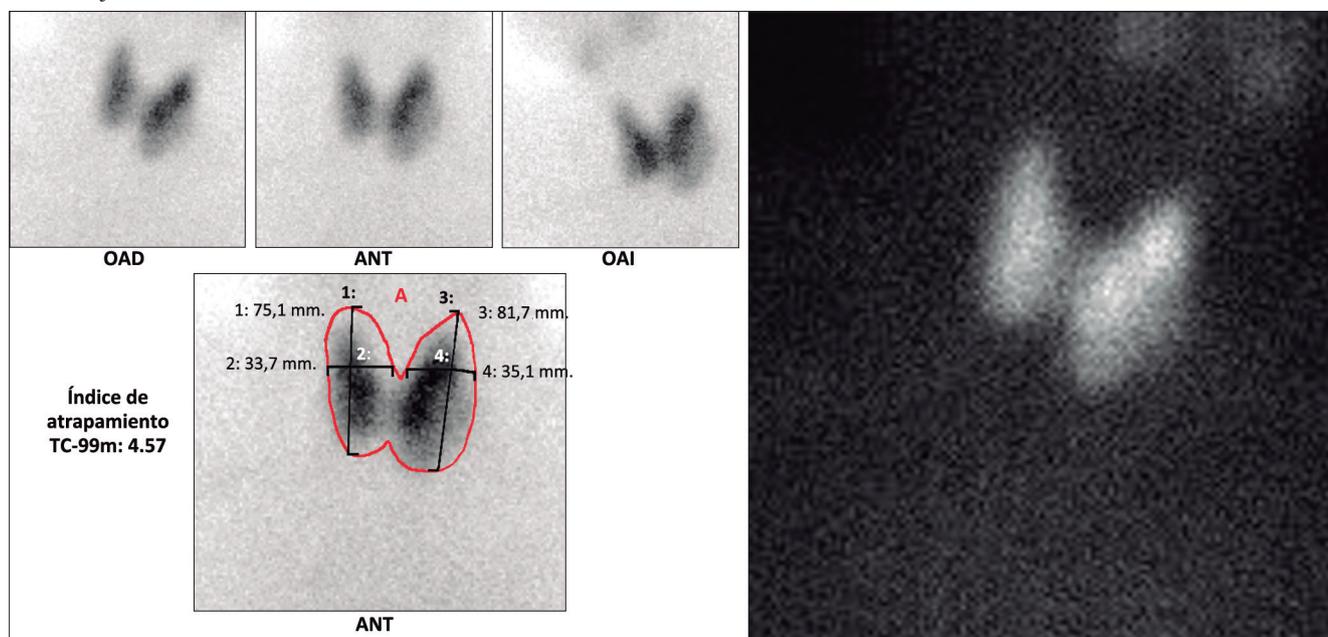
Paraclínico	Resultados al ingreso	Valor de referencia
Bilirrubina total	22.93 mg/dL	0 - 1.3 mg/dL
Bilirrubina directa	21.45 mg/dL	0 - 0.3 mg/dL
Aspartato aminotransferasa (AST)	67.3 U/L	0 - 25 U/L
Alanino aminotransferasa (ALT)	66.9 U/L	0 - 25 U/L
Fosfatasa Alcalina (FA)	259 UI/L	40 - 130 UI/L
Gammaglutamil transferasa (GGT)	73 U/L	8 - 61 U/L
Hormona estimulante del tiroides (TSH)	0.01 mUI/L	0.27 - 4.2 mUI/L
Tiroxina (T4) libre	6 ng/dL	0.93 - 1.7 ng/dL
Triyodotironina (T3) libre	6.0 ng/dL	2 - 4.4 ng/dL

Tabla 2. Paraclínicos complementarios

Paraclínicos	Resultados	Valor de referencia
Antígeno de superficie VHB	0.54	Negativo < 0.9
Anticuerpos contra VHC	0.04	Negativo < 0.9
IgM para VHA	No reactivo	No reactivo
Alfafetoproteína	0.5 ng/mL	0 - 5.8 ng/mL
Antígeno Carcinoembrionario	1.47 ng/mL	0 - 3 ng/mL
Antígeno carbohidratado 19-9	62 U/mL	0 - 34 U/mL
Anticuerpos antinucleares	Negativo	Negativo
Inmunoglobulina G	846 mg/dL	700 - 1600 mg/dL
Anticuerpos anti músculo liso	13.7 U	0 - 20 U
Anticuerpos anti LKM-1	0 U	0 - 7 U
Anticuerpos antimitocondriales	3.98 U	0 - 20 U
Anticuerpos antimicrosomales tiroideos	13.9 U/mL	0 - 34 U/mL
Anticuerpos anti receptor de TSH	1.4 UI/L	≤ 1.75 UI/L

VHB: Virus de la hepatitis B; VHA: Virus de la hepatitis A; VHC: Virus de la hepatitis C; CMV: Citomegalovirus; VEB: Virus de Epstein Barr; IgG: Inmunoglobulina G; IgM: Inmunoglobulina M; Anti LKM-1: Anticuerpos anti- antígenos microsomales de hígado y riñón 1.

Figura 1. Gammagrafía de tiroides marcada con Tecnecio 99 donde se evidencia glándula tiroidea con hipercaptación difusa del radiofármaco



Caso clínico 2

Paciente de sexo femenino de 37 años de edad con antecedente de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, diagnosticada hacía 5 años. Tratada inicialmente con metimazol, el cual fue suspendido por haberle provoca-

do agranulocitosis y hepatotoxicidad, que requirieron la hospitalización de la paciente. Por mal control del hipertiroidismo, se decidió iniciar tratamiento con yodo radioactivo 1 mes previo a la hospitalización. Fue admitida en el servicio de urgencias debido a un cuadro de 4 días de

evolución, caracterizado por la presencia de deposiciones diarreicas no sanguinolentas, no asociadas a fiebre ni dolor abdominal, con posterior tinte icterico generalizado y palpaciones irregulares. Al examen físico se destacaba el tinte icterico generalizado, exoftalmos simétrico, ruidos cardíacos taquicárdicos y edema simétrico, blando, no doloroso, grado I en los miembros inferiores. Los estudios iniciales (Tabla 3) resultaron compatibles con hipertiroidismo, colestasis (factor R 0.7) y lesión renal aguda AKIN III. Fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con diagnóstico de tormenta tiroidea (BURCHWARTOFSKY 55 PUNTOS) y síndrome icterico asociado. Ante la imposibilidad del uso de tiamidas se inició tratamiento con una solución saturada de yoduro de potasio al 5%, hidrocortisona, colestiramina y se cambió el betabloqueante a propranolol, sin alcanzar las metas esperadas de frecuencia cardíaca. En el ecocardiograma transesofágico se evidenció dilatación biventricular con fracción de eyección preservada y dilatación leve de la aurícula izquierda sin presencia de trombos intracavitarios. Se decidió adicionar digitálicos con buena evolución clínica y resolución de la lesión renal aguda. Debido a la hiperbilirrubinemia directa se realizó una ecografía de abdomen y una colangiografía sin ob-

servarse obstrucción en la vía biliar intra y extrahepática. Los análisis de laboratorio complementarios no evidenciaron una etiología infecciosa o inmunológica (Tabla 4).

Tabla 3. Paraclínicos de ingreso

Paraclínico	Resultados al ingreso	Valor de referencia
Bilirrubina total	33.73 mg/dL	0 - 1.3 mg/dL
Bilirrubina directa	27.29 mg/dL	0 - 0.3 mg/dL
Aspartato aminotransferasa (AST)	41.9 U/L	0 - 25 U/L
Alanino aminotransferasa (ALT)	20.9 U/L	0 - 25 U/L
Fosfatasa Alcalina	155 UI/L	40 - 130 UI/L
Gammaglutamil transferasa (GGT)	14 U/L	8 - 61 U/L
Hormona estimulante del tiroides (TSH)	0.01 mUI/L	0.27 - 4.2 mUI/L
Tiroxina (T4) libre	7.77 ng/dL	0.93 - 1.7 ng/dL
Triyodotironina (T3) libre	28.20 ng/dL	2 - 4.4 ng/dL
Creatinina	2.29 mg/dL	0.51 - 0.95 mg/dL

Tabla 4. Paraclínicos complementarios

Paraclínicos	Resultados	Valor de referencia
Antígeno de superficie VHB	0.54	Negativo < 0.9
Anticuerpos contra el core del VHB (IgM)	0.08	Negativo < 0.9
Anticuerpos contra VHC	0.05	Negativo < 0.9
IgM para VHA	0.29	Negativo < 0.9
VIH 1 y 2 anticuerpos	0.28	Negativo < 0.9
Treponema Pallidum (RPR)	Negativo	Negativo
Hemocultivos	Negativos a los 5 días de incubación	Negativo
CMV IgG	238.4 UI/mL	Menor de 0.5 UI/ml
CMV IgM	0.24 UI/mL	Menor de 0.7 UI/ml
VEB IgG	33.7	Negativo < 9
VEB IgM	2.41	Negativo < 9
Herpes simple IgG	21.9	Negativo < 9
Herpes simple IgM	2.9	Negativo < 9
Anticuerpos antinucleares	Negativo	Negativo
Ceruloplasmina	16.9 mg/dL	15 - 35 mg/dL
Inmunoglobulina G	1037 mg/dL	700 - 1600 mg/dL
Anticuerpos anti músculo liso	8.99 U	0 - 20 U
Anticuerpos antimitocondriales	1.93 U	0 - 20 U

VHB: Virus de la hepatitis B; VHA: Virus de la hepatitis A; VHC: Virus de la hepatitis C; CMV: Citomegalovirus; VEB: Virus de Epstein Barr; IgG: Inmunoglobulina G; IgM: Inmunoglobulina M; RPR: reagina plasmática rápida.

A pesar de la resolución de la tormenta tiroidea, persistió la hiperbilirrubinemia severa, a expensas de la bilirrubina directa. Se observó un descenso espontáneo de la bilirrubina en la segunda semana de la hospitalización.

Discusión

Las alteraciones de la bioquímica hepática secundaria al hipertiroidismo o la tirotoxicosis son usualmente leves y asintomáticas⁴ y clínicamente significativas en muy pocas ocasiones, como ocurrió en los 2 casos clínicos presentados. La frecuencia de las alteraciones que se pueden evidenciar son: elevación de ALT 33%, AST 23%, FA 44%, bilirrubina total 12% y GGT 24%.⁴ Como puede verse, el parámetro más frecuentemente alterado es la FA, pero siempre debe tenerse en cuenta que su origen más frecuente en estos casos no es el hígado o la vía biliar, sino el hueso, por aumento de la actividad osteoblástica.^{4,5} Esto es particularmente importante porque la FA es el parámetro principal para definir un patrón colestásico en casos de alteración de la bioquímica hepática, de allí la importancia de solicitar concomitantemente los niveles de GGT, que en caso de encontrarse elevados confirman el origen hepático de la FA. En síntesis, el patrón bioquímico más frecuentemente encontrado es una elevación de la FA con niveles normales de GGT.

En el primer caso presentado hallamos un patrón de alteración que difiere del más frecuentemente reportado en la literatura. Se encontró una elevación de la FA de aproximadamente 2 veces por encima del LSN, acompañada con una elevación concomitante de la GGT. En ese caso el patrón podría interpretarse como una colestasis intrahepática, sobre todo si se tiene en cuenta la elevación marcada de la bilirrubina a expensas de la fracción directa, pero sin olvidar que la esteatosis hepática también puede elevar la GGT,¹ otro diagnóstico con el cual cursaba el paciente. En el segundo caso, el patrón de alteración coincide con el más frecuentemente reportado en la literatura, con niveles elevados de FA y niveles normales de GGT, pero con niveles francamente elevados de bilirrubina directa, en cuyo caso se podría interpretar como hiperbilirrubinemia directa aislada, sobre todo si se tiene en cuenta que muy probablemente la elevación de la FA no tiene un origen hepatobiliar.¹

Ambos casos tienen en común que la alteración bioquímica hepática más importante es la elevación de la bilirrubina a expensas de la fracción directa, uno de los hallazgos menos frecuentes cuando se habla de compromiso hepático por hipertiroidismo, y que fue más significativo en el segundo caso, a pesar de no tener colestasis. Con respecto al comportamiento de las transaminasas, se ha

descrito una elevación entre 2 y 5 veces del LSN, sin un patrón característico.⁶

Varios de los hallazgos encontrados en estos dos pacientes tienen correlación con la evidencia disponible en la literatura en casos de similares características. Se ha encontrado, por ejemplo, que hay factores predisponentes para tener compromiso hepático por hipertiroidismo, como la edad (alrededor de los 45 años) y la elevación de los niveles de Triyodotironina (T3) libre.⁷ En algunos casos se reportan niveles de TSH < 0.02.⁸ Es de resaltar que el sexo no parece predisponer a esta complicación. Varios de los casos de compromiso hepático pueden presentarse también en contexto de una tormenta tiroidea, por lo cual es un diagnóstico que debe pensarse siempre.⁹

Con respecto a la hiperbilirrubinemia, cuando ésta es inexplicable o existe alteración de las enzimas hepáticas, se justifica un alto índice de sospecha de hipertiroidismo como factor causal. La falla cardíaca por hipertiroidismo y el compromiso hepático secundario también deben ser parte del diagnóstico diferencial, como en el segundo caso presentado. Esto es particularmente importante cuando el paciente presenta fibrilación auricular, patrón de lesión hepatocelular, ascitis o edema marcado en miembros inferiores.⁹

Una de las maneras de apoyar el diagnóstico de alteración de la bioquímica hepática causada por hipertiroidismo, cualquiera que sea su patrón, es la mejoría de estas alteraciones luego del control del hipertiroidismo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la mejoría o la normalización de las pruebas puede ser lenta y paulatina, pudiendo demorarse incluso algunos meses.⁶

Con respecto a la biopsia practicada en el primer caso, es de aclarar que solo es necesaria en aquellos casos en los que se encuentre un compromiso hepatobiliar no explicado, cuando existan dudas sobre la etiología, el paciente no mejore luego del tratamiento del trastorno tiroideo o cuando sea necesario descartar con algún grado de certeza otros diagnósticos diferenciales. En este caso permitió confirmar el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica con una colestasis canaliculada asociada, poco frecuente en esta entidad, que se atribuyó al hipertiroidismo. En las descripciones de las biopsias hepáticas en el contexto de pacientes con hipertiroidismo, se han evidenciado cambios inespecíficos como colestasis intrahepática de leve a moderada, inflamación lobulillar de origen eosinofílico, necrosis centrolobular, disminución del número de ribosomas y de la densidad mitocondrial, además de hiperplasia de células de Kupffer; sin correlación entre la gravedad del daño histológico y las pruebas de función tiroidea.⁵ Los hallazgos de la biopsia, así como la presencia de una marcada elevación

de la bilirrubina directa sin aumentos concomitantes de FA y GGT, pueden sugerir una colestasis canalicular, en este caso por hipertiroidismo.¹ Este patrón bioquímico probablemente sea secundario a una disfunción en el sistema canalicular de salida de sales biliares, bilirrubina y aniones orgánicos, que también puede estar asociado a fármacos.¹⁰

Teniendo en cuenta que, como se ha dicho previamente, el compromiso hepático suele ser leve y asintomático en los casos de hipertiroidismo, siempre deben descartarse otras causas. En los casos de colestasis e hiperbilirrubinemia, se debe realizar una búsqueda acuciosa de obstrucciones mecánicas de la vía biliar; no perder de vista los trastornos hepatobiliares autoinmunes que pueden acompañar el hipertiroidismo primario hasta en el 10% de los casos,⁴ haciendo necesario descartar enfermedades autoinmunes como la CBP, CEP y la HA, sin olvidar la posibilidad de una causa infecciosa.¹¹

Resulta importante una mención especial sobre el daño hepático inducido por medicamentos (DILI, del inglés drug-induced liver injury), uno de los principales diagnósticos diferenciales en ambos casos. Para el primer caso la etiología probable fue el metimazol y en el segundo el yodo radioactivo. El daño hepático inducido por los antihipertiroides es poco frecuente, se reporta una prevalencia de 0.1% para el propiltiouracilo y de 0.2% para el metimazol.⁸ Sin embargo, se han reportado casos de falla hepática con requerimiento de trasplante con el uso de propiltiouracilo, además de compromiso de tipo hepatocelular; mientras que en el caso del metimazol, ese compromiso en algunas ocasiones ha sido principalmente un patrón colestásico.⁵ En algunos casos el yodo radioactivo se ha relacionado con toxicidad hepática. En una serie de casos, se produjo disfunción hepática después del tratamiento con yodo radioactivo para la enfermedad de Graves. Es importante considerar que este efecto adverso se originó en presencia de tirotoxicosis, frecuente en el período inmediatamente posterior a la terapia con yodo, especialmente si el paciente no recibió tratamiento previo con antihipertiroides, como en el segundo caso presentado.¹

Es importante destacar que hasta el momento no existen diferencias significativas que permitan atribuir con certeza las alteraciones hepáticas al hipertiroidismo en sí mismo o a los fármacos utilizados para su manejo. Esta dificultad se profundiza al tener en cuenta que algunas escalas como el RUCAM, que se utiliza para evaluar la hepatotoxicidad inducida por drogas, se valen del uso de la FA de origen hepático y, como se señaló anteriormente, en los casos de hipertiroidismo es más frecuente la elevación de la FA de origen óseo.⁸ En este sentido, se reco-

mienda solicitar pruebas bioquímicas hepáticas antes del inicio de cualquier medicamento, para mejorar la precisión diagnóstica en estos casos. Es conveniente sospechar el origen farmacológico cuando, a pesar del control del hipertiroidismo, persiste la alteración de la bioquímica hepática y sobre todo cuando existe una alteración moderada a severa de las transaminasas.

En este caso ambos pacientes mejoraron con el control del hipertiroidismo, en el primer paciente luego del uso de metimazol y en el segundo con el manejo terapéutico con yodo radioactivo.

Dentro de las probables limitaciones en el diagnóstico de los casos presentados estuvo no descartar la infección por VIH en el primer paciente, situación poco probable considerando el no reporte de conductas sexuales de riesgo y la mejoría clínica luego del control del hipertiroidismo. En el segundo paciente la probable limitación fue no descartar con mayor certeza el diagnóstico de falla cardíaca, que pudiera explicar la marcada elevación de la bilirrubina directa según lo reportado en la literatura.⁶ Sin embargo, se evidenció mejoría clínica luego del manejo instaurado de la tirotoxicosis y no se encontraron otros datos que sugirieran ese diagnóstico, como hepatomegalia o ascitis.

Hacia el futuro la investigación en este campo debería enfocarse en revelar la fisiopatología de cada uno de los patrones de compromiso hepático en el hipertiroidismo; escenario frente al cual ya se ha ido avanzando, describiéndose la toxicidad directa de las hormonas tiroideas, la enfermedad hepática previa, la degeneración de células hepáticas, el daño autoinmune, la toxicidad por medicamentos o la hepatopatía congestiva y necrosis, entre otros.^{4-5, 12}

Otro escenario planteado para la investigación es la definición del tratamiento de elección y el momento del inicio del tratamiento en los casos de compromiso hepático por hipertiroidismo, particularmente cuando exista el riesgo de compromiso secundario al uso de medicamentos como metimazol o propiltiouracilo.¹¹⁻¹³

Conclusión

Si bien el hipertiroidismo o la tirotoxicosis pueden causar alteraciones bioquímicas hepáticas, en la mayor parte de los casos el compromiso hepático es leve y asintomático. En los casos en los que el compromiso clínico sea evidente, siempre deben descartarse otras causas más frecuentes de esta alteración, como las patologías obstructivas de la vía biliar de origen mecánico, o aquellas que obedecen a procesos infecciosos, autoinmunes, hemodinámicos (como en el caso de falla cardíaca) o el daño hepático inducido por medicamentos, en los cuales escalas como RUCAM pierden especificidad.

Se resalta finalmente que las alteraciones bioquímicas más frecuentes son la elevación de la FA de origen óseo en gran parte de los casos, por lo cual no se corresponde con el aumento de los valores de GGT, seguido de alteraciones en las transaminasas y con menor frecuencia aumento en los valores de la bilirrubina, destacando que puede existir hiperbilirrubinemia aislada sin presencia de colestasis.

Consentimiento para la publicación. *Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.*

Propiedad Intelectual. *Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.*

Financiamiento. *Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.*

Conflicto de interés. *Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.*

Aviso de derechos de autor



© 2023 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: Sánchez Garcés J P, Ospino Guerra M C, Morales Marengo J J y col. Colestasis intrahepática e hiperbilirrubinemia inducida por hipertiroidismo. Serie de casos. Acta Gastroenterol Latinoam. 2023;53(2):181-187. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.294>

Referencias

- Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, Masiello E, Premoli P, Cusini C, et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. Vol. 43, Journal of Endocrinological Investigation. Springer; 2020. p. 885-99.
- Habershon S. Exophthalmic goiter, heart disease, jaundice, death. Lancet. 1874;1:510-2.
- Huang MJ, Li KL, Wei JS, Wu SS, Fan KD, Liaw YF. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study. Am J Gastroenterol. 1994 Jul;89(7):1071-6.
- Yorke E. Hyperthyroidism and Liver Dysfunction: A Review of a Common Comorbidity. Vol. 15, Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. SAGE Publications Ltd; 2022.
- Soylu A, Taskale M, Ciltas A, Kalayci M, Baki Kumbasar A. Intrahepatic cholestasis in subclinical and overt hyperthyroidism: Two case reports. J Med Case Rep. 2008 Apr 21;2.
- Wafa B, Faten H, Mouna E, Fatma M, Mohamed A. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: Report of 17 cases. JGH Open. 2020 Oct 1;4(5):876-9.
- Wang R, Tan J, Zhang G, Zheng W, Li C. Risk factors of hepatic dysfunction in patients with Graves' hyperthyroidism and the efficacy of 131 iodine treatment. Medicine (United States). 2017 Feb 1;96(5).
- Zeng B, Yuan L, Chu J, Yang Y, Lin S. Challenges in early identification of causes and treatment of cholestasis in patients with hyperthyroidism: a case report and literature review. Journal of International Medical Research. 2019;48(3).
- Abebe A, Eck LM, Holyoak M. Severe cholestatic jaundice associated with Graves' disease. Clin Case Rep. 2018 Nov 1;6(11):2240-5.
- Barra MI, Olmos R, Barrera F, Mosso L, Domínguez JM, Domínguez JM. Cholestasis secondary to hyperthyroidism in Graves' disease. Report of one case. Vol. 148, CASOS CLÍNICOS Rev Med Chile. 2020.
- Ichikawa H, Ebinuma H, Tada S, Ojio K, Yamagishi Y, Tsukada N, et al. A case of severe cholestatic jaundice with hyperthyroidism successfully treated with methimazole. Clin J Gastroenterol. 2009 Aug;2(4):315-9.
- Opoku-Akyeampong NAAS, Agyei-Nkansah A, Yorke E. Liver dysfunction associated with hyperthyroidism: Lessons from 2 Case reports. Clin Case Rep. 2021 Jun 1;9(6).
- Aydemir S, Bayraktaroglu T, Demircan N, Sert M, Açikgoz S, Tekin IO, et al. Effect of hyperthyroidism and propylthiouracil treatment on liver biochemical tests. Int J Clin Pract. 2005 Nov;59(11):1304-8.
- Haddaden M, Hanna A, Odish F, Husami S, Imam Z, Tahhan M. Cholestatic Hepatitis in Graves' Disease: A Diagnostic Challenge. ACG Case Rep J. 2021 Jan;8(1):e00526.

Valentino's Syndrome: from History to Images. A Case-Based Literature Review

Fernanda Kara Carmo¹  · Francisca Santorcuato Cubillos²  · Ignacio Maldonado Schoijet³ 

¹ Radiology resident, Facultad de Medicina Universidad de los Andes, Clínica Dávila, Santiago, Chile.

² Medical Student, Facultad de Medicina Universidad de los Andes, Clínica Dávila, Santiago, Chile.

³ Body Imaging Radiologist, Associate Professor of Radiology, Facultad de Medicina Universidad de Los Andes, Clínica Dávila, Santiago, Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):188-192

Received: 30/03/2023 / Accepted: 12/06/2023 / Published online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.313>

Summary

In the emergency setting, right lower quadrant pain is a common clinical scenario. While acute appendicitis is the most relevant cause, there is a wide differential diagnosis. Valentino syndrome is a rare entity in which gastric or duodenal perforation, usually secondary to peptic ulcer disease, presents clinically with right lower quadrant pain mimicking acute appendicitis. It has its origins in Rudolph Valentino, a famous American actor who died of sepsis following an undiagnosed perforated ulcer after an appendectomy. Nowadays, radiological images play a crucial role in this pathology, historically diagnosed using exploratory laparotomy. Through a clinical case and a review of the literature, we aim to describe the historical evolution of Valentino's syndrome, illustrate its clinical and radiological characteristics and high-

light the increasing role of imaging, particularly computed tomography, in its early prospective diagnosis and in guiding targeted treatment. Finally, it is important to consider this pathology when assessing acute abdominal patients with co-existing pneumoperitoneum and appendicitis.

Keywords. Computed tomography, appendicitis, acute abdomen, peptic ulcer perforation, peritonitis, right lower quadrant pain, Valentino's syndrome.

Síndrome de Valentino: de la historia a las imágenes. Revisión de la literatura basada en un caso clínico

Resumen

En el ámbito de urgencias el dolor en fosa iliaca derecha es un cuadro clínico frecuente. Aunque la apendicitis aguda es la causa más relevante, existen otros diagnósticos diferenciales. El síndrome de Valentino es una patología infrecuente en la que una perforación gástrica o duodenal, generalmente secundaria a enfermedad ulcerosa péptica, se presenta clínicamente con dolor en el cuadrante inferior derecho, simulando una apendicitis aguda. Tiene su origen en Rudolph Valentino, un famoso actor estadounidense que murió de sepsis secundaria a una úlcera perforada no diagnosticada luego de una apendicectomía. Actualmente, las imágenes radiológicas tienen un papel fundamental en esta patología, históricamente diagnosti-

Correspondence: Ignacio Maldonado Schoijet.
Mail: Im schoijet@gmail.com

cada mediante laparotomía exploradora. A través de un caso clínico y la revisión bibliográfica, nuestro objetivo es describir la evolución del síndrome de Valentino, ilustrar sus características clínico-radiológicas y destacar el papel cada vez más importante de las imágenes, especialmente la tomografía computada, para su diagnóstico prospectivo temprano y para orientar el tratamiento dirigido. Finalmente, es importante considerar esta patología en la evaluación de pacientes con abdomen agudo en los que coexisten neumoperitoneo y apendicitis.

Palabras claves. Tomografía computada, apendicitis, abdomen agudo, perforación úlcera péptica, peritonitis, dolor fosa iliaca derecha, síndrome de Valentino.

Abbreviations

CT: Computed tomography.

NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Introduction

Valentino's syndrome is a rare pathology caused by irritation of the peritoneum due to fluid from a perforated ulcer migrating into the paracolic sulcus.¹ This condition may mimic acute appendicitis or other differential diagnoses of right lower quadrant pain such as ureteral colic, diverticulitis, diverticulum rupture, ovarian torsion, ruptured ectopic pregnancy, perforated cholecystitis, pancreatitis, and pelvic inflammatory disease.²⁻⁴

This entity requires surgical resolution.⁵ Correct and timely diagnosis is important because delay in treatment can increase morbidity and mortality.¹ However, prospective diagnosis based on imaging can be challenging. The main risk factors for peptic ulcers, such as overuse of NSAIDs, *Helicobacter pylori* infection, tobacco, stress, and irregular or unhealthy eating habits, among others, should be taken into account.³ In this context, we aim to make a historical review of Valentino's syndrome, highlight the role of computed tomography (CT), and provide key points for the early diagnosis of this entity.

Case Report

We present the case of a 52-year-old man with no known medical history who presented with a one-week history of right lower quadrant abdominal pain, a positive Blumberg sign on physical examination and elevated inflammatory parameters on laboratory tests. CT showed extensive diffuse intra-abdominal inflammatory changes with collections in the right iliac fossa

(Figure 1) adjacent to the cecal appendix and distal ileum (Figure 2). There was also supramesocolic pneumoperitoneum (Figures 2 and 3), a subhepatic collection adjacent to the antral region containing fluid and gas, and an apparent focal discontinuity in the anterior wall of the pylorus (Figure 3).

Figure 1. Axial CT, portal phase. Extensive peritoneal inflammatory changes in the pelvic cavity with two abscesses (*)

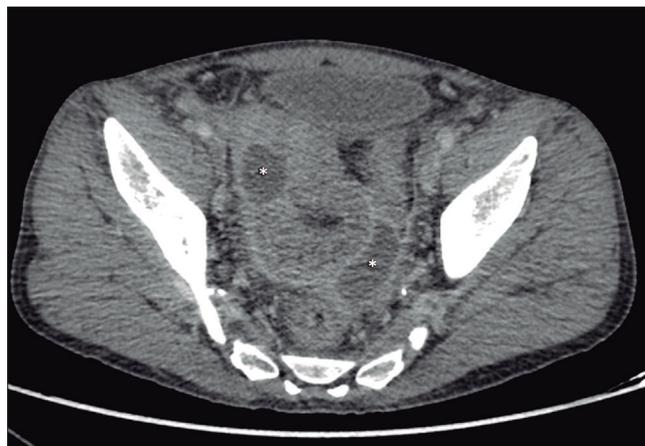
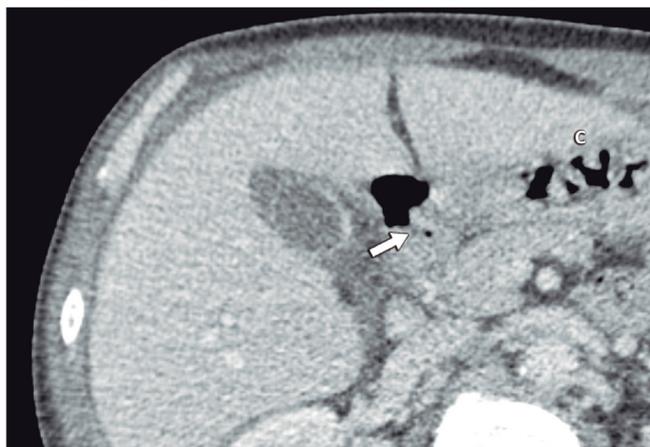


Figure 2. Coronal CT, portal phase. Inflammatory changes in the right iliac fossa (arrow) with collections (*), and pneumoperitoneum adjacent to the pylorus (arrowhead)



Figure 3. Axial CT, portal phase. Focal parietal discontinuity in the pyloric region (arrow), with adjacent pneumoperitoneum



The subsequent laparotomy confirmed a pyloric gastric perforation with secondary ileal and appendicular inflammatory changes, and included perforation of the appendix and distal ileum, all of which were surgically treated with ileal resection and gastric repair (Figure 4).

The patient had a favourable clinical course with postoperative antibiotic treatment, without further complications and was discharged after two weeks.

Figure 4. Surgical specimen of right hemicolectomy and ileum. Note the dark wall of the cecum representing transmural wall necrosis



Discussion

Acute abdominal pain is one of the most common presenting symptoms in the emergency department, with a broad differential diagnosis ranging from benign and self-limited entities to pathologies with high mortality that more often requires surgery. The initial clinical approach attempts to narrow the differential diagnosis by anatomical regions, dividing the abdomen into quad-

rants. The main objective is to identify pathologies that require surgical intervention, such as acute appendicitis, and to differentiate them from non-surgical entities that can be managed conservatively. Clinical characteristics, laboratory parameters, and imaging are often used in this approach.

Although acute appendicitis is one of the most relevant and common pathologies to consider in the setting of right lower quadrant pain, there is a wide range of clinical mimics, including acute right colonic diverticulitis, Meckel's diverticulitis, ileitis, colitis and even renal colic.

In women, gynecological causes such as ovarian torsion, ruptured ectopic pregnancy, pelvic inflammatory disease, or endometriosis should be considered.⁴

Valentino's syndrome is a rare condition in which a gastric or duodenal ulcer mimics acute appendicitis, usually secondary to complicated peptic ulcer disease.¹

This entity originates from Rudolph Valentino (Rodolfo Pietro Filiberto Raffaello Gugliemi di Valentina d'Antonguolla), an Italian actor based in the United States who starred in several well-known silent films of the 1920s. Known in Hollywood as the "Latin Lover", he died in 1926 at the age of 31 from septic complications (peritonitis and pleuritis) of an undiagnosed perforated peptic gastroduodenal ulcer. This ulcer simulated appendicular abdominal pain and was treated surgically with an appendectomy, the final diagnosis being made at autopsy.²

Few cases are reported in the literature, with the most comprehensive review published in 2022, consisting of 31 patients.³ Its exact incidence and prevalence are unknown. Although this is an extremely rare presentation of peptic ulcer disease, it is highly relevant because it can be life-threatening if not treated correctly and promptly. Therefore, high suspicion and accurate diagnosis are required.

The peptic ulcer disease has a complex and multifactorial pathophysiology, including alteration of protective factors (prostaglandins) and aggravating factors (hydrochloric acid), resulting in gastric or duodenal mucosal necrosis. Known etiological factors include the presence of *Helicobacter pylori*, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), smoking, and less common conditions such as Zollinger-Ellison disease, Crohn's disease, and Behcet's disease, among others.⁴ Peptic ulcer disease typically presents with upper abdominal pain that may improve with food and, in more severe cases, may be complicated by bleeding or obstruction of gastric emptying. In cases of a transmural perforation, it may present as an acute abdomen with signs of peritonitis. When gastric or duodenal intraluminal fluid, leaks into the right ili-

ac fossa in the setting of a perforation, it can cause focal peritonitis simulating acute appendicitis, including secondary appendicitis, explaining the clinical features of Valentino's syndrome. It may be associated with pneumoperitoneum or pneumoretroperitoneum, depending on the location of the perforation.⁶

Previously, this diagnosis was made during surgery in a patient with a suspected case of appendicitis in whom a normal appendix was found. After an intraperitoneal search, a gastroduodenal ulcer was detected.

Currently, contrast-enhanced CT of the abdomen and pelvis is considered the study of choice for the prospective diagnosis of Valentino's syndrome and, according to the literature, is the most commonly used method, to make the diagnosis in more than 70% of cases. CT is particularly useful in detecting pneumoretroperitoneum in the setting of duodenal perforation. It is more sensitive in detecting pneumoperitoneum than other techniques such as abdominal radiography.

CT findings in Valentino's syndrome are gastric or duodenal wall thickening, fat stranding or inflammatory changes in the adjacent regions, and occasionally the perforation site may be seen. Frequently, collections can be seen either perigastric, periduodenal, retroperitoneal, or in the right iliac fossa, often associated with moderate pneumoperitoneum or pneumoretroperitoneum.

After detection and characterisation by CT, this entity can be confirmed and treated surgically by open or laparoscopic techniques, sealing the defect.

In this clinical case, a striking fact on the CT, otherwise rare, is the coexistence of an extensive peritoneal inflammatory process centred on the right iliac fossa with involvement of the appendix and distal ileum, added to a moderate supramesocolic pneumoperitoneum in the context of gastric perforation, suggesting two independent events. The lesson of this case is that there may be a pelvic peritoneal inflammatory process with secondary appendiceal involvement due to perforation of the upper hollow viscus (stomach and duodenum), and this syndrome should be suspected in the face of apparent primary appendicitis complicated by a significant supramesocolic predominance of the pneumoperitoneum, particularly in cases where the solution of continuity of the gastric or duodenal wall is not so evident.

In the case of a gastric ulcer, biopsies are recommended to rule out malignancy. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* is also recommended.

Appropriate and prompt surgical treatment reduces the morbidity and mortality of this condition, whereas delayed treatment increases the risk of infectious complications and treatment failure.¹ This highlights the im-

portance of knowing this rare entity in order to make a prospective and prompt diagnosis when necessary.²

Conclusion

Valentino's syndrome is a rare but important entity in which radiologists play a critical role in its early and accurate prospective diagnosis. Contrast-enhanced CT is considered the modality of choice in the detection and characterisation of this entity, and radiologists should have a high index of suspicion for signs of gastroduodenal inflammation in the setting of right lower quadrant pain.

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 and figures presented in the manuscript are original and were carried out at their belonging institution.*

Funding. *The authors declare that there were no external sources of funding.*

Conflict of interest. *The authors declare that they have no conflicts of interest in relation to this article.*

Copyright



© 2023 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: Kara Carmo F, Santorcuato Cubillos F, Maldonado Schoijet I. Valentino's Syndrome: from History to Images. A Case-based Literature Review. Acta Gastroenterol Latinoam. 2023;53(2):188-192. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.313>

References

1. Nousseios G, Galanis N, Konstantinidis S, Mirelis C, Chatzis I, Katsourakis A. Valentino's syndrome (with retroperitoneal ulcer perforation): A rare clinical-anatomical entity. Am J Case Rep [Internet]. 2020;21:e922647. <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.922647>

2. Wijegoonewardene SI, Stein J, Cooke D, Tien A. Valentino's syndrome a perforated peptic ulcer mimicking acute appendicitis. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2012;2012(jun28 1):bcr0320126015-bcr0320126015. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.03.2012.6015>
3. Mahajan PS, Abdulmajeed H, Aljafari A, Kolleri JJ, Dawdi SA, Mohammed H. A cautionary tale: Unveiling Valentino's syndrome. *Cureus* [Internet]. 2022;14(2):e22667. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.22667>
4. Toprak H, Yilmaz TF, Yildiz S, Turkmen I, Kurtcan S. Mimics of acute appendicitis-alternative diagnoses at sonography, CT, and MRI; specific imaging findings that can help in the differential diagnosis. *Clinical Imaging*. 2018;48:90-105. DOI:10.1016/j.clinimag.2017.10.001
5. Amann C, Austin A, Rudinsky S. Valentino's syndrome: A life-threatening mimic of acute appendicitis. *Clin Pract Cases Emerg Med* [Internet]. 2017;1(1):44-6. <http://dx.doi.org/10.5811/cpcem.2016.11.32571>
6. Mahajan PS, Abdalla MF, Purayil NK. First report of preoperative imaging diagnosis of a surgically confirmed case of Valentino's syndrome. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2014;4:28. DOI:10.4103/2156-7514.133263

Adenoma de las glándulas de Brunner: Causa infrecuente de hemorragia digestiva alta. Reporte de caso

Marina Allende  · Dante Manazzoni  · Tomas Pérez  · Juan Santino  · Víctor Hugo Abecia  · Mariano Marcolongo 

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

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(2):193-196

Recibido: 05/01/2023 / Aceptado: 28/05/2023 / Publicado online: 30/06/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.248>

Resumen

Reportamos el caso de un paciente masculino de 56 años de edad que ingresa por un cuadro de melena. Se le realiza una videoendoscopia alta de urgencia en la que se observa una lesión polipoidea subpediculada de superficie congestiva, de aproximadamente 5 cm, ubicada en la tercera porción duodenal. Se realizó la resección endoscópica de la lesión en un segundo tiempo y su estudio histopatológico informó un adenoma de las glándulas de Brunner. Presentamos este caso por lo infrecuente de esta patología como causa de hemorragia digestiva.

Palabras claves. Adenoma duodenal, glándulas de Brunner, hemorragia digestiva alta.

Brunner's Gland Adenoma: an Infrequent Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. A Case Report

Summary

We report the case of a 56-year-old male patient who was admitted for melena. Emergency upper gastrointestinal videoendoscopy revealed a subpediculated polypoid lesion with a congested surface, approximately 5 cm in size, located in the third duodenal portion. Endoscopic resection of the lesion was performed in a second stage and its histopathological study revealed an adenoma of Brunner's gland. We present this case due to the infrequent occurrence of this pathology as a cause of gastrointestinal bleeding.

Keywords. Duodenal adenoma, Brunner's gland, upper gastrointestinal bleeding.

Introducción

Las glándulas de Brunner se localizan en la submucosa duodenal. Su densidad es mayor en el bulbo y disminuye hacia la ampolla de Vater. Secretan un fluido alcalino rico en mucina que protege el epitelio duodenal de la acidez del quimo.¹

Correspondencia: Marina Allende
Correo electrónico: marina.allende@hospitalitaliano.org.ar

La hiperplasia de las glándulas de Brunner es una lesión benigna y presenta una incidencia del 0,008%. Fue descrita por primera vez en 1835 y su patogénesis es incierta.^{1,2}

Se localiza con mayor frecuencia en el bulbo duodenal y en el duodeno proximal. Su comportamiento es habitualmente benigno y en pocos casos se ha reportado displasia o neoplasia. Los cambios displásicos suelen estar asociados a una depresión central como uno de los hallazgos endoscópicos más característicos.²⁻³

Si bien la patogénesis para el desarrollo de la hiperplasia de las glándulas de Brunner es incierta, en la literatura se han descrito asociaciones con la hiperclorhidria, en pacientes que presentan gastritis crónica erosiva y úlceras duodenales.⁴⁻⁵

Su diagnóstico suele ser un hallazgo en una endoscopia digestiva alta solicitada por otros motivos, aunque ocasionalmente los pacientes pueden presentarse con dolor abdominal crónico, náuseas y vómitos. En la endoscopia suelen observarse como pólipos pediculados aislados con un tamaño promedio próximo a los 2 cm, que raramente superan los 5 cm de tamaño.³

Una de las presentaciones sintomáticas es el sangrado digestivo alto, seguido en frecuencia de la obstrucción intestinal. El sangrado gastrointestinal suele manifestarse como pérdidas crónicas de sangre asociadas a deficiencia de hierro y anemia ferropénica. De forma menos frecuente, cuando el adenoma se encuentra ulcerado, puede presentarse con melena o hematemesis, como en el caso de nuestro paciente.⁶⁻⁷

Caso clínico

Paciente masculino de 56 años de edad, que consultó por melena de 48 horas de evolución. Ingresó hemodinámicamente estable con una hemoglobina de 9,2 g/dl (valores previos de 13,1 g/dl). Como antecedentes refirió dos episodios previos de hemorragia digestiva alta a los 54 años de edad, que fueron estudiados en otra institución sin encontrar la causa del sangrado. Se realizó una videoendoscopia digestiva alta que evidenció una lesión polipoidea subpediculada de superficie erosionada de aproximadamente 5 cm, ubicada en la tercera porción duodenal. (Figura 1 y 2).

Se solicitó una enterotomografía que mostró una imagen protruida, con pedículo ancho de aspecto heterogéneo, de 47 mm aproximadamente, a nivel de la tercera y cuarta porción duodenal, con marcado realce tras la administración de contraste endovenoso. (Figura 3).

En diferido se realizó la resección endoscópica del pólipo a través de una enteroscopia por empuje (push), mediante la utilización de un asa caliente previa inyección del pedículo con adrenalina 1:20000. El informe de la anatomía patológica evidenció una proliferación de glándulas mucosas tapizadas por células columnares con disposición nodular y patrón de crecimiento expansivo a nivel de la mucosa y la submucosa, compatible con un adenoma de las glándulas de Brunner sin displasia histológica evidente (Figura 4).

Luego de 12 meses de seguimiento el paciente no ha presentado nuevos episodios de sangrado.

Figura 1. Videoendoscopia digestiva alta. Lesión polipoidea subpediculada de superficie congestiva de aproximadamente 5 cm ubicada en la tercera porción duodenal

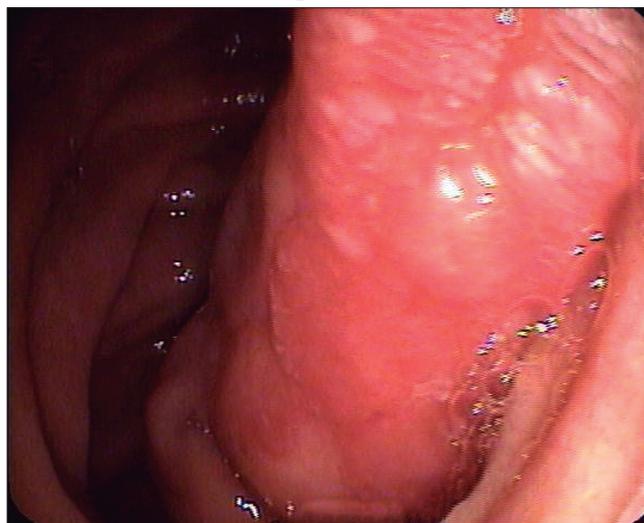


Figura 2. VEDA. Lesión polipoidea subpediculada de aproximadamente 5 cm que emerge hacia la tercera porción duodenal



Figura 3. Enterotomografía computarizada con contraste. A nivel de la tercera y cuarta porción duodenal una imagen polipoidea de aproximadamente 47 mm de longitud protruye en la luz intestinal

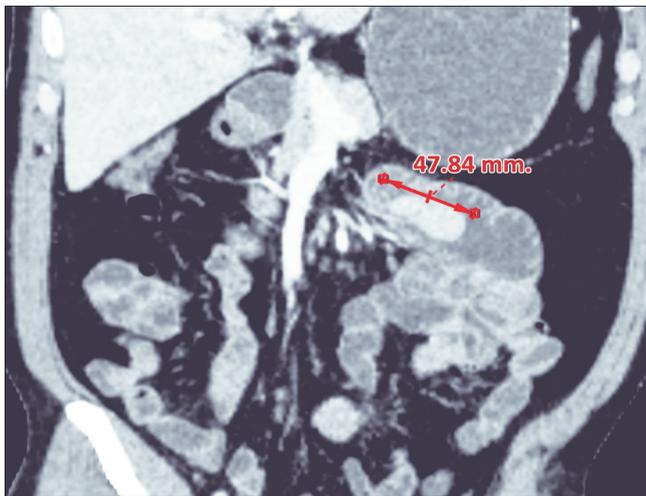
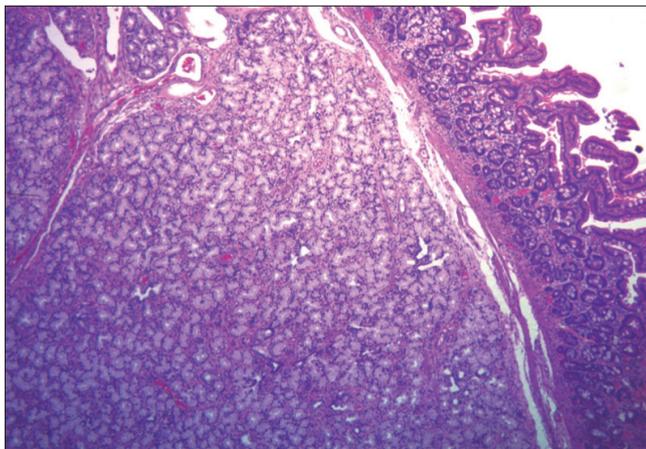


Figura 4. HyE 40 X. A nivel de mucosa y submucosa se observa una proliferación de glándulas mucosas tapizadas por células columnares con núcleos monomorfos, de disposición nodular y crecimiento expansivo, compatible con Adenoma de las glándulas de Brunner



Discusión

Si bien son infrecuentes, en la literatura existen reportes similares de adenoma de glándulas de Brunner con presentación clínica sintomática como hemorragia digestiva u oclusión y, más infrecuentemente, malignización.^{2,7}

En la gran mayoría de los casos se presentan con sintomatología abdominal inespecífica. En el caso de nuestro paciente la presentación sintomática inicial fue un cuadro de hemorragia digestiva manifestado con melena como evidencia de sangrado. Es destacable que en muchos otros casos se llega al diagnóstico de esta entidad sin tener

ningún tipo de sintomatología asociada, encontrándose como hallazgos imagenológicos o en estudios endoscópicos solicitados por otro motivo. Esta lesión debe diferenciarse de otras con similares características macroscópicas de lesión subepitelial (lipoma, leiomioma, páncreas aberrante, tumor de la estroma gastrointestinal) que implican conductas diagnósticas y terapéuticas diferentes.⁵

Es importante evaluar la presentación clínica, la morfología y el tamaño para decidir el control evolutivo o la selección del método de resección.

Por su importancia pronóstica es particularmente relevante descartar adenocarcinoma, que suele presentarse con depresión central.⁹ Algunos autores han propuesto realizar la vigilancia endoscópica en aquellos adenomas de glándulas de Brunner de pequeño tamaño y asintomáticos, debido a su escaso potencial de malignización. En los de gran tamaño, sintomáticos o que cambian su morfología a lo largo del seguimiento, se propone como tratamiento inicial la resección endoscópica. La limitación de esta última está dada por el sitio anatómico de localización, por lo que en casos excepcionales se propone tratamiento quirúrgico.⁹⁻¹⁰

Conclusión

El adenoma de glándulas de Brunner es un hallazgo sumamente infrecuente en la práctica de la gastroenterología y más aún su presentación como un cuadro de hemorragia digestiva alta, ya que la forma de presentación más frecuente es la asintomática. Resulta importante conocer esta entidad y su presentación clínica porque en la mayoría de los casos la resolución suele ser endoscópica.

El pronóstico es generalmente bueno y la importancia radica en establecer diagnósticos diferenciales con otras entidades gastroenterológicas.

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.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor

© 2023 *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: Allende M, Manazzoni D, Pérez T y col. Adenoma de las glándulas de Brunner: Causa infrecuente de hemorragia digestiva alta. Reporte de caso. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(2):193-196. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.248>

Referencias

1. Sulime Diseño de Soluciones SL. RAPD Online [Internet]. [cited 2023 May 23]. Available from: <https://www.sapd.es/revista/2016/39/6/07>
2. Ramay FH, Papadimitriou JC, Darwin PE. Brunner's Gland Adenoma with High-Grade Dysplasia [Internet]. Vol. 5, ACG Case Reports Journal. 2018. p. e81. Available from: <http://dx.doi.org/10.14309/02075970-201805000-00081>
3. [No title] [Internet]. [cited 2023 May 23]. Available from: https://dadun.unav.edu/bitstream/10171/29533/1/Rev_esp_enf_digestiv_1991_79%282%29_153-5.pdf
4. Tan YM, Wong WK. Giant Brunneroma as an unusual cause of upper gastrointestinal hemorrhage: report of a case. *Surg Today*. 2002;32(10):910-2.
5. [No title] [Internet]. [cited 2023 May 23]. Available from: <http://revistas.uach.cl/pdf/cuadcir/v19n1/art13.pdf>
6. Sorleto M, Timmer-Stranghöner A, Wuttig H, Engelhard O, Gartung C. Brunner's Gland Adenoma – A Rare Cause of Gastrointestinal Bleeding: Case Report and Systematic Review [Internet]. Vol. 11, Case Reports in Gastroenterology. 2017. p. 1-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000454711>
7. Website [Internet]. Available from: DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.261>
8. Ramay FH, Papadimitriou JC, Darwin PE. Brunner's Gland Adenoma with High-Grade Dysplasia. *ACG Case Reports Journal*. 2018;5(1):e81.
9. de la Riva S, Carrascosa J, Muñoz-Navas M, Súbtíl JC, Carretero C, Sola JJ, *et al.* [Giant Brunner's gland hamartoma: diagnosis and endoscopic treatment]. *Gastroenterol Hepatol*. 2011 May;34(5):333-6.

Solución del caso: Dolor abdominal crónico posterior a derivación gástrica

Viene de la página 136

Fístula gastrogástrica

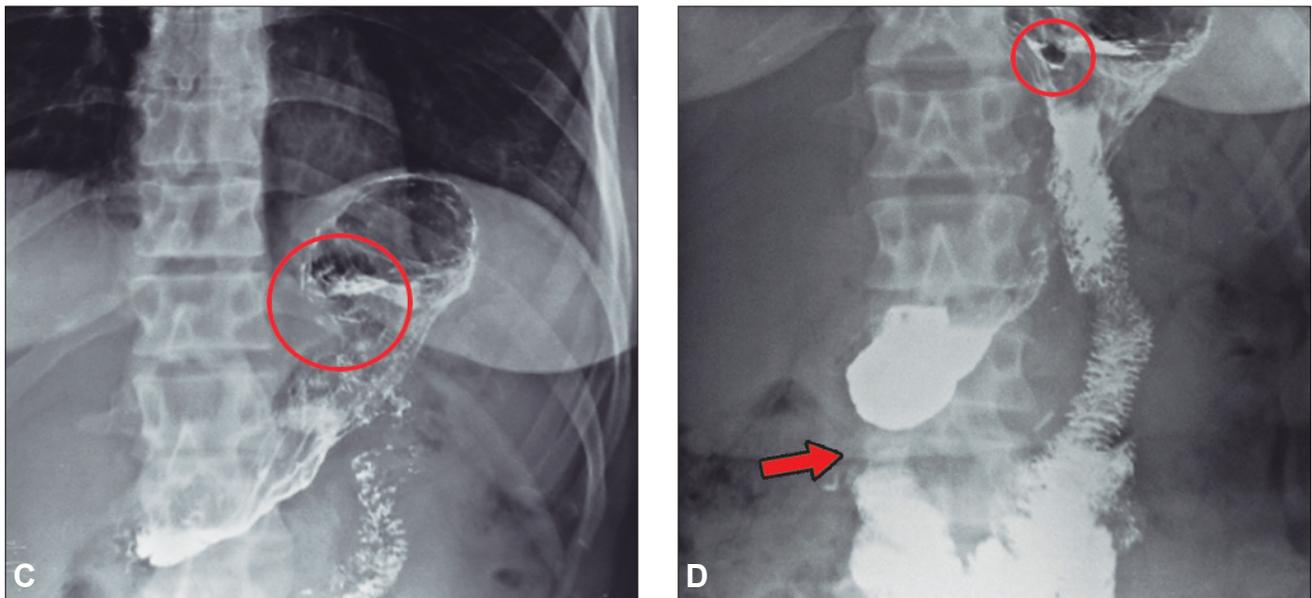
La fístula gastrogástrica es la comunicación anormal entre el reservorio gástrico proximal o neo estómago y el fondo distal del estómago excluido.¹ Actualmente las fístulas presentan baja incidencia, y pueden ocurrir de 1 a 6 casos por cada 100 pacientes intervenidos quirúrgicamente.² Desde el punto de vista clínico, la sintomatología es inespecífica, lo que dificulta y retrasa el diagnóstico. Los hallazgos más prevalentes son dolor epigástrico, aumento del índice de masa corporal total y presencia de úlcera gástrica marginal.³

Debido a su alta sensibilidad, el estudio baritado del

tubo digestivo alto se considera estándar de oro para el diagnóstico de fugas, fístulas y obstrucciones postquirúrgicas en pacientes sometidos a cirugía de derivación.⁴

En el caso de nuestra paciente se observaron varios hallazgos radiológicos que nos permitieron orientar el diagnóstico. Las proyecciones antero-posterior sobre la región epigástrica (Figura 2) evidencian retención del medio de contraste y filtración del mismo desde el neo estómago hacia el duodeno (flecha roja) que sugieren fístula. A su vez se logró visualizar el signo del anillo (círculos rojos), que consiste en una imagen ovalada no rellena de bario, característica de nicho ulceroso.

Figura 2. Proyecciones anteroposteriores de la región epigástrica obtenidas con la paciente de pie luego de la administración de la suspensión baritada



C: Evidencia imagen ovalada con defecto de relleno sobre la pared gástrica cercana a la anastomosis gastroduodenal (círculo rojo); D: Pasaje del contraste desde el fundus hacia el remanente gástrico distal –antro– y duodeno (flecha) acompañado con retención del medio de contraste.

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.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2023 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: Loaiza Pacheco I, Granel J, Tregua C y col. Dolor abdominal crónico posterior a derivación gástrica. Acta Gastroenterol Latinoam. 2023;53(2):197-198. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i2.319>

Referencias

1. Ortiz D, Guevara C. Fístula gastrogástrica en posoperatorio de derivación gástrica por laparoscopia, serie de casos. Revista Colombiana Cir; 2013.
2. Rizk S, El Hajj Moussa W, Assaker N, Makhoul E, Chelala E. Case report about the management of a late Gastro-Gastric Fistula after Laparoscopic Gastric Bypass, with the finding of an unexpected foreign body. Int J Surg Case Rep; 2020.
3. Presentation and management of gastrogastic fistula after Roux-en-Y gastric bypass. SAGES - Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons; 2013.
4. Alyaqout K, Almazeedi S, Alhaddad M, Efthimiou E, Loureiro M de P. Gastrogastic fistula after roux-en-y gastric bypass: A case report and review of literature. Arq Bras Cir Dig; 2020.

ACTA
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 53 N°2 año 2023