

AOTTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 53 N°3 año 2023

ISSN: 2469-1119

SECCIÓN EVIDENCIAS

203 Big Data y medicina de precisión: una visión general hacia el futuro
Walter Masson

REVISIONES

211 La era de la endoscopia inteligente: cómo la inteligencia artificial potencia la endoscopia digestiva
Jorge Baquerizo-Burgos, María Egas-Izquierdo, Doménica Cunto, Carlos Robles-Medranda

241 Medicina de precisión en la prevención primaria y secundaria del cáncer gástrico
Irina Luzko, Patricio Medel-Jara, Joan Llach, Diego Reyes, Leticia Moreira, Arnoldo Riquelme

IMAGEN DEL NÚMERO

255 Causa infrecuente de lesión hepática en paciente joven
Jesica Andruetto, Mariano Volpacchio, Cecilia Cabral, Germán Francisco Rojas, Gabriel Adrián Mariño Camacho, Esteban González Ballerga

MANUSCRITOS ORIGINALES

257 Costo, disponibilidad y valor nutricional de los alimentos libres de gluten en Argentina. Su relación con la adherencia a la dieta libre de gluten. Estudio multicéntrico
Andrea González, María de La Paz Temprano, Florencia Costa, María Belén Gordillo, María Rosa Fontana, Mercedes Pico, María Laura Moreno, Emilia Sugai, Edgardo Smecuo, Sonia Niveloni, Roberto Mazure, Horacio Vázquez, Eduardo Mauriño, Julio César Bai

265 Beneficio potencial de la rifaximina en la prevención del carcinoma hepatocelular mediante la modulación de la microbiota en un modelo experimental de enfermedad por hígado graso no alcohólico
Jéssica Tonin Ferrari, Gabriel Tayguara Silveira Guerreiro, Larisse Longo, Themis Reverbel da Silveira, Carlos Thadeu Schmidt Cerski, Erica Tozawa, Cláudia P Oliveira, Mário Reis Álvares-da-Silva, Carolina Uribe-Cruz

283 Hepatocarcinoma: realidad epidemiológica en Tucumán, Noroeste argentino

Fernando Buabse, Felipe Palazzo, Ana Palazzo, Dolores Murga, Daniela Pérez, Moira Zunino, Claudia Gadea, Carlos Garrocho, Juan José Rodríguez, Rodrigo Segovia, Anallía Soria, Pablo Berarducchi, Iris Aybar, Marcela Ortiz Mayor, Carmen Seoane, Nancy Soria, Daniela Lionetti, Marcelo López Avellaneda, Germán Alanís, Marcelo Ferraro, Santiago Villavicencio, Roxana González

291 Rol hemostático del TC-325 en la hemorragia digestiva alta tumoral: experiencia en un centro de tercer nivel

Alejandro Marcelo Suárez, Matías Dan Federici, Andrés Esteban Rocca

301 Cuerpos extraños de difícil extracción en pediatría

Carlos Mario Mendez-Nieto, Lucía Casas-Guzik, Roberto Cervantes-Bustamante, Flora Elva Zárate-Mondragón

CASOS CLÍNICOS

309 Pseudo-obstrucción intestinal crónica asociada a displasia neuronal intestinal tipo A

Josué Vázquez Arizmendi, Ulises Palacios Morejón, Brenda Martínez Luna, Carlos Domínguez Álvarez, Orlando Zamora Santana, Daniela Ariza Acuña

314 Videocápsula endoscópica como herramienta diagnóstica de divertículo de Meckel en pediatría: a propósito de un caso

Ana María Acevedo Forero, Adriana Prada-Rey, Viviana Parra-Izquierdo, Juan Sebastián Frías-Ordoñez, Manuel Alonso Ardila Báez, Cristian Florez-Sarmiento, Jesús David Castillo

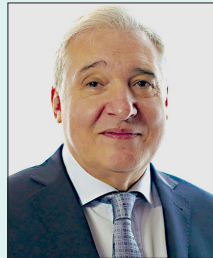
320 Uso de Hemospray® en la hemorragia digestiva alta por isquemia gástrica

Manuel Alejandro Mahler, Florencia Soldano Malvar, Tomás Manuel Pérez, Juan Eduardo Pizzala, Sebastián Durán, María del Pilar Mancini, Fernando Giménez, Dante Manazzoni, Víctor Hugo Abecia, Mariano Marcolongo

SOLUCIÓN DE CASO

324 Causa infrecuente de lesión hepática en paciente joven

Jesica Andruetto, Mariano Volpacchio, Cecilia Cabral, Germán Francisco Rojas, Gabriel Adrián Mariño Camacho, Esteban González Ballerga

**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](#).

COMITÉ INTERNACIONAL**COORDINADOR DE EDITORES ASOCIADOS****Marcelo Vela** - Mayo Clinic, Arizona, USA.**EDITORES ASOCIADOS****Alberto Caminero** - **Inés Pinto-Sánchez**

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

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

1º VICEPRESIDENTE

Ximena Rodríguez

2º 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 Lanás	José M. Remes-Troche	Elena Verdú
Xavier Llor	Arnoldo Riquelme	
Natalie Nabon	Carlos Robles Medrana	

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

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



SECCIÓN EVIDENCIAS	Big Data y medicina de precisión: una visión general hacia el futuro <i>Walter Masson</i>	203
REVISIONES	La era de la endoscopia inteligente: cómo la inteligencia artificial potencia la endoscopia digestiva <i>Jorge Baquerizo-Burgos, María Egas-Izquierdo, Doménica Cunto, Carlos Robles-Medrandá</i>	211
	Medicina de precisión en la prevención primaria y secundaria del cáncer gástrico <i>Irina Luzko, Patricio Medel-Jara, Joan Llach, Diego Reyes, Leticia Moreira, Arnoldo Riquelme</i>	241
IMAGEN DEL NÚMERO	Causa infrecuente de lesión hepática en paciente joven <i>Jesica Andruetto, Mariano Volpacchio, Cecilia Cabral, Germán Francisco Rojas, Gabriel Adrián Mariño Camacho, Esteban González Ballerga</i>	255
MANUSCRITOS ORIGINALES	Costo, disponibilidad y valor nutricional de los alimentos libres de gluten en Argentina. Su relación con la adherencia a la dieta libre de gluten. Estudio multicéntrico <i>Andrea González, María de La Paz Temprano, Florencia Costa, María Belén Gordillo, María Rosa Fontana, Mercedes Pico, María Laura Moreno, Emilia Sugai, Edgardo Smecuol, Sonia Niveloni, Roberto Mazure, Horacio Vázquez, Eduardo Mauriño, Julio César Bai</i>	257
	Beneficio potencial de la rifaximina en la prevención del carcinoma hepatocelular mediante la modulación de la microbiota en un modelo experimental de enfermedad por hígado graso no alcohólico <i>Jéssica Tonin Ferrari, Gabriel Tayguara Silveira Guerreiro, Larisse Longo, Themis Reverbel da Silveira, Carlos Thadeu Schmidt Cerski, Erica Tozawa, Cláudia P Oliveira, Mário Reis Álvares-da-Silva, Carolina Uribe-Cruz</i>	265
	Hepatocarcinoma: realidad epidemiológica en Tucumán, Noroeste argentino <i>Fernando Buabse, Felipe Palazzo, Ana Palazzo, Dolores Murga, Daniela Pérez, Moira Zunino, Claudia Gadea, Carlos Garrocho, Juan José Rodríguez, Rodrigo Segovia, Analía Soria, Pablo Berarducchi, Iris Aybar, Marcela Ortiz Mayor, Carmen Seoane, Nancy Soria, Daniela Lionetti, Marcelo López Avellaneda, Germán Alanís, Marcelo Ferraro, Santiago Villavicencio, Roxana González</i>	283
	Rol hemostático del TC-325 en la hemorragia digestiva alta tumoral: experiencia en un centro de tercer nivel <i>Alejandro Marcelo Suárez, Matías Dan Federici, Andrés Esteban Rocca</i>	291

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



MANUSCRITOS ORIGINALES	Cuerpos extraños de difícil extracción en pediatría <i>Carlos Mario Mendez-Nieto, Lucía Casas-Guzik, Roberto Cervantes-Bustamante, Flora Elva Zárate-Mondragón</i>	301
<hr/>		
CASOS CLÍNICOS	Pseudo-obstrucción intestinal crónica asociada a displasia neuronal intestinal tipo A <i>Josué Vázquez Arizmendi, Ulises Palacios Morejón, Brenda Martínez Luna, Carlos Domínguez Álvarez, Orlando Zamora Santana, Daniela Ariza Acuña</i>	309
<hr/>		
	Videocápsula endoscópica como herramienta diagnóstica de divertículo de Meckel en pediatría: a propósito de un caso <i>Ana María Acevedo Forero, Adriana Prada-Rey, Viviana Parra-Izquierdo, Juan Sebastián Frías-Ordoñez, Manuel Alonso Ardila Báez, Cristian Florez-Sarmiento, Jesús David Castillo</i>	314
<hr/>		
	Uso de Hemospray® en la hemorragia digestiva alta por isquemia gástrica <i>Manuel Alejandro Mahler, Florencia Soldano Malvar, Tomás Manuel Pérez, Juan Eduardo Pizzala, Sebastián Durán, María del Pilar Mancini, Fernando Giménez, Dante Manazzoni, Víctor Hugo Abecia, Mariano Marcolongo</i>	320
<hr/>		
SOLUCIÓN DEL CASO	Causa infrecuente de lesión hepática en paciente joven <i>Jesica Andruetto, Mariano Volpacchio, Cecilia Cabral, Germán Francisco Rojas, Gabriel Adrián Mariño Camacho, Esteban González Ballerga</i>	324
<hr/>		



EVIDENCE SECTION	Big Data and Precision Medicine: an Overview into the Future <i>Walter Masson</i>	207
REVIEWS	The Era of Intelligent Endoscopy: How Artificial Intelligence Empowers Digestive Endoscopy <i>Jorge Baquerizo-Burgos, Maria Egas-Izquierdo, Doménica Cunto, Carlos Robles-Medranda</i>	226
	Precision Medicine in the Primary and Secondary Prevention of Gastric Cancer <i>Irina Luzko, Patricio Medel-Jara, Joan Llach, Diego Reyes, Leticia Moreira, Arnoldo Riquelme</i>	241
IMAGE OF THE ISSUE	Rare Cause of Liver Injury in a Young Patient <i>Jesica Andruetto, Mariano Volpacchio, Cecilia Cabral, Germán Francisco Rojas, Gabriel Adrián Mariño Camacho, Esteban González Ballerga</i>	255
ORIGINAL ARTICLES	Cost, Availability and Nutritional Value of Gluten-Free Foods in Argentina. Their Relationship with Adherence to Gluten-Free Diet. A Multicenter Study <i>Andrea González, María de La Paz Temprano, Florencia Costa, María Belén Gordillo, María Rosa Fontana, Mercedes Pico, María Laura Moreno, Emilia Sugai, Edgardo Smecuol, Sonia Niveloni, Roberto Mazure, Horacio Vázquez, Eduardo Mauriño, Julio César Bai</i>	257
	Potential Beneficial Effect of Rifaximin in the Prevention of Hepatocellular Carcinoma through the Modulation of the Microbiota in an Experimental Model of Non-alcoholic Fatty Liver Disease <i>Jéssica Tonin Ferrari, Gabriel Tayguara Silveira Guerreiro, Larisse Longo, Themis Reverbel da Silveira, Carlos Thadeu Schmidt Cerski, Erica Tozawa, Cláudia P Oliveira, Mário Reis Álvares-da-Silva, Carolina Uribe-Cruz</i>	265
	Hepatocellular Carcinoma: Epidemiological Reality in Tucumán, Argentine Northwest <i>Fernando Buabse, Felipe Palazzo, Ana Palazzo, Dolores Murga, Daniela Pérez, Moira Zunino, Claudia Gadea, Carlos Garrocho, Juan José Rodríguez, Rodrigo Segovia, Analía Soria, Pablo Berarducchi, Iris Aybar, Marcela Ortiz Mayor, Carmen Seoane, Nancy Soria, Daniela Lionetti, Marcelo López Avellaneda, Germán Alanís, Marcelo Ferraro, Santiago Villavicencio, Roxana González</i>	283
	Hemostatic Role of TC-325 in Tumor-Related Upper Gastrointestinal Bleeding: Experience in a Tertiary Care Centre <i>Alejandro Marcelo Suárez, Matías Dan Federici, Andrés Esteban Rocca</i>	291

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



ORIGINAL ARTICLES	Difficult-to-Extract Foreign Bodies in Pediatric Patients	301
	<i>Carlos Mario Mendez-Nieto, Lucía Casas-Guzik, Roberto Cervantes-Bustamante, Flora Elva Zárate-Mondragón</i>	
<hr/>		
CASE REPORTS	Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction Associated with Type A Intestinal Neuronal Dysplasia	309
	<i>Josué Vázquez Arizmendi, Ulises Palacios Morejón, Brenda Martínez Luna, Carlos Domínguez Álvarez, Orlando Zamora Santana, Daniela Ariza Acuña</i>	
<hr/>		
	Videocapsule Endoscopy as a Diagnostic Tool for Meckel's Diverticulum in Pediatrics: a Case Report	314
	<i>Ana María Acevedo Forero, Adriana Prada-Rey, Viviana Parra-Izquierdo, Juan Sebastián Frías-Ordoñez, Manuel Alonso Ardila Báez, Cristian Florez-Sarmiento, Jesús David Castillo</i>	
<hr/>		
	Use of Hemospray® in Upper Gastrointestinal Bleeding due to Gastric Ischemia	320
	<i>Manuel Alejandro Mahler, Florencia Soldano Malvar, Tomás Manuel Pérez, Juan Eduardo Pizzala, Sebastián Durán, María del Pilar Mancini, Fernando Giménez, Dante Manazzoni, Víctor Hugo Abecia, Mariano Marcolongo</i>	
<hr/>		
SOLUTION OF THE CASE	Rare Cause of Liver Injury in a Young Patient	324
	<i>Jesica Andruetto, Mariano Volpacchio, Cecilia Cabral, Germán Francisco Rojas, Gabriel Adrián Mariño Camacho, Esteban González Ballerga</i>	

Big Data y medicina de precisión: una visión general hacia el futuro

Walter Masson 

*Jefe de Prevención Cardiovascular, Hospital Italiano.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):203-206

Recibido: 21/08/2023 / Aceptado: 21/09/2023 / Publicado online: 30/09/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.345>

A diferencia del enfoque "un talle único para todos", la medicina de precisión utiliza la información médica (incluyendo la genética), conductual y ambiental de una persona para individualizar aún más su atención. Esto podría conducir a la mejor predicción de la enfermedad de una persona en riesgo y al diagnóstico y tratamiento más eficaz cuando la afección estuviera presente. Los grandes datos permiten mucha más precisión y adaptación de lo que nunca antes fue posible mediante la vinculación de diversos conjuntos de datos que revelan correlaciones y vías causales hasta ahora desconocidas. Pero también se plantean cuestiones éticas relacionadas con el

equilibrio de intereses, la viabilidad del anonimato, las implicancias familiares y de grupo, así como la discriminación genética.

Factores de comportamiento y estilo de vida (como la dieta, las actividades diarias, incluso el uso de las redes sociales) interactúan con factores genéticos para causar enfermedades. Esto significa que los datos relacionados con el estilo de vida también contienen información sobre los determinantes clave del riesgo para muchas de las enfermedades crónicas comunes que aquejan a las sociedades modernas. Estos factores de comportamiento pueden interactuar con factores biológicos y causar enfermedades. El acceso a los datos relacionados con esos factores conductuales no sólo permite una mejor comprensión de los efectos biológicos, sino también identificar cambios de comportamiento que pueden mitigar los efectos de las variantes biológicas en la susceptibilidad a la enfermedad.

El término genérico "macrodatos" o "Big Data" se refiere al conjunto de datos estructurados y no estructurados que, por ser extremadamente grande y complejo, no permite la recopilación, procesamiento, almacenamiento y análisis según los métodos tradicionales.¹ En otras palabras, esta gran cantidad de información sólo se puede procesar y analizar mediante el uso de nuevas herramientas tecnológicas y digitales.

Algunas de las principales características del concepto "Big Data" son el volumen (enorme cantidad de datos), la velocidad (crecimiento continuo y exponencial de la

Correspondencia: Walter Masson
Correo electrónico: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

información), la variedad (datos de diferentes fuentes de información, alta complejidad), la veracidad (fuentes de información confiables) y el valor agregado (generación de nuevas oportunidades de desarrollo).²⁻³ El avance de la tecnología y la informática ha permitido procesar estos macrodatos, buscando tendencias o patrones en la información analizada, con el objetivo de responder preguntas originadas en diferentes disciplinas.

Las tecnologías avanzadas desarrolladas para Big Data han impulsado su aplicación en muchas áreas, como la lucha contra el crimen y cuestiones relacionadas con la inseguridad, la administración empresarial, las finanzas, el Sistema de Posicionamiento Global (GPS), el comercio, el turismo, la meteorología, la biología o el medio ambiente, entre otras.⁴ Por otro lado, las aplicaciones de Big Data en las ciencias de la salud en general, y en la medicina en particular son múltiples, abarcando prácticamente todos los ámbitos: genómica, epidemiología, ensayos clínicos, algoritmos diagnósticos y pronósticos, telemedicina, gestión administrativa, etc. Es decir, la aplicabilidad es infinita e incluye cuestiones relacionadas con la investigación, la docencia y las tareas asistenciales. La fuente de datos médicos sobre los que podríamos aplicar técnicas analíticas de Big Data son muy variados, desde datos personales y socioeconómicos, características clínicas, información administrativa hasta datos relacionados con los estudios complementarios de laboratorio o imágenes. La información que surge luego de analizar los datos con técnicas de Big Data permiten optimizar la práctica médica, haciéndola más “personalizada” o “centrada en el paciente”.⁵ En ese sentido, el análisis de los macrodatos permite “modelar” al paciente y ofrecerle a cada individuo lo que mejor se adapte a sus características personales. Adicionalmente, las aplicaciones de Big Data podrían hacer que la medicina sea más participativa.⁶ Con la información generada, el paciente puede participar activamente en las decisiones relacionadas con su salud, facilitando, entre otras cosas, una mejor adherencia a los tratamientos.

Otros dos escenarios en los que se aplican las técnicas analíticas de Big Data son la medicina preventiva y la medicina predictiva, mucho más tangibles para el médico general. En el primer caso, podemos citar como ejemplos la posibilidad de realizar más efectivamente la vigilancia de brotes epidémicos, situaciones de emergencia sanitaria, farmacovigilancia⁷⁻⁸ o el desarrollo de mejores campañas de salud pública, desde la vacunación a la prevención de la obesidad o las conductas suicidas.⁹⁻¹¹ En el segundo caso, partiendo del análisis basado en las técnicas de Big Data, pueden crearse modelos predictivos

más precisos, como por ejemplo para estimar el riesgo de presentar una emergencia cardiovascular, hospitalizarse, o tener una buena o mala evolución luego de un diagnóstico oncológico.¹²⁻¹⁴

Finalmente, deberían tenerse en cuenta algunas preocupaciones vinculadas a las técnicas de Big Data. En este contexto es importante considerar ciertas cuestiones metodológicas al momento de interpretar la información, como los sesgos de registro y asociación. Asimismo, deben contemplarse algunas cuestiones éticas, como la privacidad de los pacientes.¹⁵

En el ejemplo que mostramos a continuación evaluaremos la evidencia a partir de la información provista por Big Data.

Ejemplo

Una cuestión muy importante de la práctica clínica habitual es la relación existente entre la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y los denominados síntomas extraesofágicos. Mucho se ha dicho de la relación entre la ERGE y las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aunque aún es controvertida. Estudios previos han demostrado que los pacientes con ERGE y EPOC coexistentes tienen peor calidad de vida y dificultad para respirar más severa que aquellos con EPOC, pero sin ERGE. Además, se ha sugerido que la ERGE sería un factor de riesgo de exacerbación aguda. Aún es más controvertida la utilización de inhibidores de la bomba de protones (IBP) para evitar las exacerbaciones agudas en pacientes con EPOC.

En el siguiente ejemplo se analizan los efectos del tratamiento de la ERGE con IBP en el riesgo de las exacerbaciones agudas y neumonía en pacientes con EPOC sobre la base del siguiente estudio científico: *Respir Res.* 2023 Mar 11;24(1):75. Se trata de un estudio en el que se utiliza una gran base de datos poblacional que cuenta con información referente a los diagnósticos médicos y los tratamientos instaurados.

El objetivo del estudio fue evaluar los riesgos tanto de la exacerbación como de la neumonía después del tratamiento con IBP para la ERGE en pacientes con EPOC.

Este estudio utilizó una base de datos de reembolso de la República de Corea. Se incluyeron pacientes ≥ 40 años con EPOC como diagnóstico principal y que recibieron tratamiento con IBP para ERGE al menos durante 14 días consecutivos entre enero de 2013 y diciembre de 2018.

Se realizó un análisis de serie de casos auto controlados para calcular el riesgo de exacerbación moderada y grave

y neumonía, en el que cada sujeto de estudio actuó como su propio control, para minimizar la influencia de los factores de riesgo individuales de exacerbación o neumonía.

Resultados

Un total de 104.439 pacientes con EPOC recibieron tratamiento con IBP para la ERGE. El riesgo de exacerbación moderada fue significativamente menor durante el tratamiento con IBP que al inicio del estudio. El riesgo de exacerbación grave aumentó durante el tratamiento con IBP, pero disminuyó significativamente en el período posterior al tratamiento. El riesgo de neumonía no aumentó significativamente durante el tratamiento con IBP.

Conclusiones

El riesgo de exacerbación se redujo significativamente tras el tratamiento con IBP en comparación con el período en el que no fueron tratados. La exacerbación grave puede aumentar debido a la ERGE no controlada, pero luego disminuir después del tratamiento con IBP. No hubo evidencia de un mayor riesgo de neumonía.

Fortalezas y Limitaciones del estudio

La fortaleza de este trabajo es que utiliza una serie de pacientes con un tamaño muestral de gran envergadura, que permite describir la población y dimensionar el problema (representatividad).

Las grandes bases de datos poblacionales permiten construir hipótesis a partir de sus hallazgos y el impacto de varios factores en forma simultánea. La construcción de modelos explicativos o predictivos a partir de estos datos es otra fortaleza de estas bases de gran tamaño.

A su vez, es una serie de casos auto controlados, lo que favorece la minimización del problema de los confundidores.

Las debilidades la constituyen los sesgos en relación a la población elegida, la calidad de los datos y la validez externa, ya que la muestra se toma de una población de Corea y probablemente no sea trasladable a otros grupos poblacionales. También deben considerarse algunas cuestiones en relación a Big Data, como son la heterogeneidad, el tratamiento de los datos, las técnicas de datos asociados que son diferentes a los tradicionales, el alto costo de expertos, el costo y el manejo de la manipulación de la privacidad de los datos.

En resumen, las técnicas analíticas de Big Data llegaron para quedarse. Su aplicación correcta conducirá a una medicina de precisión, enfocada en la prevención de las enfermedades y su tratamiento, aunque considerando la

variabilidad genética individual, el ambiente y el estilo de vida de cada persona.

Propiedad intelectual. El autor declara que los datos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en su institución perteneciente.

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: Masson W. Big Data y medicina de precisión: una visión general hacia el futuro. Acta Gastroenterol Latinoam. 2023;53(3):203-206. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.345>

Referencias

- Gomes MAS, Kovaleski JL, Pagani RN, da Silva VL, Pasquini TCS. Transforming healthcare with big data analytics: technologies, techniques and prospects. J Med Eng Technol. 2023 Jan;47(1):1-11. <https://doi.org/10.1080/03091902.2022.2096133>
- Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. Health Inf Sci Syst 2014;2(1). <https://doi.org/10.1186/2047-2501-2-3>
- Pramanik PK, Pal S, Mukhopadhyay M. Healthcare big data: a comprehensive overview. In research anthology on big data analytics, architectures, and applications. IGI Glob 2022;19-47. <https://doi.org/10.4018/978-1-6684-3662-2.ch006>
- Hong L, Luo M, Wang R, Lu P, Lu W, Lu L. Big Data in Health Care: Applications and Challenges. Data and Information Management. 2018;2(3):175-197. <https://doi.org/10.2478/dim-2018-0014>
- Schulte T, Bohnet-Joschko S. How can Big Data Analytics Support People-Centred and Integrated Health Services: A Scoping Review. Int J Integr Care. 2022 Jun 16;22(2):23. DOI: 10.5334/ijic.5543

6. Konstantinidis M, Lalla EA. Clinical anisotropy: A case for shared decision making in the age of too much data and patient dis-integration. *J Eval Clin Pract*. 2020 Apr;26(2):604-609. DOI: [10.1111/jep.13312](https://doi.org/10.1111/jep.13312)
7. Bouzillé G, Poirier C, Campillo-Gimenez B, Aubert M-L, Chabot M, Chazard E. Leveraging hospital big data to monitor flu epidemics. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018 Feb;154:153-160. DOI: [10.1016/j.cmpb.2017.11.012](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.11.012)
8. Trifiro G, Sultana J, Bate A. From big data to smart data for pharmacovigilance: the role of healthcare databases and other emerging sources. *Drug Saf*. 2018;41:143-149.
9. Mills G. Big data drive efficient rabies vaccination. *Vet Rec*. 2021 Feb;188(3):88-89. DOI: [10.1002/vetr.150](https://doi.org/10.1002/vetr.150)
10. Detecting Suicide and Self-Harm Discussions Among Opioid Substance Users on Instagram Using Machine Learning. *Front Psychiatry*. 2021 May 31;12:551296. DOI: [10.3389/fpsy.2021.551296](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.551296)
11. Tu B, Patel R, Pitalua M, Khan H, Gittner LS. Building effective intervention models utilizing big data to prevent the obesity epidemic. *Obes Res Clin Pract*. 2023 Mar-Apr;17(2):108-115. DOI: [10.1016/j.orcp.2023.02.005](https://doi.org/10.1016/j.orcp.2023.02.005)
12. Scali ST, Stone DH. The role of big data, risk prediction, simulation, and centralization for emergency vascular problems: Lessons learned and future directions. *Semin Vasc Surg*. 2023 Jun;36(2):380-391. DOI: [10.1053/j.semvascsurg.2023.03.003](https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2023.03.003)
13. Schulte T, Wurz T, Groene O, Bohnet-Joschko S. Big Data Analytics to Reduce Preventable Hospitalizations-Using Real-World Data to Predict Ambulatory Care-Sensitive Conditions. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 7;20(6):4693. DOI: [10.3390/ijerph20064693](https://doi.org/10.3390/ijerph20064693)
14. Choi JW, Kang S, Lee J, Choi Y, Kim HC, Chung JW. Prognostication and risk factor stratification for survival of patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide big data analysis. *Sci Rep*. 2023 Jun 27;13(1):10388. DOI: [10.1038/s41598-023-37277-9](https://doi.org/10.1038/s41598-023-37277-9)
15. Kayaalp M. Patient Privacy in the Era of Big Data. *Balkan Med J*. 2018 Jan 20;35(1):8-17. DOI: [10.4274/balkan-medj.2017.0966](https://doi.org/10.4274/balkan-medj.2017.0966)

Big Data and Precision Medicine: an Overview into the Future

Walter Masson 

Chief of Cardiovascular Prevention, Hospital Italiano.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):207-210

Received: 21/08/2023 / Accepted: 21/09/2023 / Published online: 30/09/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.345>

Unlike the "one size fits all" approach, precision medicine uses a person's medical (including genetic), behavioral and environmental information to further individualize their care. This could lead to better prediction of disease in an at-risk individual and more effective diagnosis and treatment when the disease is present. Big data allows for much greater precision and tailoring than ever before, linking disparate data sets to reveal previously unknown correlations and causal pathways. But there are

also ethical issues related to balancing interests, the feasibility of anonymity, the impact on family and groups, and genetic discrimination.

Behavioral and lifestyle factors (such as diet, daily activities, even use of social networks) interact with genetic factors to cause disease. This means that lifestyle data also contain information on the key risk determinants for many of the common chronic diseases that afflict modern societies. These behavioral factors can interact with biological factors to cause disease. Access to data on these behavioral factors not only allows for a better understanding of biological effects, but also for the identification of behavioral changes that can mitigate the effects of biological variants on disease susceptibility.

The generic term "big data" or "Big Data" refers to the set of structured and unstructured data that is so large and complex that it cannot be collected, processed, stored and analysed using traditional methods.¹ In other words, this large amount of information can only be processed and analysed using new technological and digital tools.

Some of the main characteristics of the "Big Data" concept are volume (enormous amount of data), speed (continuous and exponential growth of information), variety (data from different information sources, high

Correspondence: Walter Masson
Email: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

complexity), veracity (reliable sources of information) and added value (generation of new development opportunities).²⁻³ Advances in technology and information technology have made it possible to process this big data, searching for trends or patterns in the information analysed, with the aim of answering questions from different disciplines.

The advanced technologies developed for Big Data have promoted its application in many fields, such as the fight against crime and issues related to insecurity, business management, finance, the Global Positioning System (GPS), commerce, tourism, meteorology, biology or the environment, among others.⁴ On the other hand, the applications of Big Data in health sciences in general, and in medicine in particular, are diverse and cover practically all areas: genomics, epidemiology, clinical trials, diagnostic and prognostic algorithms, telemedicine, administrative management, etc. In other words, the applicability is infinite and includes issues related to research, teaching and healthcare tasks. The sources of medical data on which we could apply Big Data analysis techniques are very diverse, ranging from personal and socio-economic data, clinical characteristics, administrative information to data related to complementary laboratory or imaging studies. The information obtained after analysing the data using Big Data techniques makes it possible to optimize medical practice, making it more "personalized" or "patient-centered".⁵ In this sense, big data analytics makes it possible to "model" the patient and offer each person what best suits his or her personal characteristics. In addition, Big Data applications could make medicine more participatory.⁶ With the information generated, the patient can actively participate in decisions related to his or her health, facilitating, among other things, better adherence to treatment.

Two other scenarios in which Big Data analytics techniques are applied are preventive medicine and predictive medicine, which are much more tangible for the general practitioner. In the first case, we can cite as examples the possibility of carrying out more effective surveillance of epidemic outbreaks, health emergencies, pharmacovigilance⁷⁻⁸ or the development of better public health campaigns, from vaccination to the prevention of obesity or suicidal behavior.⁹⁻¹¹ In the second case, starting from the analysis based on Big Data techniques, more accurate predictive models can be created, for example to estimate the risk of presenting a cardiovascular emergency, hospitalization, or having a good or bad evolution after an oncological diagnosis.¹²⁻¹⁴

Finally, some concerns related to Big Data techniques should be considered. In this context, it is important to consider certain methodological issues when interpreting the information, such as registration and association biases. Some ethical issues, such as patient privacy, should also be considered.¹⁵

In the example shown below, we will evaluate the evidence from the information provided by Big Data.

Example

A very important issue in routine clinical practice is the relationship between gastroesophageal reflux disease (GERD) and so-called extrasophageal symptoms. Much has been said about the relationship between GERD and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), although it remains controversial. Previous studies have shown that patients with coexisting GERD and COPD have worse quality of life and more severe shortness of breath than those with COPD but no GERD. It has also been suggested that GERD is a risk factor for acute exacerbations. More controversial is the use of proton pump inhibitors (PPIs) to prevent acute exacerbations in patients with COPD.

The following example analyses the effects of treating GERD with PPIs on the risk of acute exacerbations and pneumonia in COPD patients based on the following scientific study: *Respir Res.* 2023 Mar 11;24(1):75. This is a study using a large population-based database with information on medical diagnoses and treatments.

The aim of the study was to assess the risk of both exacerbation and pneumonia following PPI treatment for GERD in patients with COPD.

This study used a reimbursement database from the Republic of Korea. Patients aged ≥ 40 years with a primary diagnosis of COPD who received PPI treatment for GERD for at least 14 consecutive days between January 2013 and December 2018 were included.

A self-controlled case-series analysis was performed to estimate the risk of moderate and severe exacerbation and pneumonia, with each study subject serving as his or her own control, to minimize the influence of individual risk factors for exacerbation or pneumonia.

Results

A total of 104,439 COPD were treated with PPIs for GERD. The risk of moderate exacerbation was signifi-

cantly lower during PPI treatment than at baseline. The risk of severe exacerbation increased during PPI treatment but decreased significantly in the post-treatment period. The risk of pneumonia was not significantly increased during PPI treatment.

Conclusions

The risk of exacerbation was significantly reduced after treatment with PPIs compared to the period when they were not treated. Severe exacerbations may increase due to uncontrolled GERD, but then decrease after PPI treatment. There was no evidence of an increased risk of pneumonia.

Strengths and limitations of the study

The strength of this work is that it uses a series of patients with a large sample size, which makes it possible to describe the population and the size of the problem (representativeness).

Large population databases allow the construction of hypotheses based on their findings and the impact of multiple factors simultaneously. The construction of explanatory or predictive models from these data is another strength of these large databases.

At the same time, it is a self-controlled series of cases, which favors the minimization of the confounder problem.

Weaknesses include biases related to the selected population, data quality, and external validity, as the sample was taken from a Korean population and may not be applicable to other populations. Some issues should also be considered in relation to Big Data, such as heterogeneity, data processing, associated data techniques that are different from traditional ones, high expert cost, cost, and handling of data privacy manipulation.

In short, Big Data analysis techniques are here to stay. Their proper application will lead to precision medicine, which focuses on disease prevention and treatment, while taking into account each person's individual genetic variability, environment and lifestyle.

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 related 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: Masson W. *Big Data and Precision Medicine: an Overview into the Future*. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(3):207-210. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.345>

References

- Gomes MAS, Kovaleski JL, Pagani RN, da Silva VL, Pasquini TCS. Transforming healthcare with big data analytics: technologies, techniques and prospects. *J Med Eng Technol*. 2023 Jan;47(1):1-11. <https://doi.org/10.1080/03091902.2022.2096133>
- Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Health Inf Sci Syst* 2014;2(1). <https://doi.org/10.1186/2047-2501-2-3>
- Pramanik PK, Pal S, Mukhopadhyay M. Healthcare big data: a comprehensive overview. In research anthology on big data analytics, architectures, and applications. *IGI Glob* 2022;19-47. <https://doi.org/10.4018/978-1-6684-3662-2.ch006>
- Hong L, Luo M, Wang R, Lu P, Lu W, Lu L. Big Data in Health Care: Applications and Challenges. *Data and Information Management*. 2018;2(3):175-197. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2543925122000791?via%3Dihub>
- Schulte T, Bohnet-Joschko S. How can Big Data Analytics Support People-Centred and Integrated Health Services: A Scoping Review. *Int J Integr Care*. 2022 Jun 16;22(2):23. DOI: 10.5334/ijic.5543
- Konstantinidis M, Lalla EA. Clinical anisotropy: A case for shared decision making in the age of too much data and patient disintegration. *J Eval Clin Pract*. 2020 Apr;26(2):604-609. DOI: 10.1111/jep.13312
- Bouzellé G, Poirier C, Campillo-Gimenez B, Aubert M-L, Chabot M, Chazard E. Leveraging hospital big data to monitor flu epidemics. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018 Feb;154:153-160. DOI: 10.1016/j.cmpb.2017.11.012
- Trifiro G, Sultana J, Bate A. From big data to smart data for pharmacovigilance: the role of healthcare databases and other emerging sources. *Drug Saf*. 2018;41:143-149.
- Mills G. Big data drive efficient rabies vaccination. *Vet Rec*. 2021 Feb;188(3):88-89. DOI: 10.1002/vetr.150.

10. Detecting Suicide and Self-Harm Discussions Among Opioid Substance Users on Instagram Using Machine Learning. *Front Psychiatry*. 2021 May 31;12:551296. DOI: [10.3389/fpsyg.2021.551296](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.551296)
11. Tu B, Patel R, Pitalua M, Khan H, Gittner LS. Building effective intervention models utilizing big data to prevent the obesity epidemic. *Obes Res Clin Pract*. 2023 Mar-Apr;17(2):108-115. DOI: [10.1016/j.orcp.2023.02.005](https://doi.org/10.1016/j.orcp.2023.02.005)
12. Scali ST, Stone DH. The role of big data, risk prediction, simulation, and centralization for emergency vascular problems: Lessons learned and future directions. *Semin Vasc Surg*. 2023 Jun;36(2):380-391. DOI: [10.1053/j.semvacsurg.2023.03.003](https://doi.org/10.1053/j.semvacsurg.2023.03.003)
13. Schulte T, Wurz T, Groene O, Bohnet-Joschko S. Big Data Analytics to Reduce Preventable Hospitalizations-Using Real-World Data to Predict Ambulatory Care-Sensitive Conditions. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 7;20(6):4693. DOI: [10.3390/ijerph20064693](https://doi.org/10.3390/ijerph20064693)
14. Choi JW, Kang S, Lee J, Choi Y, Kim HC, Chung JW. Prognostication and risk factor stratification for survival of patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide big data analysis. *Sci Rep*. 2023 Jun 27;13(1):10388. DOI: [10.1038/s41598-023-37277-9](https://doi.org/10.1038/s41598-023-37277-9)
15. Kayaalp M. Patient Privacy in the Era of Big Data. *Balkan Med J*. 2018 Jan 20;35(1):8-17. DOI: [10.4274/balkanmedj.2017.0966](https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0966)

La era de la endoscopia inteligente: cómo la inteligencia artificial potencia la endoscopia digestiva

Jorge Baquerizo-Burgos  · María Egas-Izquierdo  · Doménica Cunto  · Carlos Robles-Medrandá 

Departamento de Endoscopia, Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED), Guayaquil, Ecuador.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):211-225

Recibido: 09/08/2023 / Aceptado: 14/09/2023 / Publicado online: 30/09/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.339>

Resumen

La inteligencia artificial es un campo de la ciencia y la ingeniería que se ocupa de la comprensión computacional de comportamientos inteligentes y la creación de artefactos que exhiben tales comportamientos, lo que permite a las computadoras funcionar y pensar de manera similar a la de los seres humanos. Esta tecnología ayuda a superar los múltiples retos que enfrentan los profesionales de la salud y aporta al diagnóstico, al manejo y al pronóstico de los pacientes. Actualmente se están desarrollando varios modelos para la endoscopia digestiva, incluyendo algunos que permiten la detección de estructuras anatómicas que pueden ayudar en el entrenamiento de los médicos, servir como guía durante los procedimientos endoscópicos o para la estratificación de lesiones pre-

malignas y malignas. De esta forma disminuirían los falsos negativos y se proporcionarían más tratamientos oportunos. En la actualidad existen sistemas computarizados de detección de lesiones y de diagnóstico en los distintos segmentos de la vía digestiva, cada uno con funciones particulares que proporcionan asistencia durante los procedimientos. Todo esto se ha llevado a cabo con el fin de reducir los riesgos derivados de los factores humanos y ambientales, entre otros, los cuales pueden afectar el diagnóstico y el manejo de las enfermedades. Los modelos de inteligencia artificial en la endoscopia digestiva pueden, además de mejorar la impresión visual de los endoscopistas, disminuir la curva de aprendizaje a través de la aplicación de tecnologías precisas. De esta manera, se reduce la diferencia entre los endoscopistas expertos y menos expertos. En este artículo se discuten los avances tecnológicos de la inteligencia artificial en la endoscopia digestiva y los aspectos futuros relacionados.

Palabras claves. Inteligencia artificial, detección asistida por computadora, diagnóstico asistido por computadora, aprendizaje profundo, endoscopia.

The Era of Intelligent Endoscopy: How Artificial Intelligence Empowers Digestive Endoscopy

Summary

Artificial intelligence is a field of science and engineering that focuses on the computational understanding of

Correspondencia: Jorge Baquerizo-Burgos
Correo electrónico: jorgebaquerizoburgos@gmail.com

intelligent behaviors and the creation of artifacts that exhibit such behaviors, enabling computers to function and think similarly to humans. This technology assists in overcoming the various challenges that healthcare professionals face, contributing to the diagnosis, management, and prognosis of patients. Currently, several artificial intelligence models have been developed in the field of digestive endoscopy, including some that enable the detection of anatomical structures that can aid in the training of medical professionals, serve as guides during endoscopic procedures, or assist in stratifying pre-malignant and malignant lesions. This reduces false negatives, providing timely treatments. Computerized lesion detection and diagnostic systems exist for different segments of the digestive tract, each with specific functions that provide assistance during procedures. All of this has been done with the aim of reducing risks stemming from human and environmental factors, among others, which can affect early diagnosis and management of diseases. Artificial intelligence models for digestive endoscopy can not only enhance the visual impression for endoscopists but also reduce the learning curve through the application of precise technologies, thus bridging the gap between experienced and less experienced endoscopists. This article discusses the technological advancements of artificial intelligence in digestive endoscopy and related future aspects.

Keywords. Artificial intelligence, Computer-assisted detection, computer-assisted diagnosis, deep learning, endoscopy.

Abreviaturas

IA: Inteligencia artificial.

ML: Machine learning (aprendizaje de máquinas).

DL: Deep learning (aprendizaje profundo).

CADe: Computer-assisted detection device (dispositivo de detección asistida por computadora).

CADx: Computer-assisted diagnostic device (dispositivo de diagnóstico asistido por computadora).

EUS: Endoscopic ultrasound (ultrasonido endoscópico).

EGD: Esofagogastroduodenoscopia.

AUC: Area under the curve (área bajo la curva).

EB: Esófago de Barrett.

NBI: Narrow Band Imaging (imágenes de banda estrecha).

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

SVM: Support Vector Machine (máquinas de vector en soporte).

CNN: Convolutional Neural Network (red neuronal convolucional).

CCR: Cáncer colorrectal.

RR: Riesgo relativo.

PDR: Polyp Detection Rate (tasa de detección de pólipos).

CPRE: Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo.

mAP: Mean Average Precision (media de precisión).

FPS: Frames per Second (fotogramas por segundo).

NPMI: Neoplasia papilar mucinosa intraductal.

GIST: Gastrointestinal Stromal Tumors (tumores del estroma gastrointestinal).

Introducción

Inteligencia artificial: conceptos básicos

La inteligencia artificial (IA) es una rama de las ciencias de la computación cuyo objetivo es la ejecución de comprensiones inteligentes a partir de un conjunto de modelos.¹ Usando un conjunto de algoritmos, la IA es capaz de funcionar y pensar como un ser humano mediante un proceso de aprendizaje basado en el entrenamiento y tiene como ventaja el poder completarlo en menor tiempo que el ser humano.¹ Adicionalmente, esta tecnología puede integrar el aprendizaje de máquinas (machine learning, ML) y una rama de éste, el aprendizaje profundo (deep learning, DL).²

El ML es un subgrupo de la IA que se caracteriza por la utilización de modelos matemáticos para el aprendizaje de datos que posteriormente permitirán el reconocimiento de patrones.³ A partir de los algoritmos se crean modelos predictivos que permiten el análisis de datos y la resolución de problemas complejos. Asimismo, el ML puede ser supervisado, no supervisado y de reforzamiento.^{2,4,5}

- El aprendizaje supervisado está basado en el entrenamiento a partir de datos bien categorizados o etiquetados (supervisión externa). Los datos etiquetados son divididos para el entrenamiento y la validación interna. Este tipo de aprendizaje está basado en la regresión, la clasificación y la caracterización.^{2,3}

- El aprendizaje no supervisado o automatizado es el modelo que aprende de datos no categorizados y que permite al algoritmo actuar sin ningún tipo de guía, basándose en el entendimiento de patrones y, por ende, requiriendo mayor cantidad de información.^{2,3}

- El aprendizaje de reforzamiento no requiere datos ni supervisión para alimentarse sino que está basado en el aprendizaje del entorno a partir de recompensas.^{2,3}

El DL es una categoría especial del ML, el cual está basado en la arquitectura de redes neuronales análogas a las del cerebro humano.³ Consiste en una capa inicial que recibe una entrada o *input*; a esta capa la sigue un conjunto de capas medias ocultas o *hidden layers* y, a continuación, la capa final de salida u *output* (Figura 1). Cada capa de esta red consiste en un grupo de neuronas o nodos que convierten (activación) un *input* en *output* a

partir de funciones matemáticas.² El *output* de una capa anterior sirve de *input* para la capa siguiente, y así sucesivamente, hasta llegar a la capa de salida y obtener un resultado o detección.^{2,3}

El desarrollo del modelo de detección basado en DL incluye tres fases principales. En la primera fase, se realiza la recolección de datos (imágenes o videos) y se etiquetan adecuadamente las estructuras que se utilizarán en el aprendizaje del modelo. Luego, en la segunda fase, se establece la arquitectura del modelo y se crean las redes neuronales (capa de entrada, capas medias y capa de salida). Finalmente, en la tercera fase, se utilizan las muestras obtenidas en las fases anteriores para realizar el entrenamiento del modelo y su subsecuente validación interna (Figura 2).¹ De esta última fase se obtienen las métricas para la evaluación del rendimiento del modelo (Tabla 1).

Figura 1. Representación esquemática de la arquitectura de los modelos de redes neuronales convolucionales

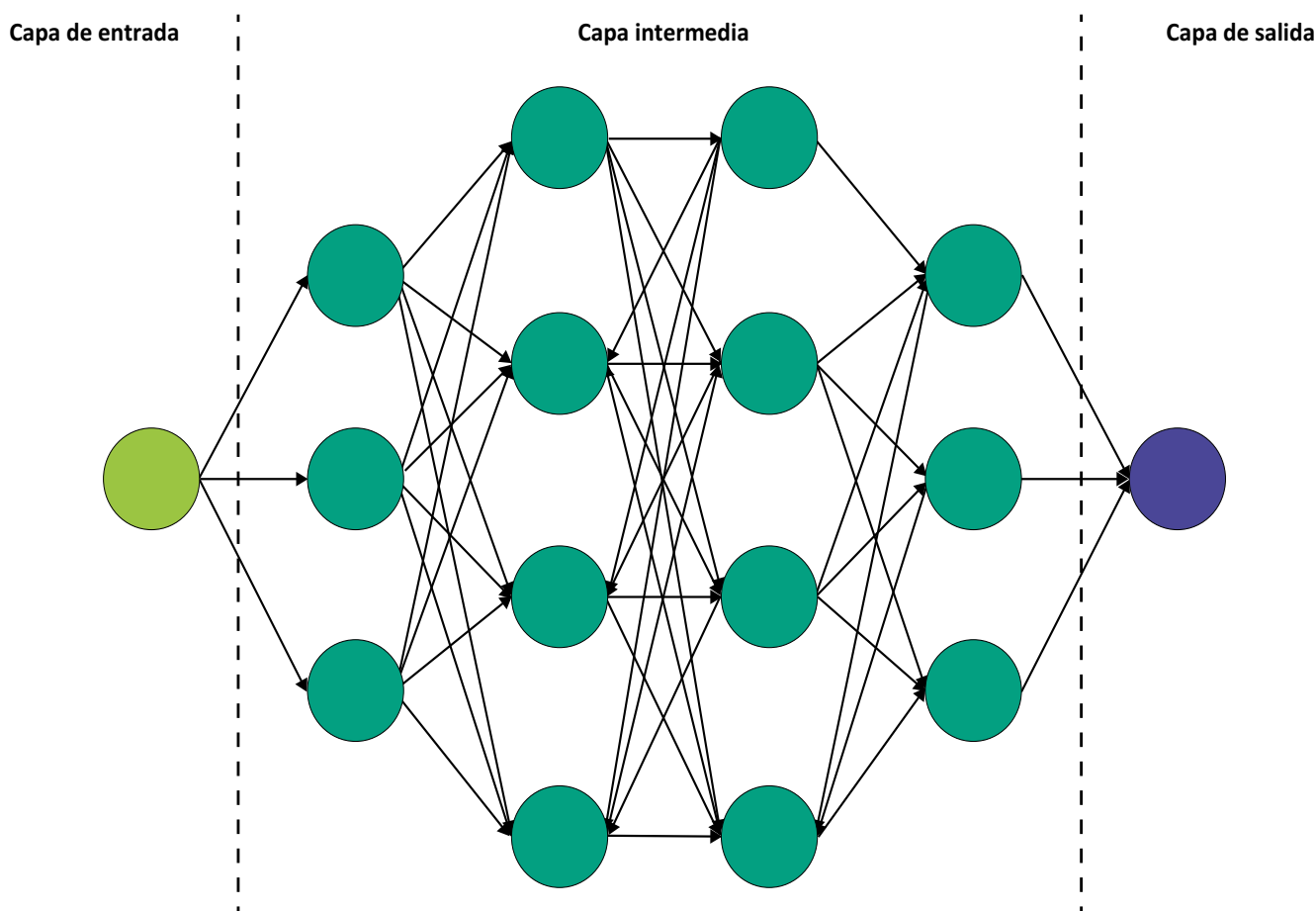
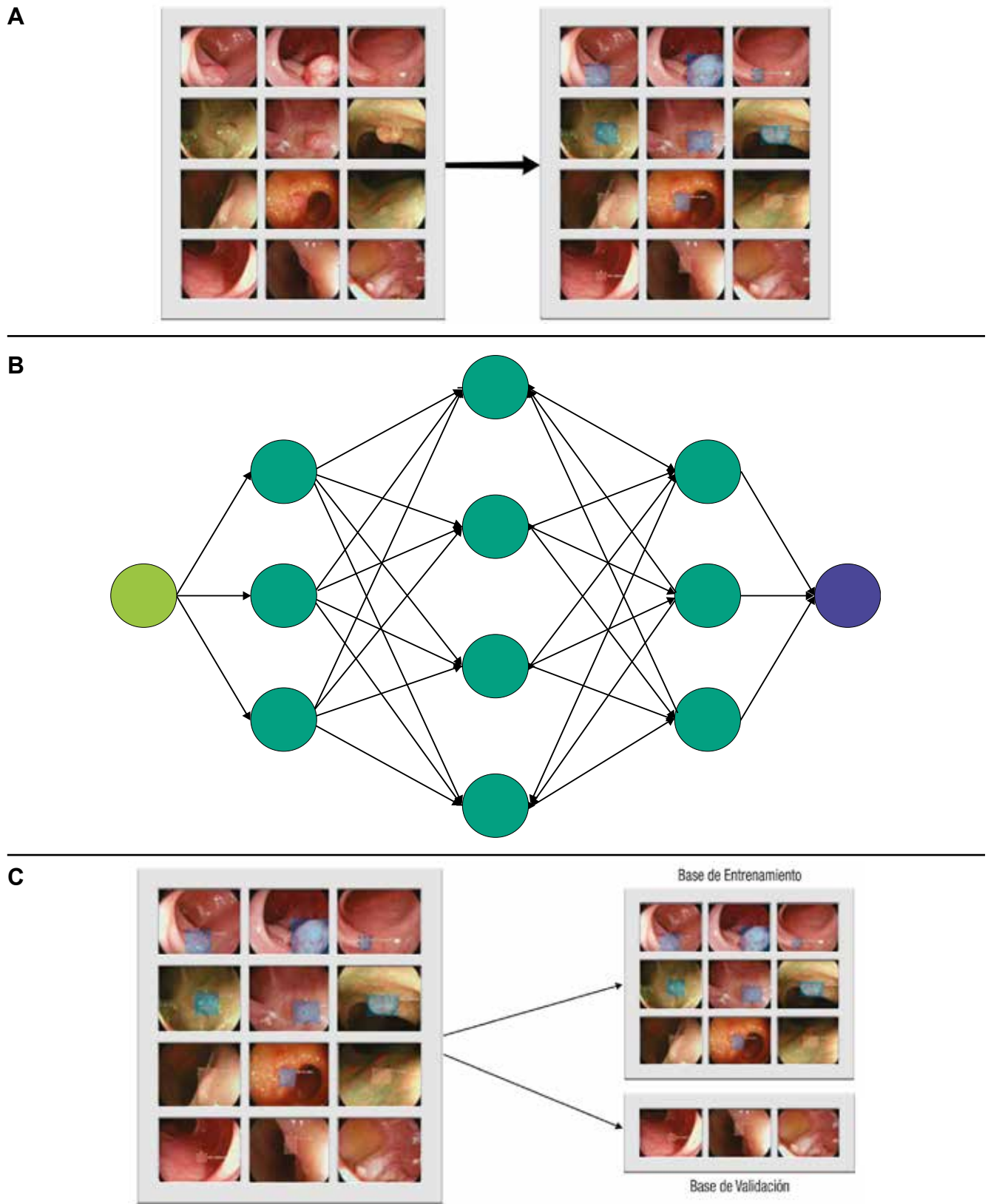


Figura 2. Fases de desarrollo de modelos de aprendizaje profundo



A) Representa la fase de recolección de datos y etiquetado. B) Establecimiento de la arquitectura del modelo. C) Fase de entrenamiento del modelo por medio del uso de las muestras obtenidas en la primera fase.

Tabla 1. Métricas obtenidas para evaluación del rendimiento de los modelos de aprendizaje profundo

Métricas	Definición
Sensibilidad:	La fracción de muestras positivas realmente clasificadas como positivas.
Especificidad:	La fracción de muestras negativas realmente clasificadas como negativas.
Precisión:	La fracción de las muestras correctamente clasificadas.
Puntaje F1:	La media armónica de sensibilidad y valor predictivo positivo.
IoU:	El rendimiento de la detección de objetos al comparar el "ground truth" con la detección del modelo.

IoU: Intersección sobre la unión.

Aplicaciones clínicas de la inteligencia artificial

Las aplicaciones clínicas de la IA han aumentado progresivamente en el área de la salud, incluida la gastroenterología. La IA ayuda a superar los múltiples retos que enfrentan los profesionales de la salud durante la adquisición, el análisis y la aplicación de conocimientos que aportan al diagnóstico, al manejo y al pronóstico de los pacientes.¹ Además, la automatización en la identificación y el reconocimiento de imágenes ayudan a la reducción de errores derivados de factores humanos (fatiga, carga laboral, entre otros).

El avance tecnológico ha permitido la realización de sistemas inteligentes que facilitan la detección o la estratificación de lesiones observadas durante procedimientos endoscópicos o imagenológicos. Estos se denominan dispositivos de detección asistida por computadora (*Computer-assisted detection device, CADe*) o de diagnóstico asistido por computadora (*Computer-assisted diagnostic device, CADx*).⁶ De esta manera, la aplicación de estos dispositivos en la endoscopia digestiva puede facilitar y aumentar la detección de lesiones durante los procedimientos y categorizar lesiones en benignas y malignas en tiempo real.

Inteligencia artificial en la endoscopia digestiva

Actualmente se están desarrollando varios modelos para la endoscopia digestiva alta y baja, y para procedimientos endoscópicos avanzados (colangioscopia y ultrasonido endoscópico, EUS) (Tabla 2). Estos modelos incluyen CADe y CADx con algoritmos característicos que permiten distintas funcionalidades como detectar estructuras anatómicas y lesiones específicas, ayudar en el entrenamiento de los médicos, servir como guía durante los procedimientos endoscópicos, reducir el número de

falsos negativos por medio de la caracterización y la estratificación de lesiones premalignas y malignas, entre otras.⁴

En los siguientes apartados se revisará información actualizada sobre los usos de la IA y su repercusión de acuerdo con el tipo de evaluación endoscópica.

Tabla 2. Aplicaciones de la inteligencia artificial en los distintos segmentos de la vía digestiva

Segmento	Aplicación de la IA
Esófago	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico temprano de EB. • Clasificación de lesiones en benignas y malignas. • Reconocimiento de carcinoma esofágico. • Invasión y profundidad de lesiones tumorales.
Estómago	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización de puntos ciegos. • Detección de lesiones sugestivas de cáncer. • Invasión y profundidad de lesiones tumorales. • Diferenciación entre tejido normal y patológico. • Detección de ERGE. • Detección de gastritis asociada a <i>H. pylori</i>.
Intestino delgado	<ul style="list-style-type: none"> • Detección y clasificación de lesiones (pólipos, sangrados, úlceras). • Estudio de enfermedad de Crohn y enfermedad celiaca.
Colon	<ul style="list-style-type: none"> • Detección y caracterización de pólipos • Asistencia durante procedimientos de tamizaje
Vía biliar	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de áreas sugestivas de neoplasia • Detección de estructuras normales • Asistencia para obtención de biopsias

IA: Inteligencia artificial; EB: Esófago de Barrett; ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Endoscopia digestiva alta

También conocida como esofagogastroduodenoscopia (EGD), es un procedimiento de gran importancia en el diagnóstico de las lesiones del tracto gastrointestinal superior.^{7,8} Sin embargo, la tasa de diagnóstico varía según el desempeño de cada endoscopista.⁹ Los errores durante la realización de la EGD son una de las principales causas en el fallo del diagnóstico de lesiones premalignas y de enfermedades esofagogastroduodenales severas. Los sistemas de IA han sido desarrollados para sobrepasar las barreras técnicas antes descritas. Su aplicación en el tracto digestivo superior va desde la localización anatómica hasta la detección y la evaluación de lesiones malignas y premalignas.⁷⁻¹⁰

Takiyama *et al.* desarrollaron un modelo de IA capaz de clasificar las estructuras anatómicas del tracto digestivo

superior, el cual ha mostrado un buen desempeño durante la identificación de la laringe (AUC 1,00), el esófago (AUC 1,00), el estómago (superior, medio e inferior) y el duodeno (AUC 0,99).⁷

Por otro lado, en el estudio multicéntrico realizado por Luo *et al.* se evaluó la precisión diagnóstica del modelo GRADIS para la detección de neoplasias del tubo digestivo superior (esófago y estómago). Este modelo alcanzó una precisión diagnóstica del 95,5% (IC 95%: 95,2 - 95,7) durante la validación interna. Al comparar su desempeño con el de los endoscopistas que tenían diferentes niveles de experiencia, la sensibilidad fue similar a la de los expertos (94,2% *versus* 94,5%) y mayor al compararla con los endoscopistas competentes (94,2% *versus* 85,8%) y los endoscopistas en entrenamiento (94,2% *versus* 72,2%).¹¹ Adicionalmente, la precisión diagnóstica de los expertos (92,8%) al usar el modelo de IA fue similar al grupo de endoscopistas competentes (93,4%) y endoscopistas en entrenamiento (90,4%).¹¹ Esto demuestra que la aplicación de IA disminuye la brecha entre expertos y no expertos.¹¹

Esófago

La precisión en el diagnóstico temprano del esófago de Barrett (EB) y de la neoplasia esofágica continúa siendo un reto incluso para muchos endoscopistas experimentados. Una vez identificado el EB, es necesaria la identificación de las regiones con displasia o adenocarcinoma temprano.

Los modelos de IA han sido designados con el fin de ayudar a los endoscopistas a mejorar la precisión en el diagnóstico de las lesiones mencionadas,¹² e incluyen sistemas para la clasificación de las neoplasias que aplican la magnificación en vivo con alta precisión (89,9%). Esto ha permitido el diagnóstico y la diferenciación tempranos de neoplasia en el EB.^{13,14}

El CADx desarrollado y validado por De Groof *et al.* permitió la clasificación de imágenes neoplásicas y no neoplásicas en el EB comparándola con el desempeño de 53 endoscopistas. El modelo superó el desempeño de los endoscopistas y obtuvo mayor precisión (88% *versus* 73%), sensibilidad (93% *versus* 72%) y especificidad (83% *versus* 74%).¹⁵

Por otro lado, debido a la gran importancia en el reconocimiento y el tratamiento oportuno del carcinoma de esófago, los investigadores han desarrollado sistemas que permiten la detección de las lesiones, así como también la invasión de la enfermedad.^{12,16,17} El carcinoma esofágico suele ser detectado en estadios tardíos, y las lesiones pequeñas suelen ser detectadas por endoscopistas muy experimentados.¹² La IA permite la detección de lesiones menores de 10 mm con una gran precisión (91,4%), incluso mayor que muchos endoscopistas denominados expertos

(> 15 años; 88,8%), con moderada experiencia (5 - 15 años; 81,6%), y baja experiencia (< 5 años; 77,2 %).¹⁶

La determinación de la profundidad de la lesión permite la selección del tratamiento (quirúrgico, endoscópico, farmacológico) y la determinación del pronóstico.¹⁷ Uno de los modelos con gran exactitud diagnóstica en la predicción de la profundidad de la invasión del carcinoma escamoso del esófago es el propuesto por Tokai *et al.* Los investigadores utilizaron 1751 imágenes para el entrenamiento y 291 para la validación; se obtuvo una sensibilidad del 84,1% y una exactitud diagnóstica del 80,9% en la estimación de la profundidad de la invasión del carcinoma. A su vez, al comparar el modelo con trece endoscopistas éste obtuvo mayor exactitud diagnóstica y mayor AUC.¹⁷

Estómago

El cáncer de estómago suele presentar síntomas inespecíficos durante sus estadios tempranos; debido a esto los pacientes suelen ser diagnosticados en estadios avanzados. El pronóstico del cáncer de estómago depende de la valoración de la profundidad y de la detección temprana de las lesiones. Se ha reportado que la detección temprana del cáncer de estómago puede aumentar la supervivencia a los 5 años a un 90%.¹⁸

De acuerdo con Menon *et al.*, la tasa de falsos negativos en el diagnóstico de cáncer de estómago temprano puede alcanzar el 25%.¹⁸ Los sistemas de automatización buscan disminuir este porcentaje con modelos que clasifiquen las imágenes del estómago en la EGD para monitorear puntos ciegos con gran precisión,¹⁹ modelos que detecten lesiones sugestivas de cáncer de estómago¹¹ y lesiones precancerosas,²⁰ y que además evalúen la profundidad de la invasión.²¹

La cromoendoscopia es uno de los métodos diagnósticos utilizados para la detección temprana de neoplasia gástrica. Sin embargo, durante una sesión endoscópica se pueden generar múltiples fotogramas de videos (*frames*) que convierten la revisión de ésta en una labor exhaustiva para los endoscopistas.

Para evitar pérdidas durante la evaluación, Ali *et al.* desarrollaron un CADx entrenado para clasificar fotogramas normales y patológicos a partir de la textura local y global. Este mostró una sensibilidad, especificidad, precisión y AUC del 91%, 82%, 87% y 0,91%, respectivamente.²² El modelo demostró ser una ayuda diagnóstica durante la detección temprana del cáncer gástrico ya que reduce el tiempo utilizado para la evaluación de la secuencia endoscópica.

El modelo estudiado por Wu *et al.*¹⁹ obtuvo alta precisión, especificidad y sensibilidad (92,5%, 94% y 91%, respectivamente) en la evaluación de no malignidad y superó a los endoscopistas expertos en esta tarea.¹⁹ Adicionalmente, durante procedimientos en tiempo real mostró

un gran rendimiento en la detección del adenocarcinoma gástrico temprano con monitorización de puntos ciegos. Junto a este, otros modelos de IA han mostrado una gran precisión durante el diagnóstico de la neoplasia gastrointestinal comparable con la de endoscopistas expertos.^{11,17}

Por otro lado, se han desarrollado modelos que además de identificar las lesiones neoplásicas también predicen su profundidad. Nagao *et al.* entrenaron a un modelo para predecir la invasión en profundidad del cáncer gástrico utilizando imágenes convencionales de luz blanca, imágenes de banda estrecha (*Narrow Band Imaging, NBI*), e imágenes con contraste índigo carmín.²¹ El modelo demostró alta precisión basada en los tres sistemas (imágenes de luz blanca 94,5%, NBI 94,3% e índigo carmín 95,5%).²¹

Zhu *et al.* (precisión total 89,16%) y Yoon *et al.* (sensibilidad 81,7%, especificidad 75,4%) han reportado que la precisión diagnóstica de su modelo para evaluar la profundidad de la invasión es comparable con la de otros métodos convencionales. Las ventajas de utilizar estos modelos radican en la evaluación más objetiva de las características macroscópicas de las lesiones, con la disminución del uso de otras técnicas invasivas como el EUS.^{21,23,24}

Además de la identificación de neoplasia, otras aplicaciones incluyen la detección de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)²⁵ y de gastritis asociada a *Helicobacter pylori*.²⁶ Modelos desarrollados para la asistencia durante la clasificación de la ERGE con NBI han alcanzado una precisión diagnóstica total del 99,2% para lesiones grado A-B, 100% para lesiones grado C-D y 100% en el grupo control. Por lo tanto, se consideran de gran utilidad para la asistencia durante la detección de lesiones compatibles con ERGE, y aumentan la precisión diagnóstica en endoscopistas en entrenamiento.²⁵

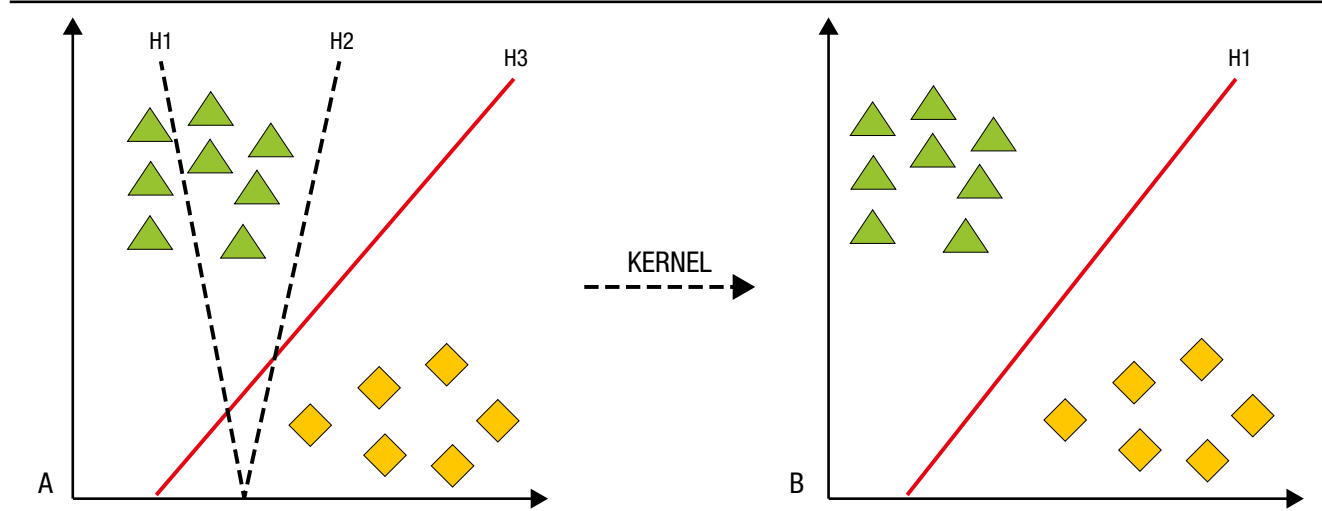
Por otro lado, la red neuronal diseñada para la predicción de *Helicobacter pylori* en imágenes endoscópicas diagnosticó correctamente el 80% de los casos negativos, el 84% de los casos erradicados y el 48% de los casos positivos. Los autores de este estudio resaltan la utilidad de este modelo en la identificación de pacientes que requieran alguna prueba de confirmación de *Helicobacter pylori* a partir de los resultados endoscópicos, y recomiendan su uso como asistencia diagnóstica.²⁶

Intestino delgado

La cápsula endoscópica, procedimiento no invasivo, permite la detección y la clasificación de lesiones (sangrado, úlceras y pólipos), la valoración de la motilidad intestinal y la evaluación de la enfermedad celíaca, entre otras patologías que afectan especialmente al intestino delgado. Sin embargo, la evaluación de la gran cantidad de imágenes obtenidas (> 60 000 imágenes) y la dificultad para el manejo direccional de la cápsula (dependiente totalmente de la peristalsis del tubo digestivo) hacen que el estudio sea prolongado (de 45 minutos a 8 horas) y tedioso. Para sobrellevar las dificultades técnicas derivadas de este procedimiento se ha buscado su automatización a partir de la IA.²⁸

Los modelos de IA para cápsula endoscópica han basado su desarrollo en DL. La clasificación y categorización de las imágenes se realiza a partir de máquinas de vector en soporte (*SVM*, por sus siglas en inglés). Por medio de estos modelos, los datos son separados por hiperplanos de dos o más dimensiones. Luego de utilizar los parámetros de Kernel, se consigue el hiperplano «óptimo» que crea «fronteras» para la categorización de los datos (Figura 3).^{27,28} Posterior a la categorización se forman los algoritmos de DL que crean así las redes neuronales artificiales.^{27,29}

Figura 3. Máquinas de vector en soporte (*SVM*) para clasificación de datos



A) Clasificación linear con hiperplanos (H1, H2, H3) por SVM. B) Datos clasificados con un hiperplano (H1) óptimo posterior a los parámetros de Kernel.

Actualmente, los modelos de IA para cápsula endoscópica incluyen el seguimiento de la cápsula, la detección de pólipos, sangrado, úlceras, y el estudio de patologías propias del intestino delgado como la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn.²⁶

En general, en el tracto gastrointestinal, los modelos incorporados en la cápsula endoscópica permiten su seguimiento y localización en los distintos segmentos (boca, estómago, intestino delgado y colon), previa anulación de *frames* con «ruido» (heces, burbujas, entre otros) con una sensibilidad y especificidad > 88%.³⁰ La evaluación de las imágenes de acuerdo con su localización topográfica ahorra tiempo de estudio y aumenta la precisión diagnóstica.³⁰

En el estudio multicéntrico publicado por Ding *et al.*³⁰ se desarrolló una red neural convolucional (CNN) para la identificación de imágenes normales, inflamación, úlceras, pólipos, linfangiectasias, sangrado, enfermedad vascular, divertículos y parásitos, entre otros. Al comparar los resultados del modelo de los gastroenterólogos participantes, se obtuvo una sensibilidad del 98,9% (IC 95%: 99,7-99,9) *versus* 74,6% (IC 95%: 73,1-76) en la identificación de anomalías por paciente y una sensibilidad del 99,9% (IC 95%: 99,6 - 99,9) *versus* 76,9% (IC 95%: 75,6 - 78,2) en el análisis por lesión. Asimismo, el tiempo de lectura por paciente fue menor en el grupo de la CNN *versus* los gastroenterólogos (5,9 ± 2,23 minutos *versus* 96,6 ± 22,53 minutos, $p < 0,001$). A partir de estos resultados los investigadores concluyeron que la aplicación de la IA en la cápsula endoscópica es una herramienta importante para ayudar a los gastroenterólogos a analizar las imágenes capturadas con este dispositivo de manera más eficiente y precisa.³¹

Los modelos para la detección de sangrado en tiempo real alcanzan una precisión diagnóstica de hasta el 99%.³²⁻³⁴ El modelo de Aoki *et al.* detectó sangrado gastrointestinal con una sensibilidad, especificidad y precisión del 96,6%, 99,9% y 99,9%, respectivamente.³¹ Otros modelos desarrollados ayudan a la estratificación y predicción del riesgo de hemorragias recurrentes con el fin de brindar un tratamiento oportuno y evitar endoscopias innecesarias.^{35,36}

Para la detección de úlceras y erosiones, el modelo de Wang *et al.* alcanzó una precisión diagnóstica del 92,1%.³⁷ Para la identificación de tumores la precisión diagnóstica parte del 86%, con una sensibilidad que oscila entre el 88% y el 97%, y una especificidad entre el 81% y el 96%.³⁸

En un metaanálisis reciente sobre la CNN en cápsulas endoscópicas, se obtuvo una sensibilidad agrupada

y una especificidad del 96% (IC 95%: 91-98) y 97% (IC 95%: 93-99) en la detección de úlceras y erosiones; 97% (IC 95%: 93-99) y 100% (IC 95%: 99-100) en la identificación de sangrado gastrointestinal; 97% (IC 95%: 82-99) y 98% (IC 95%: 92-99) en la detección de cáncer y pólipos.³⁷

Adicionalmente, los modelos desarrollados para la identificación de enfermedad inflamatoria intestinal por medio de cápsula endoscópica alcanzan en la actualidad altos niveles de precisión (83,3% al 90,8%)³⁹ y permiten también el reconocimiento de patrones ocultos de la enfermedad.⁴

En comparación con los endoscopios actuales con los que se obtienen imágenes de muy alta calidad, la calidad de las imágenes de la cápsula endoscópica es baja.²⁷ Sin embargo, los modelos de IA para la cápsula endoscópica tienen la ventaja de contar con una base de datos robusta, alimentada con una gran cantidad de imágenes útiles para la creación de la CNN.

Endoscopia digestiva baja

Intestino grueso

El cáncer colorrectal (CCR) se considera en la actualidad una de las principales causas de muerte relacionadas con el cáncer en hombres y mujeres.⁴⁰ Para la identificación temprana de lesiones premalignas (pólipos y adenomas) la colonoscopia sigue siendo un estudio imprescindible. Sin embargo, de acuerdo con la literatura, se puede perder la identificación de aproximadamente el 25% de estas lesiones, incluso en manos expertas.⁴¹ Las lesiones premalignas no detectadas aumentan el riesgo de desarrollar CCR.

Para la detección y caracterización de los pólipos se han desarrollado sistemas automatizados. Los primeros sistemas desarrollados utilizaban una cantidad reducida de imágenes y tenían como consecuencia una precisión diagnóstica baja (72%).⁴² Posteriormente, se han entrenado nuevos modelos con mayor precisión (> 95%), que utilizan un mayor número de imágenes. Esto permite que en la actualidad se pueda evaluar mejor los pólipos y los adenomas diminutos (≤ 5 mm); y predecir el pronóstico del CCR, la supervivencia de los pacientes y la presencia de invasión a distancia.^{42,43}

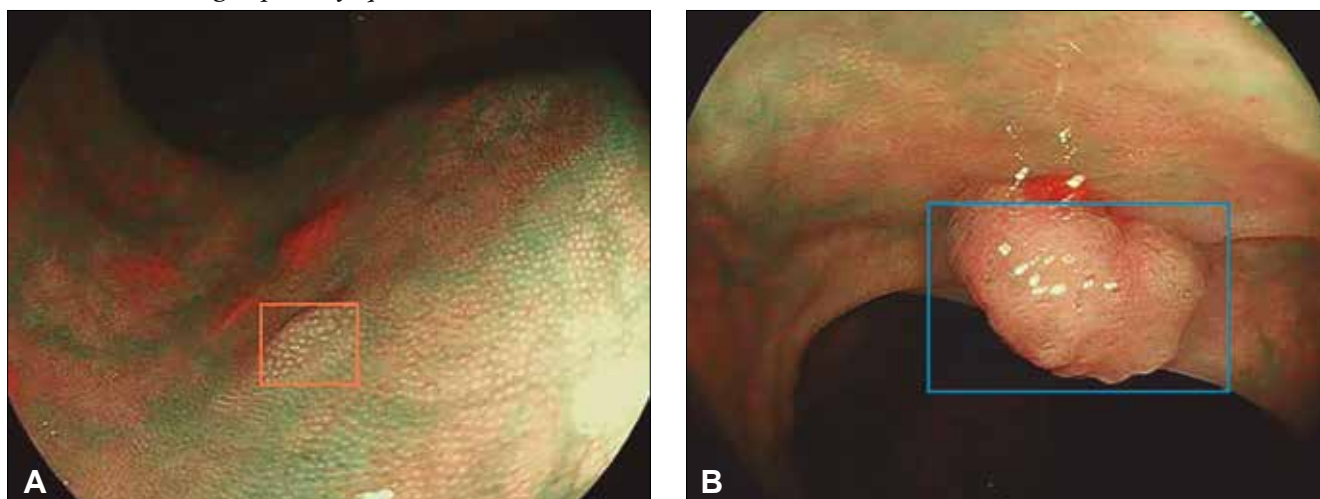
Un metaanálisis evaluó el rendimiento de los CADE en la detección de neoplasia colorrectal.⁴⁴ Los autores obtuvieron mayor tasa de detección de adenomas (*adenoma detection rate, ADR*) en los grupos en los que se usaron los CADE en comparación con sus grupos control (36,6% *versus* 25,2%; RR: 1,44; IC 95%: 1,27-1,62; $p < 0,01$). Asimismo, la detección de adenomas por colonoscopia fue superior en los grupos en los que se usaron CADE en

comparación con el grupo control (50,3% *versus* 34,6%; RR: 1,70; IC 95%: 1,53-1,89; $p < 0.01$). Los autores no evidenciaron una diferencia significativa en la eficiencia de la colonoscopia (tiempo de retirada) entre los grupos en que se usaron CADe y el grupo control.⁴⁴

Robles-Medranda *et al.* estudiaron la eficiencia de la colonoscopia asistida por IA para la detección de pólipos y adenomas durante los estudios de *screening* de CCR (Figura 4).⁴⁵ Los resultados obtenidos por los autores

fueron comparados de acuerdo con el nivel de experiencia de los endoscopistas (expertos *versus* no expertos). Con la asistencia de la IA durante los procedimientos endoscópicos, se obtuvo un aumento de la ADR y tasa de detección de pólipos del 16,5% al 18,2% y del 50,4% al 60%, respectivamente. De acuerdo con el nivel de experiencia, el aumento de la ADR fue evidente en el grupo *junior* (10,8% a 16,2%), que se aproximó al nivel de los expertos.⁴⁵

Figura 4. Detección de lesión polipoide en colon utilizando un dispositivo de detección asistido por computadora (CADe) (AITROL, mdconsgroup, Guayaquil, Ecuador)



A: Lesión polipoide tipo I según la clasificación de NICE (delimitación naranja). B: Lesión polipoide tipo II según la clasificación de NICE (delimitación azul).

Además, se han diseñado CADx con capacidad de caracterizar de manera inmediata los pólipos utilizando tecnología de imágenes más allá de la endoscopia con luz blanca y NBI magnificada, y la endomicroscopia confocal. En este campo, un modelo desarrollado por Sánchez-Montes *et al.* para la predicción de la clasificación histológica de los pólipos, alcanzó una precisión diagnóstica, una sensibilidad y una especificidad del 91,1%, 92,3%, y 89,2%, respectivamente.⁴⁶

Adicionalmente, características como la depresión de la lesión, la convergencia de los pliegues, y el patrón capilar irregular y heterogéneo se asocian con la invasión en profundidad de las lesiones premalignas. Los modelos actuales de los CADe para la identificación de las características antes descritas resultan atractivos antes de determinar el tipo de tratamiento a realizar (por ejemplo, la resección endoscópica de la mucosa).⁴

Técnicas endoscópicas avanzadas

A pesar de que en la actualidad se encuentran disponibles algunos métodos diagnósticos, como colangioscopia, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE)

o EUS para el estudio del sistema biliopancreático, existen dificultades en la diferenciación de lesiones y discrepancia entre los evaluadores.

Colangioscopia

Como la colangioscopia es una técnica endoscópica avanzada, relativamente nueva y sin guías de entrenamiento establecidas, la impresión visual entre los operadores es muy variable.⁴⁷ Se han creado varias clasificaciones para detectar malignidad basándose en las características macroscópicas de las lesiones de la vía biliar durante el procedimiento,⁴⁸⁻⁵¹ con la intención de disminuir esta variabilidad entre los observadores. Sin embargo, estas clasificaciones no han logrado ese objetivo.⁴⁷

Recientemente, se han empezado a desarrollar modelos de IA con la finalidad de ayudar a los operadores a detectar lesiones malignas y a obtener biopsias. Los primeros modelos de IA en la colangioscopia fueron desarrollados para la detección de vasos sanguíneos tortuosos, pero tenían la desventaja de estar limitados a imágenes y no era posible su utilidad en casos en vivo.^{52,53} Otra limitación de dichos modelos es su falta de validación clínica.

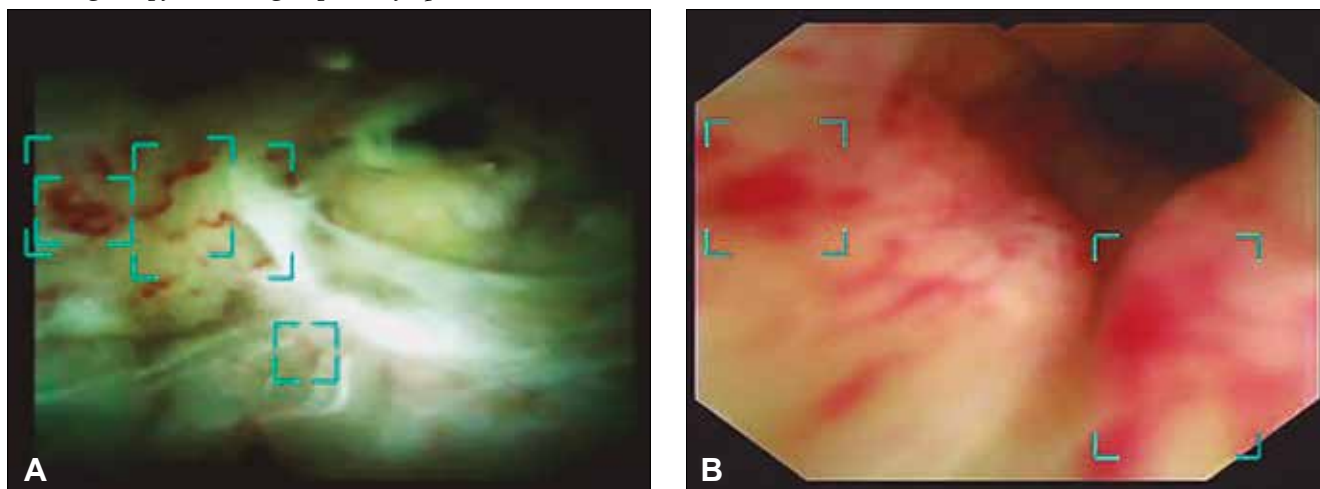
Sin embargo, obtuvieron métricas de validación interna bastante altas. En su primer estudio, Mascarenhas *et al.* desarrollaron un modelo con 6475 imágenes de colangiografía obtenidas de 85 pacientes. Durante la validación con *frames* se obtuvo una sensibilidad, una especificidad, un valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de 99,3%, 99,4%, 99,6% y 98,7%, respectivamente.⁵³ Luego, desarrollaron un nuevo trabajo en el que duplicaron el número de imágenes obtenidas del mismo número de pacientes (de 6475 a 11855); esta vez evaluaron la precisión del modelo para distinguir entre lesiones benignas y malignas. Las métricas obtenidas fueron: precisión diagnóstica (94,9%), sensibilidad (94,7%), especificidad (92,1%), VPP (94,8%) y VPN (84,2%).⁵² Se resalta que a pesar de que el modelo obtuvo excelentes parámetros de validación interna, estos no deben ser extrapolados a su utilidad real en casos clínicos en vivo.

Posteriormente, se realizaron dos estudios con modelos de IA en tiempo real. El primer estudio, realizado por

Marya *et al.*, evalúa la aplicación clínica del modelo y lo compara con los resultados de las biopsias y la citología. En el estudio se observa que el modelo de CNN obtuvo mayores sensibilidad (93,3%), especificidad (88,2%) y precisión (90,6%) en comparación con las biopsias, que obtuvieron 35,7% de sensibilidad, 100% de especificidad y 60,9% de precisión; y con la citología, que obtuvo 40%, 100% y 62,5% de sensibilidad, de especificidad y de precisión, respectivamente.⁵⁴ Una de las limitaciones del estudio fue que sólo un operador estuvo a cargo de realizar las anotaciones de alrededor de 2 millones de imágenes, lo que puede conllevar a errores por fatiga y a la aparición de un sesgo.

Robles-Medrandra *et al.* desarrollaron su propio modelo de CNN capaz de detectar lesiones neoplásicas en videos pregrabados y en tiempo real (Figura 5). Posterior a las etapas de implementación de modelos de IA (recolección, anotación y diseño del modelo), se realizó la validación interna y luego una comparación clínica entre el modelo y los endoscopistas (expertos y no expertos).⁵⁵

Figura 5. Detección de imágenes sugestivas de neoplasia en colangiografía por medio de la inteligencia artificial (AIWorks-Cholangioscopy, Mdconsgroup, Guayaquil, Ecuador)



A: Área potencialmente neoplásica delimitada por el sistema de IA usando un colangioscopio Spyglass (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA). B: Área potencialmente neoplásica delimitada por el sistema de IA usando un colangioscopio de 7Fr eyeMAX (Micro-Tech, Nanjing, China).

Este estudio multicéntrico se llevó a cabo en dos fases. La primera fase fue la de desarrollo y validación del modelo de IA, denominado AIworks-Cholangioscopy (mdconsgroup, Guayaquil, Ecuador). La primera versión de este modelo fue desarrollada a partir de 81080 imágenes de 23 pacientes, y obtuvo una media de precisión (mAP) de 0,298, un puntaje F1 de 0,280, la intersección sobre la unión fue de 32,3% y la pérdida total fue de 0,1034. A pesar de ser resultados aceptables, la detección de fotogramas por segundo (*frames per second, FPS*) fue baja y llegó a un promedio de 5. Esta baja detección de FPS

impidió que el modelo se utilice para la detección de lesiones en tiempo real. Su validación interna obtuvo una sensibilidad, una especificidad, un VPP y un VPN de 98%, 95%, 98%, y 94%, respectivamente. Posteriormente, al aumentar el número de casos e imágenes disponibles para el entrenamiento (de 81080 a 198941), junto con una mejor calidad de imagen, las métricas de validación interna aumentaron drásticamente: mAP de 0,298 a 0,880, puntaje F1 de 0,280 a 0,738, IoU de 32,3% a 83,2%, pérdida total de 0,1034 a 0,0975. La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN para detectar

lesiones neoplásicas en imágenes tuvieron resultados similares a los obtenidos por Mascarenhas *et al.*: 98,6%, 98%, 89,2%, y 99,2%, respectivamente.^{52,53,55} Sin embargo, al realizar la segunda fase para la validación clínica en 170 pacientes, se observó que estos valores de precisión diagnóstica disminuyeron y se aproximaron a los de los endoscopistas. Durante la comparación del modelo con la impresión visual de los endoscopistas (expertos y no expertos) que usaron dos clasificaciones de lesiones neoplásicas (clasificación CRM y de Mendoza),^{48,50} se evidenció que el modelo de IA fue superior tanto al de los expertos como al de los no expertos.⁵⁵ Este estudio demuestra la importancia de realizar una validación clínica y de no extrapolar los resultados de una validación interna a la clínica como resultado final.

Ultrasonido endoscópico

Para el manejo diagnóstico y terapéutico de patologías biliopancreáticas, el EUS se considera superior a la tomografía y a la resonancia magnética debido a su mayor precisión diagnóstica y a su capacidad de obtener imágenes de mejor calidad.⁵⁶ Sin embargo, estos procedimientos tienen limitaciones como la baja sensibilidad para diferenciar la neoplasia papilar mucinosa intraductal (NPMI) benigna de la maligna, y la baja especificidad para diferenciar las lesiones malignas de la pancreatitis crónica.⁵⁷ Otra limitación de este procedimiento es su dependencia de los operadores, por lo que los endoscopistas menos experimentados pueden no apreciar las diferencias entre pancreatitis crónica y malignidad pancreática.⁵⁷ Por esta razón, la aplicación de IA en este tipo de procedimientos sería beneficiosa y podría influenciar la calidad del EUS realizado por endoscopistas expertos o en entrenamiento.⁵⁸

Se han desarrollado varios estudios para evaluar y comparar la precisión diagnóstica del EUS asistido por IA contra el EUS tradicional en la detección del cáncer pancreático, y distinguir entre lesiones crónicas y tejido normal.⁵⁵ Un estudio realizado por Norton *et al.*, demostró que su modelo de IA tuvo mayor sensibilidad (100%) para la diferenciación entre malignidad e inflamación, sin embargo, la precisión diagnóstica fue similar entre el modelo (80%), el endoscopista ciego a los resultados del procedimiento (83%) y el procedimiento tradicional (85%).⁵⁹ Los autores demostraron la posibilidad de aplicar modelos de IA para la interpretación de imágenes en el EUS y la capacidad de distinción entre malignidad y condiciones crónicas; de esta forma resolvieron una de las limitaciones mencionadas anteriormente.

Con el paso del tiempo, se desarrollaron nuevas técni-

cas de EUS que se incluyeron como parte del manejo de los pacientes. En paralelo, se diseñaron diferentes tipos de IA para diferenciar las lesiones pancreáticas benignas de las malignas. Săftoiu *et al.* evaluaron la aplicación de un modelo de IA que permite diferenciar las lesiones benignas de las malignas usando la elastografía, una técnica que evalúa la rigidez y la elasticidad de los tejidos. Obtuvieron altas sensibilidad (91,4%), especificidad (87,9%) y precisión diagnóstica (89,7%).⁶⁰ Estos resultados indican la posibilidad de aplicar modelos de IA en la elastografía en casos en los que la aspiración con aguja fina guiada por EUS tenga resultados negativos.

Posteriormente, los mismos autores compararon el uso de la elastografía con IA y la elastografía sin IA; observaron que la precisión diagnóstica del primer procedimiento (EUS + IA) fue mayor (AUC: 94%) que la elastografía tradicional (AUC: 85%). Esto sugiere que los modelos de elastografía basados en CNN pueden proporcionar soporte para la toma de decisiones al proveer una interpretación de imágenes rápida y precisa, cuando se los compara con la elastografía sin IA.⁶¹

Otra de las limitaciones del EUS que ha sido evaluada es la diferenciación de las NPMI benignas de las malignas. Las NPMI son las precursoras de los adenocarcinomas pancreáticos, y una vez que las lesiones progresan a lesiones invasivas, el pronóstico de los pacientes disminuye.⁶²

Kuwahara *et al.* desarrollaron un modelo de DL e investigaron si el análisis preoperatorio de imágenes de NPMI por EUS que utiliza IA puede predecir malignidad. Los autores compararon la interpretación de las lesiones con los diagnósticos preoperatorios de los endoscopistas, las técnicas predictivas convencionales y otras técnicas de EUS.⁶³ Como resultado, observaron que el modelo de IA obtuvo una AUC de 91% para predecir malignidad. En la comparación de la precisión diagnóstica entre el modelo y el endoscopista, se observó que el modelo fue superior (94% *versus* 56%, respectivamente).⁶³

Otra aplicación de la IA en el EUS es el diagnóstico diferencial de lesiones subepiteliales. Hirai *et al.* evaluaron un modelo de DL que permitía su clasificación en imágenes de EUS. Recolectaron imágenes de lesiones subepiteliales de la vía digestiva alta, incluyendo tumores del estroma gastrointestinal (GIST), leiomiomas, schwannomas, tumores neuroendocrinos y páncreas ectópico. El modelo pudo clasificar las lesiones anteriormente mencionadas con una precisión del 86,1%, la cual fue mucho mayor que la de los endoscopistas participantes.⁶⁴ La sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica para diferenciar los GIST de las demás lesiones fue del 98,8%, 67,6%, y 89,3%, respectivamente.⁶⁴ Otros estu-

dios, incluyendo metaanálisis que compararon la precisión de otro modelo de CNN para diferenciar los GIST de otras lesiones, tuvieron resultados similares.⁶⁵

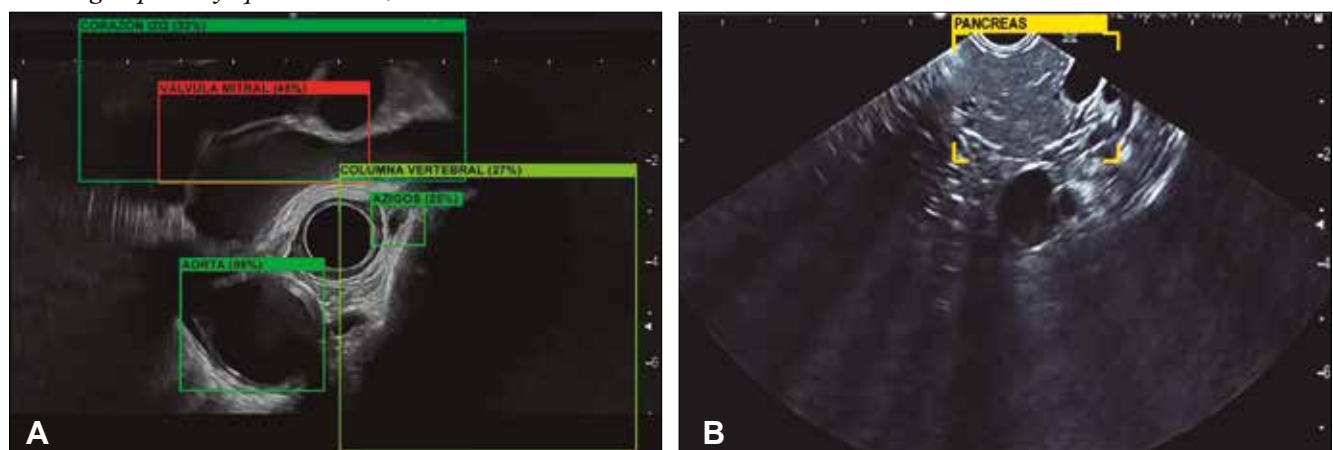
Debido a la tendencia de aumento de neoplasias biliopancreáticas a nivel mundial, es importante poder realizar una adecuada diferenciación entre las lesiones tumorales malignas y las benignas o tejidos normales. La aplicación de la IA en la endoscopia biliopancreática ha sido evaluada por mucho tiempo y mostró resultados prometedores. La IA y su aplicación en medicina se deben considerar beneficiosas porque ayudarán a sobrepasar las limitaciones de estos procedimientos complejos (colangioscopia y EUS).

Aplicaciones futuras de la IA en la endoscopia digestiva

La IA ha demostrado ser útil para detectar y clasificar lesiones durante los distintos tipos de procedimientos endoscópicos disponibles y estudiados. Sin embargo, la aplicación de modelos inteligentes puede ir más allá de la detección y el diagnóstico.

Carlos Robles-Medranda *et al.*, desarrollaron un sistema de EUS basado en modelos de CNN entrenados para detectar estructuras anatómicas normales en las distintas ventanas evaluadas durante este procedimiento avanzado (mediastinal, gástrica y duodenal) (Figura 6), lo que permitió la identificación de 20 estructuras anatómicas con alta sensibilidad y especificidad (Tabla 3).⁶⁶

Figura 6. Modelo de inteligencia artificial de ultrasonido endoscópico detectando estructuras anatómicas (AIWorks-EUS, mdconsgroup, Guayaquil, Ecuador)



A: Dispositivo de detección asistida por computadora (CADE) detectando el corazón izquierdo, la válvula mitral, la columna vertebral, la vena ácigos y la aorta usando una sonda de ultrasonido endoscópico radial; B: Dispositivo de detección asistida por computadora (CADE) que detecta el páncreas usando una sonda de ultrasonido endoscópico lineal.

Tabla 3. Estructuras anatómicas observadas por el sistema de detección asistido por computadora AIWorks-EUS (Mdconsgroup, Guayaquil, Ecuador)

Ventanas estudiadas	Estructuras anatómicas
Mediastínico	Aorta, Columna Vertebral, Arco Aórtico, Tráquea, Espacio Aórtico-Pulmonar
Gástrica	Riñón izquierdo, Hígado, Bazo, Cuerpo y Cola del Páncreas, Tronco celíaco, Arteria y Vena Esplénicas, Vena Cava Inferior, Glándula Suprarrenal
Duodenal	Riñón derecho, Vesícula biliar, Colédoco, ampolla de Vater, vena porta

La precisión diagnóstica del modelo para detectar dichas estructuras fue mayor al 95%. Esto indica que los modelos de IA no solo tienen utilidad para detectar patologías, sino también para detectar estructuras normales, lo cual puede beneficiar el entrenamiento de los endoscopistas y reforzar el conocimiento de aquellos con más experiencia. La aplicación de la IA en el entrenamiento de los endoscopistas fue evaluada por Zhang *et al.*, quienes demostraron que aquellos endoscopistas entrenados con IA tuvieron una menor curva de aprendizaje y mejores resultados que aquellos entrenados tradicionalmente.⁶⁷

Adicionalmente, por medio de modelos inteligentes, es posible automatizar el proceso de obtención de imágenes para la generación de reportes y como medidor de calidad de las pruebas.⁶⁸ Esto se puede llevar a cabo por medio de la unión de varias funciones y su aplicación simultánea, como la detección del órgano valorado junto con la detección de lesiones dentro de ese órgano. De esta

manera, al final del procedimiento, se puede generar de manera automática el reporte del estudio realizado.^{68,69} Modelos como el AI-EARS y el ISRGS han demostrado buena precisión diagnóstica para identificar los órganos y las lesiones, generando un reporte automático utilizando IA tanto en vía digestiva alta⁶⁸ como en baja.⁶⁹

La aplicación de modelos de IA para entrenar a endoscopistas en procedimientos endoscópicos avanzados puede aumentar la eficacia de dichos endoscopistas y disminuir el número de procedimientos necesarios para alcanzar competencia.

Conclusión

A pesar de que la automatización de los modelos durante la endoscopia busca reducir los riesgos derivados de factores humanos y ambientales, entre otros, el éxito los modelos de IA dependerá de la calidad y la cantidad de información utilizada durante su entrenamiento y validación. Asimismo, cobra gran importancia la validación externa por medio de estudios multicéntricos e internacionales con endoscopistas expertos antes de la generalización y la universalización de los resultados del entrenamiento.

Los modelos de IA en la endoscopia digestiva tienen el potencial de mejorar la percepción visual de los endoscopistas, y acercar la precisión entre aquellos con menos experiencia y los considerados expertos. Además, pueden ser de gran ayuda en la detección de lesiones y en la evaluación de la invasión en los tejidos. Se vislumbra un futuro en el cual los enfoques de formación tradicionales serán superados y los centros médicos en todo el mundo podrán implementar mejoras en la capacitación de los profesionales, mediante la aplicación de tecnologías precisas que reduzcan la curva de aprendizaje en estos procedimientos. Esto beneficiará a los profesionales menos experimentados y reducirá la brecha entre los endoscopistas expertos y los de menor experiencia, mejorando la competencia de los endoscopistas.

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. Carlos Robles-Medranda es un líder de opinión y consultor para Pentax Medical, Steris, Microtech, G-Tech Medical Supply, CREO Medical, EndoSound y Mdconsgroup. Los demás autores no declaran ningún conflicto de interés.

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: Baquerizo-Burgos J, Egas-Izquierdo M, Cunto D y col. La era de la endoscopia inteligente: cómo la inteligencia artificial potencia la endoscopia digestiva. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(3):211-225. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.339>

Referencias

1. Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JRT, Drew PJ. Artificial Intelligence in Medicine. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004;86(5):334-8.
2. Tonozuka R, Mukai S, Itoi T. The Role of Artificial Intelligence in Endoscopic Ultrasound for Pancreatic Disorders. *Diagnostics*. 2021;11(1).
3. Minoda Y, Ihara E, Fujimori N, Nagatomo S, Esaki M, Hata Y, et al. Efficacy of Ultrasound Endoscopy with Artificial Intelligence for the Differential Diagnosis of Non-Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Sci Rep*. 2022;12(1).
4. Kröner PT, Engels MM, Glicksberg BS, Johnson KW, Mzaik O, van Hooft JE, et al. Artificial Intelligence in Gastroenterology: A State-Of-The-Art Review. *World J Gastroenterol*. 2021;27(40):6794-6824.
5. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial Intelligence in Healthcare. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(10):719-31.
6. Firmino M, Angelo G, Morais H, Dantas MR, Valentim R. Computer-Aided Detection (CADe) and Diagnosis (CADx) System for Lung Cancer with Likelihood of Malignancy. *Biomed Eng Online*. 2016;15(1):2.
7. Takiyama H, Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Shichijo S, Nomura S, et al. Automatic anatomical classification of esophagogastroduodenoscopy images using deep convolutional neural networks. *Sci Rep*. 2018;8:7497.
8. Van der Sommen F, Zinger S, Curvers WL, Bisschops R, Pech O, Weusten BL, et al. Computer-Aided Detection of Early Neoplastic Lesions in Barrett's Esophagus. *Endoscopy*. 2016;48:617-624.
9. Kumagai Y, Takubo K, Kawada K, Aoyama K, Endo Y, Ozawa T, et al. Diagnosis Using Deep-Learning Artificial Intelligence Based on the Endocytoscopic Observation of the Esophagus. *Esophagus*. 2019;16:180-187.
10. Horie Y, Yoshio T, Aoyama K, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, et al. Diagnostic Outcomes of Esophageal Cancer by Artificial Intelligence Using Convolutional Neural Networks. *Gastrointest Endosc*. 2019;89:25-32.

11. Luo H, Xu G, Li C, He L, Luo L, Wang Z, *et al.* Real-Time Artificial Intelligence for Detection of Upper Gastrointestinal Cancer by Endoscopy: A Multicentre, Case-Control, Diagnostic Study. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1645-1654.
12. Cao JS, Lu ZY, Chen MY, Zhang B, Juengpanich S, Hu JH, *et al.* Artificial Intelligence in Gastroenterology and Hepatology: Status and Challenges. *World J Gastroenterol.* 2021;27(16):1664-1690.
13. Hashimoto R, Requa J, Dao T, Ninh A, Tran E, Mai D, *et al.* Artificial Intelligence Using Convolutional Neural Networks for Real-Time Detection of Early Esophageal Neoplasia in Barrett's Esophagus (With Video). *Gastrointest Endosc* 2020;91: 1264-1271.e1
14. Ebigbo A, Mendel R, Probst A, Manzeneder J, Prinz F, de Souza LA Jr, *et al.* Real-Time Use of Artificial Intelligence in The Evaluation of Cancer in Barrett's Oesophagus. *Gut.* 2020;69:615-616.
15. De Groof AJ, Struyvenberg MR, van der Putten J, van der Sommen F, Fockens KN, Curvers WL, *et al.* Deep-Learning System Detects Neoplasia in Patients With Barrett's Esophagus With Higher Accuracy Than Endoscopists in a Multistep Training and Validation Study With Benchmarking. *Gastroenterology.* 2020;158(4):915-929.e4.
16. Cai SL, Li B, Tan WM, Niu XJ, Yu HH, Yao LQ, *et al.* Using a Deep Learning System in Endoscopy for Screening of Early Esophageal Squamous Cell Carcinoma (With Video). *Gastrointest Endosc* 2019;90: 745-753.e2
17. Tokai Y, Yoshio T, Aoyama K, Horie Y, Yoshimizu S, Horiuchi Y, *et al.* Application of Artificial Intelligence Using Convolutional Neural Networks in Determining the Invasion Depth of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Esophagus.* 2020;17:250-256.
18. Menon S, Trudgill N. How Commonly is Upper Gastrointestinal Cancer Missed at Endoscopy? *Endosc Int Open.* 2014;2:E46-E50
19. Wu L, Zhang J, Zhou W, An P, Shen L, Liu J, *et al.* Randomised Controlled Trial of WISENSE, a Real-Time Quality Improving System for Monitoring Blind Spots During Esophagogastroduodenoscopy. *Gut.* 2019;68:2161-2169.
20. Ali H, Yasmin M, Sharif M, Rehmani MH. Computer Assisted Gastric Abnormalities Detection Using Hybrid Texture Descriptors for Chromoendoscopy Images. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018;157:39-47.
21. Nagao S, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Takahashi Y, Minatsuki C, Niimi K, *et al.* Highly Accurate Artificial Intelligence Systems to Predict the Invasion Depth of Gastric Cancer: Efficacy of Conventional White-Light Imaging, Nonmagnifying Narrow-Band Imaging, and Indigo-Carmine Dye Contrast Imaging. *Gastrointest Endosc* 2020;92:866-873.e1.
22. Sakai Y, Takemoto S, Hori K, Nishimura M, Ikematsu H, Yano T, *et al.* Automatic Detection of Early Gastric Cancer in Endoscopic Images Using a Transferring Convolutional Neural Network. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018;2018:4138-4141.
23. Tsujii Y, Kato M, Inoue T, Yoshii S, Nagai K, Fujinaga T, *et al.* Integrated Diagnostic Strategy for the Invasion Depth of Early Gastric Cancer by Conventional Endoscopy and EUS. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(3):452-9
24. Wang CC, Chiu YC, Chen WL, Yang TW, Tsai MC, Tseng MH. A Deep Learning Model for Classification of Endoscopic Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2428.
25. Shichijo S, Endo Y, Aoyama K, Takeuchi Y, Ozawa T, Takiyama H, *et al.* Application of Convolutional Neural Networks for Evaluating Helicobacter Pylori Infection Status on the Basis of Endoscopic Images. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(2):158-163.
26. Le Berre C, Sandborn WJ, Aridhi S, Devignes MD, Fournier L, Smail-Tabbone M, *et al.* Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology.* 2020;158(1):76-94.e2.
27. Seguí S, Drozdal M, Pascual G, Radeva P, Malagelada C, Azpiroz F, *et al.* Generic Feature Learning for Wireless Capsule Endoscopy Analysis. *Comput Biol Med.* 2016;79:163-172.
28. Pannala R, Krishnan K, Melson J, Parsi MA, Schulman AR, Sullivan S, *et al.* Artificial Intelligence in Gastrointestinal Endoscopy. *VideoGIE.* 2020;5(12):598-613.
29. Chen H, Wu X, Tao G, Peng Q. Automatic Content Understanding with Cascaded Spatial-Temporal Deep Framework for Capsule Endoscopy Videos. *Neurocomputing.* 2017;229:77-87.
30. Ding Z, Shi H, Zhang H, Meng L, Fan M, Han C, *et al.* Gastroenterologist-Level Identification of Small-Bowel Diseases and Normal Variants by Capsule Endoscopy Using a Deep-Learning Model. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1044-1054.e5.
31. Aoki T, Yamada A, Kato Y, Saito H, Tsuboi A, Nakada A, *et al.* Automatic Detection of Blood Content in Capsule Endoscopy Images Based on a Deep Convolutional Neural Network. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(7):1196-1200.
32. Xiao Jia, Meng MQ. A Deep Convolutional Neural Network for Bleeding Detection in Wireless Capsule Endoscopy Images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016;2016:639-642
33. Usman MA, Satrya GB, Usman MR, Shin SY. Detection of Small Colon Bleeding in Wireless Capsule Endoscopy Videos. *Comput Med Imaging Graph.* 2016;54:16-26.
34. Leenhardt R, Vasseur P, Li C, Saurin JC, Rahmi G, Cholet F, *et al.* A Neural Network Algorithm for Detection of GI Angiectasia During Small-Bowel Capsule Endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2019;89:189-194.
35. Sengupta N, Tapper EB. Derivation and Internal Validation of a Clinical Prediction Tool for 30-Day Mortality in Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Med* 2017;130: 601.e1-601.e8.
36. Soffer S, Klang E, Shimon O, Nachmias N, Eliakim R, Ben-Horin S, *et al.* Deep Learning For Wireless Capsule Endoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointest Endosc.* 2020;92:831-839.e8.
37. Qin K, Li J, Fang Y, Xu Y, Wu J, Zhang H, *et al.* Convolution Neural Network for the Diagnosis of Wireless Capsule Endoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Endosc.* 2022;36(1):16-31.
38. Pannala R, Krishnan K, Melson J, Parsi MA, Schulman AR, Sullivan S, *et al.* Artificial Intelligence in Gastrointestinal Endoscopy. *VideoGIE.* 2020;5(12):598-613.
39. Khorasani HM, Usefi H, Peña-Castillo L. Detecting Ulcerative Colitis From Colon Samples Using Efficient Feature Selection and Machine Learning. *Sci Rep.* 2020;10:13744.
40. Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, Bharadwaj S, Becq A, Xiao X, *et al.* Real-Time Automatic Detection System Increases Colonoscopic Polyp and Adenoma Detection Rates: A Prospective Randomized Controlled Study. *Gut.* 2019;68(10):1813-1819.
41. Zhao S, Wang S, Pan P, Xia T, Chang X, Yang X, *et al.* Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated with Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2019;156 (6):1661-1674.e11.
42. Gohari MR, Biglarian A, Bakhshi E, Pourhoseingholi MA. Use of an Artificial Neural Network to Determine Prognostic Factors in Colorectal Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12:1469-1472.

43. Biglarian A, Bakhshi E, Gohari MR, Khodabakhshi R. Artificial Neural Network for Prediction of Distant Metastasis in Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:927-930.
44. Hassan C, Spadaccini M, Iannone A, Maselli R, Jovani M, Chandrasekar VT. Performance of Artificial Intelligence in Colonoscopy for Adenoma and Polyp Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(1):77-85.e6
45. Robles-Medranda C, Cifuentes-Gordillo C, Arevalo-Mora M, Egas-Izquierdo M, Puga-Tejada M, Cunto D, et al. Real-Time Computer-Aided Polyp and Adenoma Detection During Screening Colonoscopy in Expert And Non-Expert Endoscopists: A Single Center Study. *Endoscopy.* 2023;55(S 02):S232-S233.
46. Khorasani HM, Usefi H, Peña-Castillo L. Detecting Ulcerative Colitis from Colon Samples Using Efficient Feature Selection and Machine Learning. *Sci Rep.* 2020;10:13744.
47. Kahaleh M, Gaidhane M, Rajman I, Tyberg A, Sethi A, Slivka A, et al. Digital Cholangioscopic Interpretation: When North Meets the South. *Dig Dis Sci.* 2022;67(4):1345-1351.
48. Robles-Medranda C, Valero M, Soria-Alcivar M, Puga-Tejada M, Oleas R, Ospina-Arboleda J, et al. Reliability and Accuracy of a Novel Classification System Using Peroral Cholangioscopy for the Diagnosis of Bile Duct Lesions. *Endoscopy.* 2018;50(11):1059-70.
49. Robles-Medranda C, Oleas R, Sánchez-Carriel M, Olmos JJ, Alcivar-Vásquez J, Puga-Tejada M, et al. Vascularity Can Distinguish Neoplastic From Non-Neoplastic Bile Duct Lesions During Digital Single-Operator Cholangioscopy. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(4):935-41.
50. Kahaleh M, Gaidhane M, Shahid HM, Tyberg A, Sarkar A, Ardengh JC, et al. Digital Single-Operator Cholangioscopy Interobserver Study Using A New Classification: The Mendoza Classification (With Video). *Gastrointest Endosc.* 2022;95(2):319-26.
51. Sethi A, Tyberg A, Slivka A, Adler DG, Desai AP, Sejjal D V., et al. Digital Single-operator Cholangioscopy (DSOC) Improves Interobserver Agreement (IOA) and Accuracy for Evaluation of Indeterminate Biliary Strictures: The Monaco Classification. *J Clin Gastroenterol.* 2022;56(2).
52. Saraiva MM, Ribeiro T, Ferreira JPS, Boas FV, Afonso J, Santos AL, et al. Artificial Intelligence for Automatic Diagnosis of Biliary Stricture Malignancy Status in Single-Operator Cholangioscopy: A Pilot Study. *Gastrointest Endosc.* 2022;95(2):339-48.
53. Pereira P, Mascarenhas M, Ribeiro T, Afonso J, Ferreira JPS, Vilas-Boas F, et al. Automatic Detection of Tumor Vessels in Indeterminate Biliary Strictures in Digital Single-Operator Cholangioscopy. *Endosc Int Open.* 2022;10(03):E262-8.
54. Marya NB, Powers PD, Petersen BT, Law R, Storm A, Abusaleh RR, et al. Identification of Patients with Malignant Biliary Strictures Using a Cholangioscopy-Based Deep Learning Artificial Intelligence (With Video). *Gastrointest Endosc.* 2022.
55. Robles-Medranda C, Baquerizo-Burgos J, Alcivar-Vásquez J, Kahaleh M, Rajman I, Kunda R, et al. Artificial Intelligence for Diagnosing Neoplasia on Digital Cholangioscopy: Development and Multicentric Validation of a Convolutional Neural Network Model. *Endoscopy.* 2023.
56. Dahiya DS, Al-Haddad M, Chandan S, Gangwani MK, Aziz M, Mohan BP, et al. Artificial Intelligence in Endoscopic Ultrasound for Pancreatic Cancer: Where Are We Now and What Does the Future Entail? *J Clin Med.* 2022;11(24):7476.
57. Shahidi N, Ou G, Lam E, Enns R, Telford J. When Trainees Reach Competency in Performing Endoscopic Ultrasound: A Systematic Review. *Endosc Int Open.* 2017;05(04):E239-43.
58. Goyal H, Mann R, Gandhi Z, Perisetti A, Zhang Z, Sharma N, et al. Application of Artificial Intelligence in Pancreaticobiliary Diseases. *Ther Adv Gastrointest Endosc.* 2021; 14:1-12.
59. Norton ID, Zheng Y, Wiersema MS, Greenleaf J, Clain JE, DiMugno EP. Neural Network Analysis of EUS Images to Differentiate Between Pancreatic Malignancy and Pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2001;54(5):625-9.
60. Săftoiu A, Vilman P. Endoscopic ultrasound elastography Endoscopic Ultrasound Elastography-a New Imaging Technique for the Visualization of Tissue Elasticity Distribution. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006;15(2):161-5.
61. Săftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Larsen M, et al. Efficacy of an Artificial Neural Network-Based Approach to Endoscopic Ultrasound Elastography in Diagnosis of Focal Pancreatic Masses. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(1).
62. Brosens LAA, Hackeng WM, Offerhaus J, Hruban RH, Wood LD. Pancreatic Adenocarcinoma Pathology: Changing "Landscape." *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(4):358-74.
63. Kuwahara T, Hara K, Mizuno N, Okuno N, Matsumoto S, Obata M, et al. Usefulness of Deep Learning Analysis for the Diagnosis of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(5).
64. Hirai K, Kuwahara T, Furukawa K, Kakushima N, Furune S, Yamamoto H, et al. Artificial Intelligence-Based Diagnosis of Upper Gastrointestinal Subepithelial Lesions on Endoscopic Ultrasonography Images. *Gastric Cancer.* 2022;25(2):382-91.
65. Minoda Y, Ihara E, Fujimori N, Nagatomo S, Esaki M, Hata Y, et al. Efficacy of Ultrasound Endoscopy with Artificial Intelligence for the Differential Diagnosis of Non-Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Sci Rep.* 2022;12(1).
66. Robles-Medranda C, Oleas R, Del Valle R, Mendez JC, Alcivar-Vásquez J, Puga-Tejada M, et al. ID: 3521955 Application of Artificial Intelligence For Real-Time Anatomical Recognition During Endoscopic Ultrasound Evaluation: A Pilot Study. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(6):AB221.
67. Zhang J, Zhu L, Yao L, Ding X, Chen D, Wu H. Deep Learning-Based Pancreas Segmentation and Station Recognition System in EUS: Development and Validation of A useful Training Tool (With Video). *Gastrointest Endosc.* 2020;92(4):874-885.e3
68. Zhang L, Lu Z, Yao L, Dong Z, Zhou W, He C, et al. Effect of a Deep Learning-based Automatic Upper GI Endoscopic Reporting System: A Randomized Crossover Study (With Video). *Gastrointest Endosc.* 2023; 98(2): 181 - 190
69. Qu JY, Li Z, Su JR, Ma MJ, Xu CQ, Zhang AJ, et al. Development and Validation of an Automatic Image-Recognition Endoscopic Report Generation System: A Multicenter Study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022; 12(1): e00282.

The Era of Intelligent Endoscopy: How Artificial Intelligence Empowers Digestive Endoscopy

Jorge Baquerizo-Burgos  · Maria Egas-Izquierdo  · Doménica Cunto  · Carlos Robles-Medrandá 

Endoscopy Division, Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED), Guayaquil, Ecuador.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):226-240

Received: 09/08/2023 / Accepted: 14/09/2023 / Published online: 30/09/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.339>

Summary

Artificial intelligence is a field of science and engineering that focuses on the computational understanding of intelligent behaviors and the creation of artifacts that exhibit such behaviors, enabling computers to function and think like humans. This technology assists in overcoming the multiple challenges faced by healthcare professionals and contributes to the diagnosis, management, and prognosis of patients. Currently, several artificial intelligence models have been developed for digestive endoscopy, including models that allow the detection of anatomical structures that can assist in the training of physicians, serve as a guide during endoscopic procedures, or assist in stratifying pre-

malignant and malignant lesions. This would reduce false negatives and provide more timely treatments. Computerized systems for lesion detection and diagnosis exist for different segments of the digestive tract, each with specific functions that provide assistance during procedures. All of this has been aimed at reducing risks stemming from human and environmental factors, among others, which can affect the diagnosis and management of diseases. Artificial intelligence models for digestive endoscopy can not only enhance the visual impression of endoscopists but also reduce the learning curve through the application of precise technologies. In this way, the gap between experienced and less experienced endoscopists is reduced. In this article, the technological advancements of artificial intelligence in digestive endoscopy and related future aspects are discussed.

Keywords. Artificial intelligence, computer-assisted detection, computer-assisted diagnosis, deep learning, endoscopy.

La era de la endoscopia inteligente: cómo la inteligencia artificial potencia la endoscopia digestivas

Resumen

La inteligencia artificial es un campo de la ciencia e ingeniería que se ocupa de la comprensión computacional de comportamientos inteligentes y la creación de artefactos que

Correspondence: Jorge Baquerizo-Burgos
Mail: jorgebaquerizoburgos@gmail.com

exhiben tales comportamientos, lo que permite a las computadoras funcionar y pensar de manera similar a la de los seres humanos. Esta tecnología ayuda a superar los múltiples retos que enfrentan los profesionales de la salud aportando favorablemente en el diagnóstico, manejo y pronóstico de los pacientes. Actualmente se han desarrollado varios modelos a nivel de endoscopia digestiva, incluyendo algunos que permiten la detección de estructuras anatómicas que pueden ayudar en el entrenamiento de médicos, como guía durante procedimientos endoscópicos o para la estratificación de lesiones pre-malignas y malignas, disminuyendo falsos negativos y proporcionar tratamientos oportunos. En la actualidad existen sistemas computarizados de detección de lesiones y de diagnóstico en los distintos segmentos de la vía digestiva, cada uno con funciones particulares que proporcionan asistencia durante los procedimientos. Todo esto se ha llevado a cabo con el fin de reducir riesgos derivados por factores humanos, ambientales, entre otros, los cuales pueden afectar el diagnóstico y manejo de enfermedades. Los modelos de inteligencia artificial para endoscopia digestiva pueden, además de mejorar la impresión visual de los endoscopistas, disminuir la curva de aprendizaje a través de la aplicación de tecnologías precisas, y de esta manera reducir la diferencia entre endoscopistas expertos y menos expertos. En este artículo se discuten los avances tecnológicos de la inteligencia artificial en endoscopia digestiva y los aspectos futuros relacionados.

Palabras claves. *Inteligencia artificial, detección asistida por computadora, diagnóstico asistido por computadora, aprendizaje profundo, endoscopia.*

Abbreviations

AI: Artificial Intelligence.

ML: Machine learning.

DL: Deep learning.

CADe: Computer-assisted detection device.

CADx: Computer-assisted diagnostic device.

EUS: Endoscopic ultrasound.

EGD: Esophagogastroduodenoscopy.

AUC: Area under the curve.

BE: Barrett's Esophagus.

SCEC: Squamous cell esophageal carcinoma.

NBI: Narrow Band Imaging.

GERD: Gastroesophageal reflux disease.

SVM: Support Vector Machine.

CNN: Convolutional Neural Network.

CRC: Colorectal cancer.

ADR: Adenoma Detection Rate.

RR: Relative risk.

APC: Adenoma per Colonoscopy.

PDR: Polyp Detection Rate.

ERCP: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

PPV: Positive Predictive Value.

NPV: Negative Predictive Value.

mAP: Mean Average Precision.

FPS: Frames per Second.

IoU: Intersection over the union.

CT: Computerized tomography.

MRI: Magnetic resonance imaging.

IPMN: Intraductal papillary mucinous neoplasm.

SEL: Subepithelial Lesion.

GIST: Gastrointestinal Stromal Tumor.

NET: Neuroendocrine Tumor.

Introduction

Artificial Intelligence: Basic Concepts

Artificial intelligence (AI) is a branch of computer science whose purpose is the understanding and execution of intelligent insights from a set of computational models.¹ Using a set of algorithms, AI is capable of functioning and reasoning like a human being through a learning process based on training and has the advantage of being able to complete it in less time than a human being.¹ Additionally, this technology can incorporate machine learning (ML) and its subset, deep learning (DL).²

ML is a subgroup of AI characterized by the use of mathematical models for learning from data, which later enables pattern recognition.³ Predictive models are created from algorithms, allowing for data analysis and the resolution of complex problems. Additionally, ML can be categorized into three types: supervised, unsupervised, and reinforcement^{2,4,5}:

a) Supervised learning: this type of learning is based on training using well-categorized or labeled data (external supervision). Labeled data is divided for both training and internal validation. Supervised learning is based on regression, classification, and characterization.^{2,3}

b) Unsupervised learning: this model learns from uncategorized data, enabling the algorithm to operate without

any guidance, relying on the understanding of patterns and thus requiring a greater amount of information.^{2,3}

c) Reinforcement learning: it does not require data or supervision to learn; instead, it is based on learning from the environment through rewards.^{2,3}

DL is a specialized category of ML that is based on the architecture of neural networks resembling those in the human brain.³ It consists of an initial layer that receives input; this layer is followed by a set of hidden middle layers, and then the final output layer (Figure 1). Each layer in this network comprises a group of neurons or nodes that transform (activate) an input into an output through mathematical functions.² The output of a previous layer

serves as the input for the next layer, and so on, until reaching the output layer to obtain a final outcome or detection.^{2,3}

The development of a detection model based on DL involves three main phases. In the first phase, data (images or videos) is collected, and the structures to be used in training the model are properly labeled. Next, in the second phase, the model's architecture is established, and neural networks are created (input layer, middle layer, and output layer). Finally, in the third phase, the samples obtained in the previous phases are used to train the model and subsequently validate it internally (Figure 2).¹ The metrics for evaluating the model's performance are obtained from this final phase (Table 1).

Figure 1. Schematic representation of the architecture of convolutional neural network models

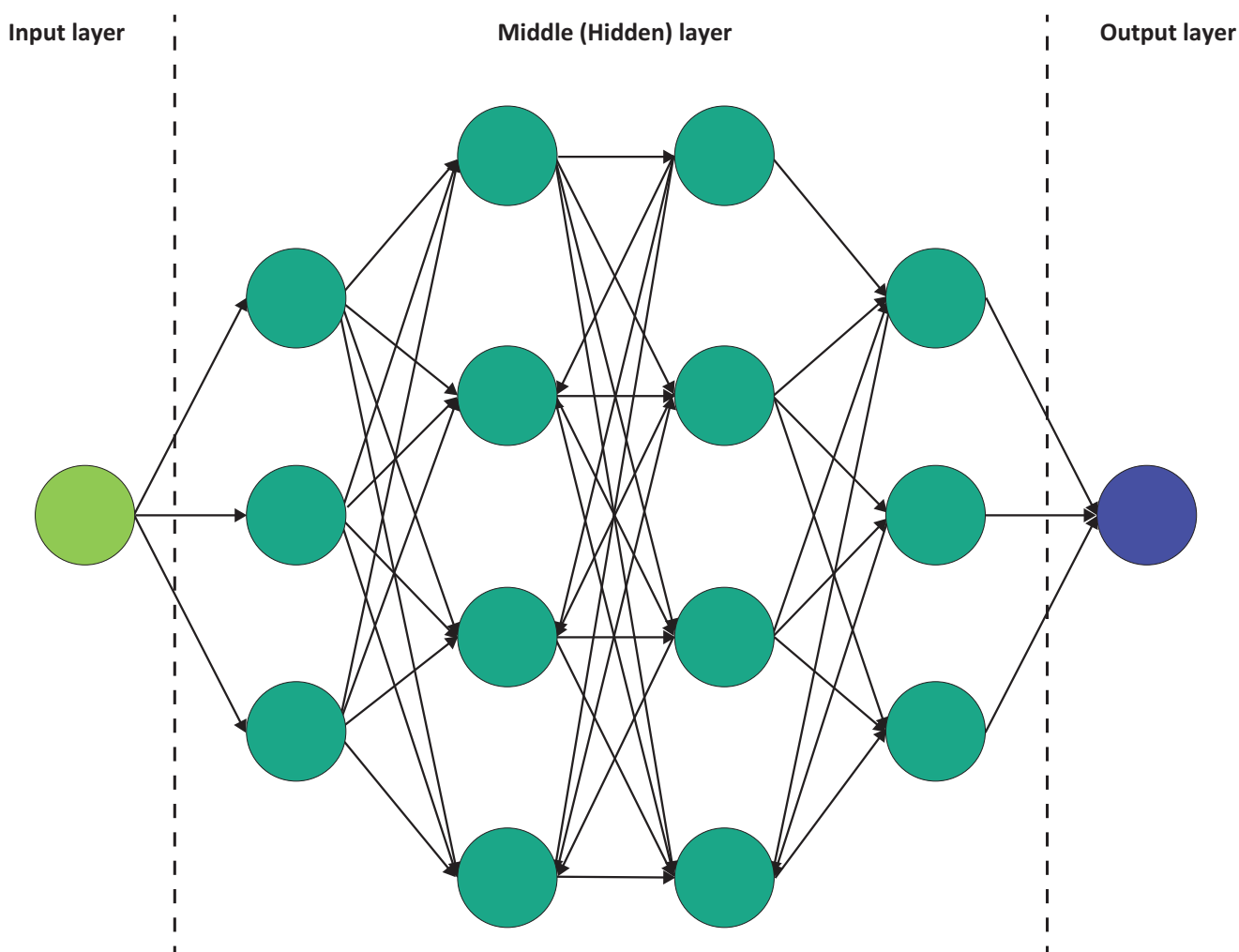
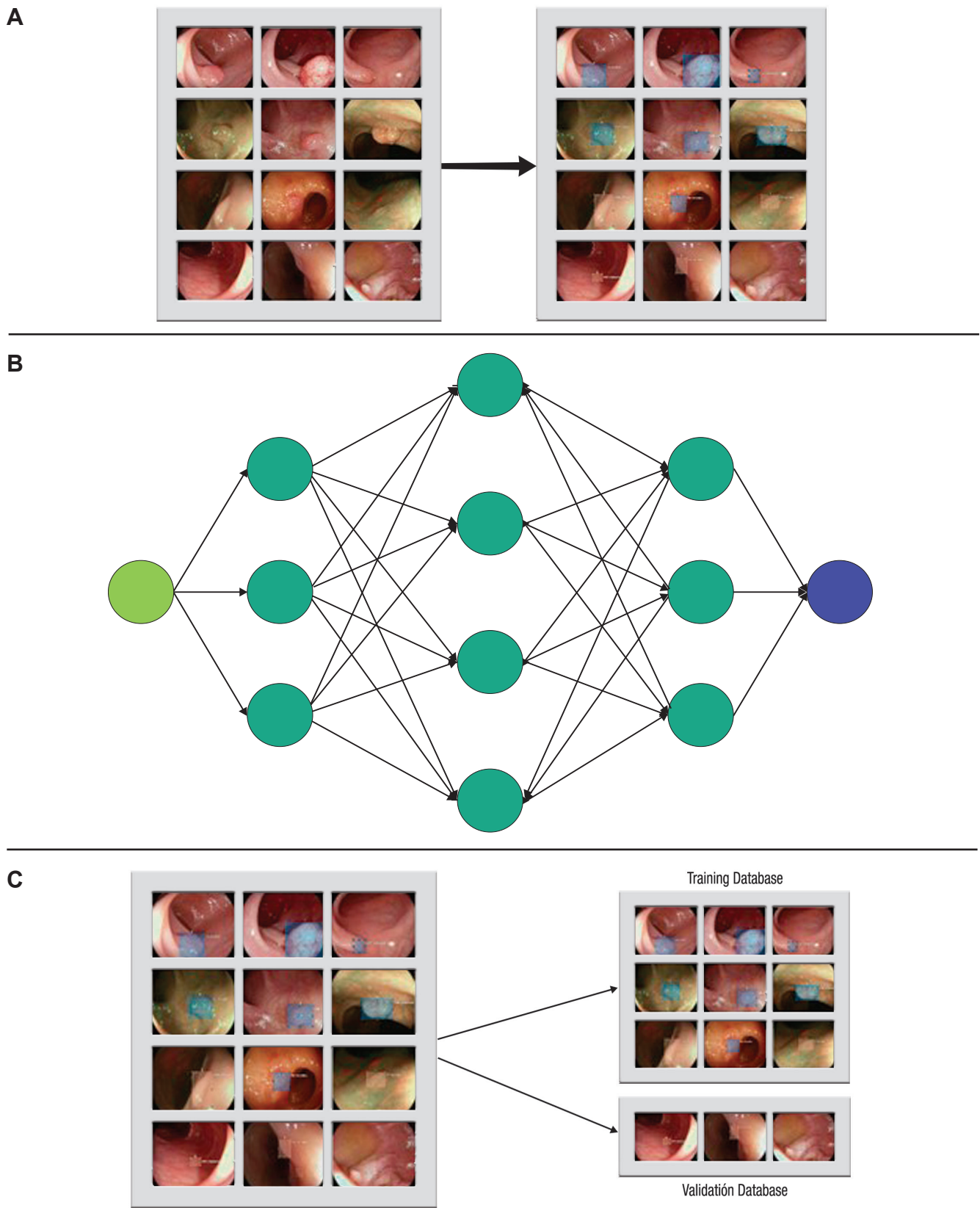


Figure 2. Phases of deep learning model development



A) Data collection and labeling phase. B) Model architecture establishment. C) Model training phase using samples obtained in the first phase.

Table 1. Metrics obtained for the performance evaluation of deep learning models

Metrics	Definition
Sensitivity:	The fraction of positive samples classified as positive by the model.
Specificity:	The fraction of negative samples classified as negative by the model.
Precision:	The fraction of positively classified samples which are truly positive.
F1-Score:	The harmonic means of precision and sensitivity.
IoU:	The performance of object detection by comparing the “ground truth” bounding box to the predicted bounding box.

IoU: Intersection over the union.

Clinical Applications of Artificial Intelligence

Clinical applications of AI have progressively increased in the field of healthcare, including gastroenterology. AI helps overcome the numerous challenges faced by healthcare professionals during data acquisition, analysis, and knowledge application that contributes to patient diagnosis, management, and prognosis.¹ Additionally, automation in image identification and recognition assists in reducing errors stemming from human factors (fatigue and workload, among others).

Technological advancements have led to the development of intelligent systems that facilitate the detection or the stratification of lesions observed during endoscopic or imaging procedures. These are referred to as computer-assisted detection device (CADE) or computer-assisted diagnostic device (CADx).⁶ Thus, the application of these devices in digestive endoscopy can facilitate and increase lesion detection during procedures and categorize lesions as benign or malignant in real-time.

Artificial intelligence in Digestive Endoscopy

Currently, several models have been developed for upper and lower gastrointestinal endoscopy, as well as for advanced endoscopic procedures such as cholangioscopy and endoscopic ultrasound (EUS) (Table 2). These models encompass both CADE and CADx systems, each employing distinct algorithms that enable different functionalities. These functionalities include identifying anatomical structures and specific lesions, assisting in physician training or serving a guide during

endoscopic procedures, reducing the number of false negatives through characterization and stratification of premalignant and malignant lesions, among others.⁴

In the following sections, we will review updated information on the uses of AI and its impact according to the type of endoscopic assessment.

Table 2. Applications of artificial intelligence in different segments of the digestive system

Segment	AI Applications
Esophagus	<ul style="list-style-type: none"> • BE early detection and diagnosis • Lesion classification (benign or malignant) • Esophageal carcinoma detection • Tumoral lesions invasion
Stomach	<ul style="list-style-type: none"> • Blindspot surveillance • Detection of lesions suggestive of neoplasia • Tumoral lesions invasion • Differentiation between normal and pathological tissues • GERD detection • <i>H. pylori</i>-associated gastritis detection
Small Intestine	<ul style="list-style-type: none"> • Lesion detection and classification (polyps, bleeding, ulcers, among others) • Evaluation of celiac and Crohn’s disease
Colon	<ul style="list-style-type: none"> • Polyp detection and characterization • Assistance during screening colonoscopy
Biliary tract	<ul style="list-style-type: none"> • Detection of areas suggestive of neoplasia • Identification of normal structures • Guidance during biopsy sampling

AI: Artificial intelligence; BE: Barrett’s esophagus; GERD: Gastroesophageal reflux disease.

Upper Digestive Endoscopy

Also known as esophagogastroduodenoscopy (EGD), this procedure is of great importance in the diagnosis of upper gastrointestinal tract lesions.^{7,8} However, the diagnostic rate varies according to the performance of the endoscopist.⁹ Errors during EGD are one of the leading causes of incorrect diagnosis of premalignant lesions and severe esophagogastricduodenal diseases. AI systems have been developed to overcome the technical challenges described above. Their use in the upper digestive tract ranges from anatomical localization to the detection and evaluation of malignant and premalignant lesions.⁷⁻¹⁰

Takiyama *et al.* developed an AI model capable of classifying anatomical structures in the upper digestive

tract, which has shown excellent performance in identifying the larynx (AUC 1.00), the esophagus (AUC 1.00), the stomach (upper, middle, and lower portions), and the duodenum (AUC 0.99).⁷

On the other hand, in the multicenter study conducted by Luo *et al.*, the diagnostic accuracy of the GRADIS model for detecting upper digestive tract neoplasms (esophagus and stomach) was evaluated. This model achieved a diagnostic accuracy of 95.5% (95% CI: 95.2 - 95.7) during internal validation. When comparing its performance with endoscopists of different expertise levels, it showed similar sensitivity to experts (94.2% vs. 94.5%), and higher sensitivity compared to competent endoscopists (94.2% vs. 85.8%) and trainees (94.2% vs. 72.2%).¹¹ Additionally, the diagnostic accuracy of experts (92.8%) when using the AI model was similar to that of the group of competent endoscopists (93.4%) and trainees (90.4%).¹¹ This demonstrates that the application of AI can narrow the gap between experts and non-experts.¹¹

Esophagus

Accuracy in the early diagnosis of Barrett's esophagus (BE) and esophageal neoplasia remains a challenge, even for many experienced endoscopists. Once BE is identified, the identification of regions with dysplasia or early adenocarcinoma becomes necessary.

AI models have been designed to assist endoscopists in improving the accuracy of diagnosing these lesions,¹² including systems for neoplasia classification using real-time magnification with high precision (89.9%), which have enabled early diagnosis and differentiation of neoplasia in BE.^{13,14}

The CADx system developed and validated by de Groof *et al.* allowed for the classification of neoplastic and non-neoplastic images in BE compared to the performance of 53 endoscopists. The model outperformed the endoscopists' performance and achieved higher accuracy (88.0% vs. 73.0%), sensitivity (93.0% vs. 72.0%), and specificity (83.0% vs. 74.0%).¹⁵

On the other hand, due to the significant importance of recognizing and treating esophageal carcinoma promptly, researchers have developed systems that enable lesion detection as well as the assessment of disease invasion.^{12,16,17} Esophageal carcinoma is often detected at advanced stages, and small lesions are usually detected by highly experienced endoscopists.¹² AI allows for the detection of lesions smaller than 10 mm with high accuracy (91.4%), even surpassing that of many so-called expert endoscopists (> 15 years of experience,

88.8%), those with moderate experience (5 - 15 years, 81.6%), and those with limited experience (< 5 years, 77.2%).¹⁶

Determining the depth of the lesion enables the selection of the appropriate treatment (surgical, endoscopic, pharmacological), and prognosis assessment.¹⁷ One of the models with high diagnostic accuracy in predicting the depth of invasion of squamous cell esophageal carcinoma (SCEC) is proposed by Tokai *et al.* Researchers used 1751 images for training and 291 images for validation, achieving a sensitivity of 84.1% and a diagnostic accuracy of 80.9% in estimating the depth of SCEC invasion. When compared to thirteen endoscopists, this model showed higher diagnostic accuracy and a greater AUC.¹⁷

Stomach

Stomach cancer usually shows nonspecific symptoms during its early stages, and that's why patients are often diagnosed at advanced stages. The prognosis of stomach cancer depends on the assessment of the depth of the lesion and its early detection. It has been reported that the early detection of stomach cancer can increase 5-year survival rates to 90.0%.¹⁸

According to Menon *et al.*, the rate of false negatives in the diagnosis of early stomach cancer can reach up to 25.0%.¹⁸ Automation systems aim to reduce this percentage with models that classify stomach images in EGD to monitor blind spots with high precision,¹⁹ models that detect lesions suggestive of stomach cancer¹¹ and precancerous lesions,²⁰ and that further assess the depth of invasion.²¹

Chromoendoscopy is one of the diagnostic methods used for the early detection of gastric neoplasm. However, during an endoscopic session, multiple video frames can be generated, making the review process an exhaustive task for endoscopists.

To prevent losses during evaluation, Ali *et al.* developed a CADx trained to classify frames as normal or pathological based on local and global texture. This model showed a sensitivity, specificity, precision, and AUC of 91.0%, 82.0%, 87.0%, and 0.91, respectively.²² The model proved to be a diagnostic aid in the early detection of gastric cancer since it reduces the time used for the evaluation of endoscopic sequence.

The model studied by Wu *et al.*¹⁹ showed high accuracy, specificity, and sensitivity (92.5%, 94.0%, 91.0%, respectively) in assessing non-malignancy, and surpassing expert endoscopists in this task.¹⁹ Additionally, during real-time procedures, it showed excellent performance in

early gastric adenocarcinoma detection with blind-spot monitoring. Additionally, other AI models have shown high accuracy in diagnosing gastrointestinal neoplasia comparable to that of expert endoscopists.^{11,17}

Furthermore, models have been developed that not only identify neoplastic lesions but also predict their depth. Nagao *et al.* trained a model to predict the depth of invasion of gastric cancer using conventional white-light images, narrow band imaging (NBI) images, and images with indigo carmine contrast.²¹ The model showed high accuracy across all three systems (white-light images 94.5%, NBI 94.3%, and indigo carmine 95.5%).²¹

Zhu *et al.* (total accuracy 89.2%) and Yoon *et al.* (sensitivity 81.7%, specificity 75.4%) have reported diagnostic accuracy of their models for assessing invasion depth, which is comparable to that of other conventional methods. The advantages of using these models lie in the more objective assessment of macroscopic lesion characteristics, reducing the need for other invasive techniques like EUS.^{21,23,24}

In addition to neoplasia identification, other applications include the detection of gastroesophageal reflux disease (GERD)²⁵ and *H. pylori*-associated gastritis.²⁶ Models developed to assist in classifying GERD with NBI have achieved a total diagnostic accuracy of 99.2% for grade A-B lesions, 100% for grade C-D lesions, and 100% in the control group. Therefore, these models are considered highly useful for assisting in the automatic detection of lesions consistent with GERD, and increase diagnostic accuracy for trainees.²⁵

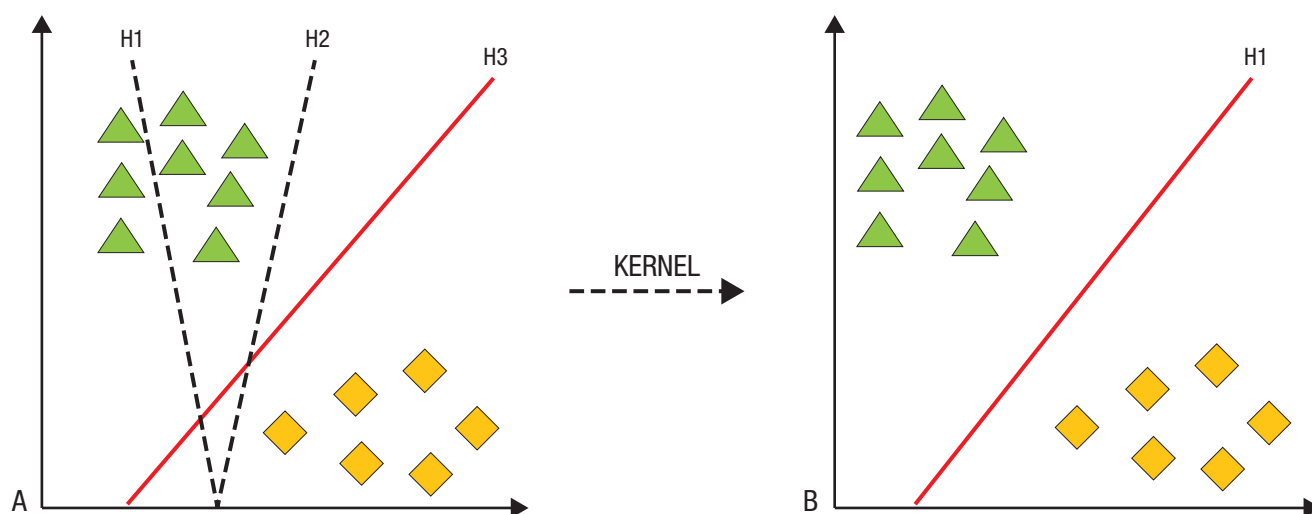
On the other hand, the neural network designed for predicting *H. pylori* in endoscopic images correctly diagnosed 80% of negative cases, 84% of eradicated cases, and 48% of positive cases. The authors of this study emphasize the utility of this model in identifying patients who may require additional confirmation testing for *H. pylori* based on endoscopic results, and recommend its use as a diagnostic aid.²⁶

Small Intestine

Capsule endoscopy, as a non-invasive procedure allows for the detection and classification of lesions (bleeding, ulcers, and polyps), assessment of intestinal motility, and evaluation of conditions like celiac disease and other pathologies that primarily affect the small intestine. However, the evaluation of the large number of obtained images (> 60 000) and the difficulty in directing the capsule (completely dependent on gastrointestinal peristalsis) make the procedure slow (from 45 minutes to 8 hours) and tedious. To address the technical difficulties associated with this procedure, automation using AI has been explored.²⁸

AI models for capsule endoscopy have been developed based on DL. Image classification and categorization are performed using support vector machines (SVMs). These models separate data using hyperplanes in two or more dimensions. After employing Kernel parameters, an “optimal” hyperplane is determined, which creates “boundaries” for data categorization (Figure 3).^{27,28} Following categorization, DL algorithms are used to create artificial neural networks.^{27,29}

Figure 3. Support vector machines (SVM) for data classification



A) Linear classification with hyperplanes (H1, H2, H3) by SVM. B) Data classified with an optimal hyperplane (H1) after Kernel parameters.

Currently, AI models for capsule endoscopy include capsule tracking, detection of polyps, bleeding, ulcers, and the study of small intestine-specific pathologies like celiac disease and Crohn's disease.²⁶

In the gastrointestinal tract, models incorporated in capsule endoscopy usually allow for its tracking and localization in different segments (mouth, stomach, small intestine, and colon), after excluding frames with "noise" (feces, bubbles, etc.), with a sensitivity and specificity of 88.0%.³⁰ Evaluating images based on their topographic location saves study time and enhances diagnostic accuracy.³⁰

In the multicenter study published by Ding *et al.*,³⁰ a convolutional neural network (CNN) was developed for the identification of normal images, inflammation, ulcers, polyps, lymphangiectasia, bleeding, vascular disease, diverticula, and parasites, among others. When comparing the model's results with those of participating gastroenterologists, a sensitivity of 98.9% (95% CI: 99.7 - 99.9) was obtained vs. 74.6% (95% CI: 73.1 - 76.0) in the identification of abnormalities per patient, and a sensitivity of 99.9% (IC 95%: 99.6 - 99.9) vs. 76.9% (IC 95%: 75.6 - 78.2) in lesion analysis. Moreover, the reading time per patient was significantly shorter in the CNN group compared to gastroenterologists (5.9 ± 2.23 minutes vs. 96.6 ± 22.53 minutes, $p < 0.001$). Based on these results, the researchers concluded that the application of AI in capsule endoscopy is an important tool to assist gastroenterologists in analyzing images captured with this device more efficiently and accurately.³¹

Models for real-time bleeding detection achieve diagnostic accuracy of up to 99.0%.³²⁻³⁴ The model developed by Aoki *et al.* detected gastrointestinal bleeding with a sensitivity, specificity, and accuracy of 96.6%, 99.9%, and 99.9%, respectively.³¹ Other models developed aid in the stratification and prediction of the risk of recurrent bleeding in order to provide timely treatment and avoid unnecessary endoscopies.^{35,36}

For the detection of ulcers and erosions, Wang *et al.*'s model achieved a diagnostic accuracy of 92.1%.³⁷ For the identification of tumors, the diagnostic accuracy starts at 86.0%, with a sensitivity ranging from 88.0% to 97.0%, and specificity between 81.0% and 96.0%.³⁸

In a recent meta-analysis of CNN in capsule endoscopy, pooled sensitivity and specificity were obtained as follows: 96.0% (95% CI: 91.0 - 98.0) and 97.0% (95% CI: 93.0 - 99.0) in the detection of ulcers and erosion; 97.0% (95% CI: 93.0 - 99.0) and 100% (95% CI: 99.0

- 100) in the identification of gastrointestinal bleeding; and 97.0% (95% CI: 82.0 - 99.0) and 98.0% (95% CI: 92.0 - 99.0) in the detection of cancer and polyps.³⁷

Furthermore, models developed for the identification of inflammatory bowel disease using capsule endoscopy currently achieve high levels of accuracy (83.3% to 90.8%),³⁹ and allow the recognition of hidden disease patterns as well.⁴

Compared to current endoscopes which provide high-quality images, the image quality of capsule endoscopy is poor.²⁷ However, AI models for capsule endoscopy have the advantage of having a robust databases fed with a large number of images useful for the creation of CNN.

Lower Digestive Endoscopy

Colon

Colorectal cancer (CRC) is currently considered one of the leading causes of cancer-related death in both men and women.⁴⁰ For the early identification of premalignant lesions (polyps and adenomas), colonoscopy remains an essential procedure. However, according to the literature, approximately 25% of these lesions can be undetected, even by expert hands.⁴¹ The undetected premalignant lesions increase the risk of developing CRC.

Automated systems have been developed for the detection and characterization of polyps. The first systems developed used a limited number of images and consequently had a poor diagnostic accuracy (72.0%).⁴² Subsequently, new models have been trained with higher accuracy (> 95.0%) using a larger number of images. This makes it possible to better evaluate polyps and tiny adenomas (≤ 5 mm), and to predict CRC prognosis, patient survival, and distant invasion.^{42,43}

A meta-analysis evaluated the performance of CADe systems in the detection of colorectal neoplasia.⁴⁴ The authors found a higher adenoma detection rate (ADR) in the groups that used CADe compared to their control groups (36.6% vs. 25.2%, relative risks (RR): 1.44; 95% CI: 1.27 - 1.62; $p < 0.001$). Additionally, the detection of adenomas during colonoscopy (APC) was superior in the CADe groups compared to the control group (50.3% vs. 34.6%; (RR): 1.70; 95% CI: 1.53 - 1.89; $p < 0.001$). The authors did not find a significant difference in colonoscopy efficiency (withdrawal time) between the group that used CADe and the control group.⁴⁴

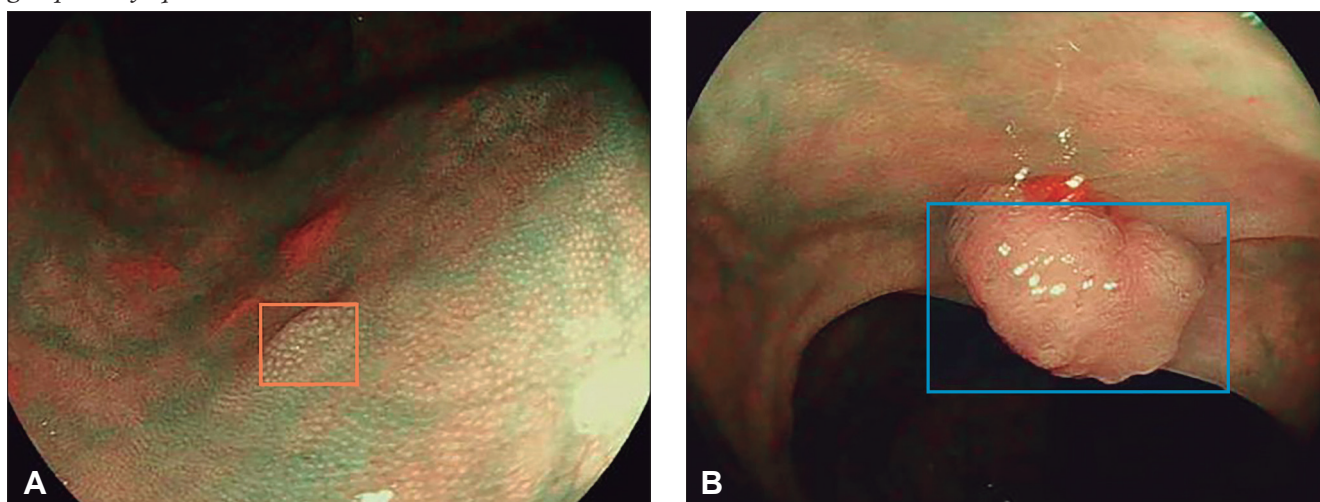
Robles-Medrandá *et al.* studied the efficiency

of AI-assisted colonoscopy for the detection of polyps and adenomas during CCR screening studies (Figure 4).⁴⁵ The results obtained by the authors were compared according to the level of experience of the endoscopists (experts vs. non-experts). With AI assistance during endoscopic procedures, an increase in the ADR and polyp detection rate (PDR) was achieved from 16.5% to 18.2% and from 50.4%

to 60.0%, respectively. Depending on the experience level, the increase in ADR was evident in the junior group (10.8% to 16.2%), which approached the level of the experts.⁴⁵

Furthermore, CADx systems have been designed with the ability to immediately characterize polyps using imaging technologies beyond white-light endoscopy and magnified NBI, such as confocal endomicroscopy.

Figure 4. Detection of polypoid lesion in the colon using a computer-aided detection device (CADE) (AITROL, mdconsgroup, Guayaquil, Ecuador)



A) Polypoid lesion type I according to NICE classification (orange delineation). B) Polypoid lesion type II according to NICE classification (blue delineation).

In this field, a model developed by Sánchez-Montes *et al.* for predicting the histological classification of polyps achieved a diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity of 91.1%, 92.3%, and 89.2%, respectively.⁴⁶

Additionally, features such as lesion depression, fold convergence, and irregular and heterogeneous capillary pattern are associated with deep invasion of premalignant lesions. Current CADE models for the identification and detection of the above characteristics sound “attractive” to determine the type of treatment to be performed (e.g., endoscopic mucosal resection).⁴

Advanced Endoscopic Techniques

Despite the availability of diagnostic methods such as cholangioscopy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), or EUS for studying the biliopancreatic system, there are difficulties in differentiating lesions and discrepancies among evaluators.

Cholangioscopy

As cholangioscopy is a relatively new advanced endoscopic technique without established training guide-

lines, the visual impressions among operators is highly variable.⁴⁷ As a result, several classifications have been created to detect malignancy based on the macroscopic characteristics of biliary lesions during the procedure,⁴⁸⁻⁵¹ with the intention of reducing this variability among observers. However, these classifications have not achieved that goal.⁴⁷

Recently, AI models have been developed to assist operators in detecting malignant lesions and obtaining biopsies. The first AI models in cholangioscopy were developed for the detection of tortuous blood vessels, but had the disadvantage of being limited to still images and were not usable in live cases.^{52,53} Another limitation of these models is their lack of clinical validation. However, these models achieved quite high internal validation metrics. In their first study, Mascarenhas *et al.* developed a model using 6475 cholangioscopy images obtained from 85 patients. During validation using frames, they obtained a sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of 99.3%, 99.4%, 99.6%, and 98.7%, respectively.⁵³ Later, they conducted a new study, in which

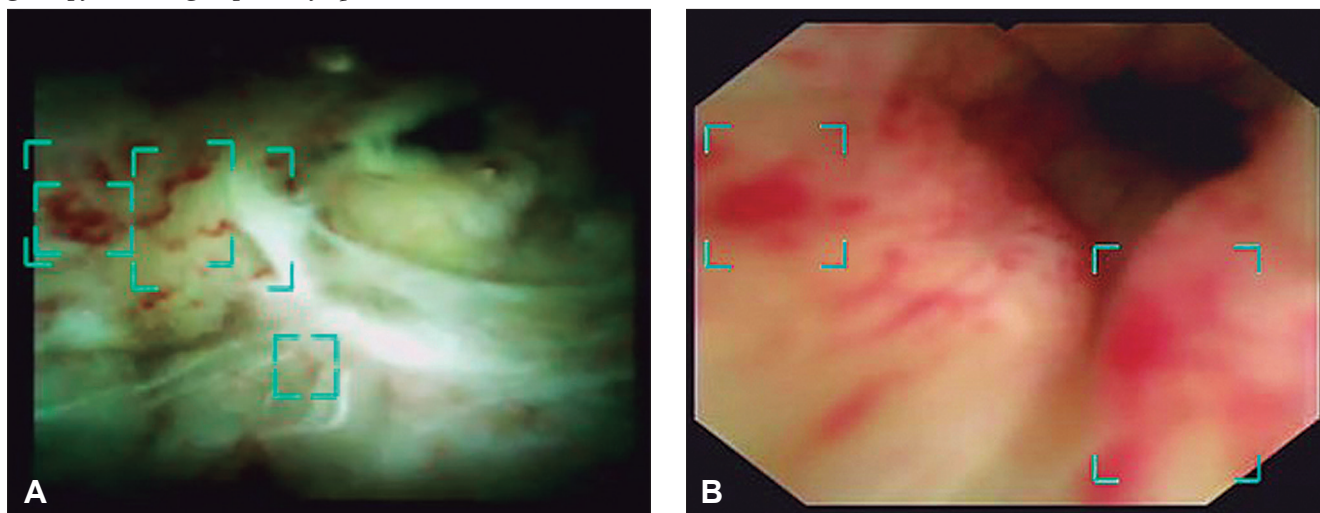
they doubled the number of images obtained from the same number of patients (from 6475 to 11855 images); this time, they assessed the model's accuracy in distinguishing between benign and malignant lesions. The metrics obtained were diagnostic accuracy (94.8%), sensitivity (94.7%), specificity (92.1%), PPV (94.8%), and NPV (84.2%).⁵² It is important to note that, even though the model achieved excellent internal validation parameters, these should not be extrapolated to its real-world utility in live clinical cases.

Subsequently, two studies with real-time AI models were conducted. The first one, conducted by Marya *et al.*, evaluated the clinical application of the CNN model and compared it to biopsy and cytology results. The study found that the CNN model achieved higher

sensitivity (93.3%), specificity (88.2%), and accuracy (90.6%) compared to biopsies (sensitivity 35.7%, specificity 100%, and accuracy 60.9%, respectively) and cytology (sensitivity 40.0%, specificity 100%, and accuracy 62.5%, respectively).⁵⁴ One limitation of the study was that only one operator was responsible for annotating around 2 million images, which could lead to errors due to fatigue or bias.

Robles-Medrandra *et al.* developed their own CNN model capable of detecting neoplastic lesions in pre-recorded and real-time videos (Figure 5). Following the AI model implementation stages (data collection, annotation, and model design), internal validation was performed, and then a clinical comparison between the model and endoscopists (experts and non-experts) was done.⁵⁵

Figure 5. Detection of images suggestive of neoplasia in cholangioscopy through artificial intelligence (AIWorks-Cholangioscopy, mdconsgroup, Guayaquil, Ecuador)



A) Potentially neoplastic area delimited by the AI system using a Spyglass cholangioscope (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA). B) Potentially neoplastic area delimited by the AI system using a 7Fr eyeMAX cholangioscope (Micro-Tech, Nanjing, China)

This multicenter study was conducted in two phases. The first phase involved the development and validation of the AI model, named AIWorks-Cholangioscopy (mdconsgroup, Guayaquil, Ecuador). The initial version of this model was developed using 81080 images from 23 patients, and achieved a mean average precision (mAP) of 0.298, an F1-score of 0.280, an intersection over the union (IoU) of 32.3%, and a total loss of 0.1034. Despite these acceptable results, the frames per second (FPS) detection rate was low (average around 5). This low FPS detection prevented the model from being used for real-time lesion detection. Its internal validation obtained a sensitivity, specificity, PPV, and NPV of 98.0%, 95.0%, 98.0%, and 94.0%, respectively. Subse-

quently, by increasing the number of cases and images available for training (from 81080 to 198941 images), along with improved image quality, the internal validation metrics increased dramatically: mAP from 0.298 to 0.880, F1-score from 0.280 to 0.738, IoU from 32.3% to 83.2%, and total loss decreased from 0.1034 to 0.0975. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV for detecting neoplastic lesions in images had similar results to those obtained by Mascarenhas *et al.* (98.6%, 98.0%, 89.2%, and 99.2%, respectively).^{52,53,55} However, during the second phase for clinical validation in 170 patients, it was observed that these diagnostic accuracy values decrease and approached those of the endoscopists. When comparing the AI model to the visual impression

of endoscopists (experts and non-experts) using two classifications of neoplastic lesions (CRM and Mendoza classification),^{48,50} it was evident that the AI model was superior to both experts and non-experts.⁵⁵ This study highlights the importance of conducting clinical validation and not extrapolating internal validation results to the clinical setting as the final outcome.

Endoscopic Ultrasound

For the diagnostic and therapeutic management of biliopancreatic pathologies, EUS is considered superior to CT scans and MRI due to its higher diagnostic accuracy and ability to obtain higher-quality images.⁵⁶ However, these procedures have limitations such as low sensitivity to differentiate between benign and malignant intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) and low specificity to differentiate between malignant lesions and chronic pancreatitis.⁵⁷ Another limitation of this procedure is its operator-dependence, so less experienced endoscopists may not appreciate the differences between chronic pancreatitis and pancreatic malignancy.⁵⁷ For this reason, the application of AI in such procedures would be beneficial and could influence the quality of EUS performed by expert endoscopists or trainees.⁵⁸

Several studies have been developed to evaluate and compare the diagnostic accuracy of AI-assisted EUS versus traditional EUS for detecting pancreatic cancer, and to distinguish between chronic lesions and normal tissue.⁵⁵ A study by Norton *et al.* demonstrated that their AI model had higher sensitivity (100%) for the differentiation between malignancy and inflammation; however, the diagnostic accuracy was similar between the model (80%), the endoscopist blinded to procedure results (83.0%) and the traditional procedure (85.0%).⁵⁹ Their study shows the potential of applying AI models for image interpretation in EUS and the ability to differentiate between malignancy and chronic conditions; this way they solved one of the limitations mentioned above.

Over time, new EUS techniques have been developed and included as part of patient management. At the same time, different types of AI were designed to differentiate between benign and malignant pancreatic lesions. Săftoiu *et al.* evaluated the application of an AI model that distinguishes between benign and malignant lesions using elastography, a technique that assesses tissue stiffness and elasticity. Based on these parameters, high sensitivity (91.4%), specificity (87.9%), and diagnostic accuracy (89.7%) were achieved.⁶⁰ These results

indicate the potential for applying AI models in elastography in cases where EUS-guided fine-needle aspiration yields negative results.

Subsequently, a comparison was made between the use of AI-assisted elastography and traditional one. They observed that the diagnostic accuracy of the AI-assisted procedure (EUS + AI) was higher (AUC: 94.0%) than traditional one (UC: 85.0%). This suggests that CNN-based elastography models can provide decision support by offering a quick and accurate image interpretation compared to elastography without AI.⁶¹

Another limitation of EUS that has been evaluated is the differentiation between benign and malignant IPMNs. IPMNs are precursors to pancreatic adenocarcinomas, and once these lesions progress to invasive stages, patient prognosis worsens.⁶²

Kuwahara *et al.*, developed a DL model and investigated whether preoperative analysis of IPMN images by EUS using AI can predict malignancy. They compared lesion interpretation with preoperative diagnoses by endoscopists, conventional predictive techniques, and other EUS techniques.⁶³ The AI model achieved an AUC of 91.0% for predicting malignancy. In the comparison of diagnostic accuracy between the model and the endoscopist, the model was superior (94.0% vs. 56.0%, respectively).⁶³

Another application of AI in EUS is for the differential diagnosis of subepithelial lesions (SELs). Hirai *et al.* evaluated a DL model that allowed classification in EUS images. They collected images of SELs in the upper digestive tract, including gastrointestinal stromal tumors (GISTs), leiomyomas, schwannomas, neuroendocrine tumors (NETs), and ectopic pancreas. The model was able to classify the aforementioned lesions with an accuracy of 86.1%, which was much higher than that of the participating endoscopists.⁶⁴ The sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy for distinguishing GISTs from other lesions were 98.8%, 67.6%, and 89.3%, respectively.⁶⁴ Other studies, including meta-analyses comparing accuracy of another CNN model to differentiate GISTs from other lesions had similar results.⁶⁵

Due to the increasing trend of biliopancreatic neoplasms worldwide, it's important to accurately differentiate malignant tumor lesions from benign or normal tissues. The application of AI in biliopancreatic endoscopy has been under evaluation for a long time, demonstrating promising results. AI and its application in medicine is considered beneficial as it will help overcome the limitations of these complex procedures (cholangioscopy and EUS).

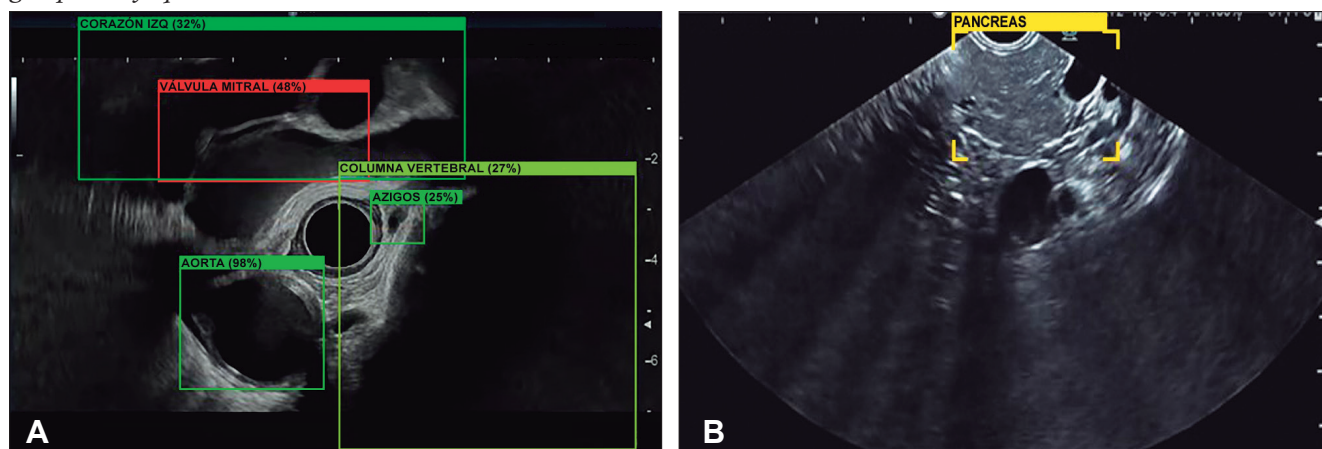
Future Applications of Artificial Intelligence in Digestive Endoscopy

AI has proven to be useful for detecting and classifying lesions during various types of available and studied endoscopic procedures. However, the application of intelligent models can go beyond detection and diagnosis.

Carlos Robles-Medranda *et al.* developed an EUS system based on CNN models trained to detect normal anatomical structures in different windows evaluated during this advanced procedure (mediastinal, gastric, and duodenal) (Figure 6). This allowed the

identification of 20 anatomical structures with high sensitivity and specificity (Table 3).⁶⁶ The diagnostic accuracy of the model for detecting these structures was higher than 95.0%. This indicates that AI models are not only useful for detecting pathologies but also for detecting normal structures, which can benefit the training of endoscopists and reinforce the knowledge of those more experienced. The application of AI in endoscopist training was evaluated by Zhang *et al.*, who demonstrated that those trained with AI had a shorter learning curve and better results than those trained traditionally.⁶⁷

Figure 6. Artificial Intelligence model for endoscopic ultrasound detecting anatomical structures (AIWorks-EUS, mdconsgroup, Guayaquil, Ecuador)



A) Computer-assisted detection (CADE) device detecting the left heart, mitral valve, spine, azygos vein, and aorta using a radial-array endoscopic ultrasound probe; B) CADE device detecting the pancreas using a linear-array endoscopic ultrasound probe

Table 3. Anatomical structures detected by the computer-assisted detection system AIWorks-EUS (mdconsgroup, Guayaquil, Ecuador)

Windows	Anatomic structure
Mediastinal	Aorta, vertebral spine, aortic arch, trachea, aortopulmonary space
Gastric	Left kidney, liver, spleen, body and tail of the pancreas, celiac trunk, splenic vein and artery, inferior vena cava, adrenal gland
Duodenal	Right kidney, gallbladder, common bile duct, ampulla of Vater, portal vein

Additionally, through intelligent models, it is possible to automate the process of obtaining images for report generation and as a measure of test quality.⁶⁸ This can be achieved by combining various functions and applying them simultaneously, such as detecting the evaluated organ along with detecting lesions within the same organ. In this way, at the end of the procedure, the study report can be automatically generated.^{68,69} Models such as AI-EARS and ISRGS have shown good diagnostic accuracy in identifying organs and lesions, automatically generating a report using AI in both upper⁶⁸ and lower⁶⁹ digestive tracts.

The application of AI models to train endoscopists in advanced endoscopic procedures can increase their effectiveness and reduce the number of procedures needed to achieve competence.

Conclusion

Despite the goal of automating models during en-

doscopy to reduce risks associated with human and environmental factors, among others, the success of AI models will depend on the quality and quantity of information used during their training and validation. Additionally, external validation through multicenter and international studies with expert endoscopists is of great importance before generalization and universalization of training results.

AI models in digestive endoscopy have the potential to improve the visual perception of endoscopists and reduce the accuracy gap between those with less experience and those considered experts. Moreover, they can be of great assistance in lesion detection and tissue invasion assessment. A future is envisioned where traditional training approaches are surpassed, and medical centers worldwide will be able to implement improvements in professional training by applying precise technologies that reduce the learning curve in these procedures. This will benefit less experienced professionals and reduce the gap between expert endoscopists and those with less experience, ultimately improving their competency.

Intellectual Property. *The authors declare that the data, figures, and tables presented in this manuscript are original and were made in their respective institutions.*

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

Conflict of interest. *Carlos Robles-Medranda is a key opinion leader for Pentax Medical, Steris, Micro-tech, G-Tech Medical Supply, CREO Medical, EndoSound, and mdcons-group. The other authors declare no conflict of interest.*

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: Baquerizo-Burgos J, Egas-Izquierdo M, Cunto D *et al.* The Era of Intelligent Endoscopy: How Artificial Intelligence Empowers Digestive Endoscopy. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2023;53(3):226-240. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.339>

References

- Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JRT, Drew PJ. Artificial Intelligence in Medicine. *Ann R Coll Surg Engl.* 2004; 86(5): 334-8.
- Tonozuka R, Mukai S, Itoi T. The Role of Artificial Intelligence in Endoscopic Ultrasound for Pancreatic Disorders. *Diagnostics.* 2021;11(1).
- Minoda Y, Ihara E, Fujimori N, Nagatomo S, Esaki M, Hata Y, *et al.* Efficacy of Ultrasound Endoscopy with Artificial Intelligence for the Differential Diagnosis of Non-Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Sci Rep.* 2022;12(1).
- Kröner PT, Engels MM, Glicksberg BS, Johnson KW, Mzaik O, van Hooft JE, *et al.* Artificial Intelligence in Gastroenterology: A State-Of-The-Art Review. *World J Gastroenterol.* 2021;27(40): 6794-6824.
- Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial Intelligence in Healthcare. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(10):719-31.
- Firmino M, Angelo G, Morais H, Dantas MR, Valentim R. Computer-Aided Detection (CADe) and Diagnosis (CADx) System for Lung Cancer with Likelihood of Malignancy. *Biomed Eng Online.* 2016;15(1):2.
- Takiyama H, Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Shichijo S, Nomura S, *et al.* Automatic anatomical classification of esophagogastroduodenoscopy images using deep convolutional neural networks. *Sci Rep.* 2018;8:7497.
- van der Sommen F, Zinger S, Curvers WL, Bisschops R, Pech O, Weusten BL, *et al.* Computer-Aided Detection of Early Neoplastic Lesions in Barrett's Esophagus. *Endoscopy.* 2016;48:617-624.
- Kumagai Y, Takubo K, Kawada K, Aoyama K, Endo Y, Ozawa T, *et al.* Diagnosis Using Deep-Learning Artificial Intelligence Based on the Endocytoscopic Observation of the Esophagus. *Esophagus.* 2019;16:180-187.
- Horie Y, Yoshio T, Aoyama K, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, *et al.* Diagnostic Outcomes of Esophageal Cancer by Artificial Intelligence Using Convolutional Neural Networks. *Gastrointest Endosc.* 2019;89:25-32.
- Luo H, Xu G, Li C, He L, Luo L, Wang Z, *et al.* Real-Time Artificial Intelligence for Detection of Upper Gastrointestinal Cancer by Endoscopy: A Multicentre, Case-Control, Diagnostic Study. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1645-1654.
- Cao JS, Lu ZY, Chen MY, Zhang B, Juengpanich S, Hu JH, *et al.* Artificial Intelligence in Gastroenterology and Hepatology: Status and Challenges. *World J Gastroenterol.* 2021;27(16):1664-1690.
- Hashimoto R, Requa J, Dao T, Ninh A, Tran E, Mai D, *et al.* Artificial Intelligence Using Convolutional Neural Networks for Real-Time Detection of Early Esophageal Neoplasia in Barrett's Esophagus (With Video). *Gastrointest Endosc* 2020;91:1264-1271.e1
- Ebigbo A, Mendel R, Probst A, Manzeneder J, Prinz F, de Souza LA Jr, *et al.* Real-Time Use of Artificial Intelligence in The Evaluation of Cancer in Barrett's Oesophagus. *Gut.* 2020;69:615-616.
- de Groof AJ, Struyvenberg MR, van der Putten J, van der Sommen F, Fockens KN, Curvers WL, *et al.* Deep-Learning System Detects Neoplasia in Patients with Barrett's Esophagus with Higher Accuracy Than Endoscopists in a Multistep Training and Validation Study With Benchmarking. *Gastroenterology.* 2020;158(4):915-929.e4.
- Cai SL, Li B, Tan WM, Niu XJ, Yu HH, Yao LQ, *et al.* Using a Deep Learning System in Endoscopy for Screening of Early Esophageal Squamous Cell Carcinoma (With Video). *Gastrointest Endosc* 2019;90:745-753.e2.

17. Tokai Y, Yoshio T, Aoyama K, Horie Y, Yoshimizu S, Horiuchi Y, *et al.* Application of Artificial Intelligence Using Convolutional Neural Networks in Determining the Invasion Depth of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Esophagus*. 2020;17:250-256.
18. Menon S, Trudgill N. How Commonly is Upper Gastrointestinal Cancer Missed at Endoscopy? *Endosc Int Open*. 2014;2:E46-E50.
19. Wu L, Zhang J, Zhou W, An P, Shen L, Liu J, *et al.* Randomised Controlled Trial of WISENSE, a Real-Time Quality Improving System for Monitoring Blind Spots During Esophagogastroduodenoscopy. *Gut*. 2019;68:2161-2169.
20. Ali H, Yasmin M, Sharif M, Rehmani MH. Computer Assisted Gastric Abnormalities Detection Using Hybrid Texture Descriptors for Chromoendoscopy Images. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018;157:39-47.
21. Nagao S, Tsuji Y, Sakaguchi Y, Takahashi Y, Minatsuki C, Niimi K, *et al.* Highly Accurate Artificial Intelligence Systems to Predict the Invasion Depth of Gastric Cancer: Efficacy of Conventional White-Light Imaging, Nonmagnifying Narrow-Band Imaging, and Indigo-Carmine Dye Contrast Imaging. *Gastrointest Endosc* 2020; 92:866-873:e1.
22. Sakai Y, Takemoto S, Hori K, Nishimura M, Ikematsu H, Yano T, *et al.* Automatic Detection of Early Gastric Cancer in Endoscopic Images Using a Transferring Convolutional Neural Network. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2018;2018:4138-4141.
23. Tsujii Y, Kato M, Inoue T, Yoshii S, Nagai K, Fujinaga T, *et al.* Integrated Diagnostic Strategy for the Invasion Depth of Early Gastric Cancer by Conventional Endoscopy and EUS. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(3):452-9.
24. Wang CC, Chiu YC, Chen WL, Yang TW, Tsai MC, Tseng MH. A Deep Learning Model for Classification of Endoscopic Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(5): 2428.
25. Shichijo S, Endo Y, Aoyama K, Takeuchi Y, Ozawa T, Takiyama H, *et al.* Application of Convolutional Neural Networks for Evaluating Helicobacter Pylori Infection Status on the Basis of Endoscopic Images. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(2):158-163.
26. Le Berre C, Sandborn WJ, Aridhi S, Devignes MD, Fournier L, Smail-Tabbone M, *et al.* Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterology*. 2020;158(1):76-94.e2.
27. Seguí S, Drozdal M, Pascual G, Radeva P, Malagelada C, Azpíroz F, *et al.* Generic Feature Learning for Wireless Capsule Endoscopy Analysis. *Comput Biol Med*. 2016;79:163-172.
28. Pannala R, Krishnan K, Melson J, Parsi MA, Schulman AR, Sullivan S, *et al.* Artificial Intelligence in Gastrointestinal Endoscopy. *VideoGIE*. 2020;5(12):598-613.
29. Chen H, Wu X, Tao G, Peng Q. Automatic Content Understanding with Cascaded Spatial-Temporal Deep Framework for Capsule Endoscopy Videos. *Neurocomputing*. 2017;229:77-87.
30. Ding Z, Shi H, Zhang H, Meng L, Fan M, Han C, *et al.* Gastroenterologist-Level Identification of Small-Bowel Diseases and Normal Variants by Capsule Endoscopy Using a Deep-Learning Model. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1044-1054.e5.
31. Aoki T, Yamada A, Kato Y, Saito H, Tsuboi A, Nakada A, *et al.* Automatic Detection of Blood Content in Capsule Endoscopy Images Based on a Deep Convolutional Neural Network. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(7):1196-1200.
32. Xiao Jia, Meng MQ. A Deep Convolutional Neural Network for Bleeding Detection in Wireless Capsule Endoscopy Images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016;2016:639-642
33. Usman MA, Sattrya GB, Usman MR, Shin SY. Detection of Small Colon Bleeding in Wireless Capsule Endoscopy Videos. *Comput Med Imaging Graph*. 2016;54:16-26.
34. Leenhardt R, Vasseur P, Li C, Saurin JC, Rahmi G, Cholet F, *et al.* A Neural Network Algorithm for Detection of GI Angiectasia During Small-Bowel Capsule Endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2019;89:189-194.
35. Sengupta N, Tapper EB. Derivation and Internal Validation of a Clinical Prediction Tool for 30-Day Mortality in Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Med*. 2017;130:601.e1-601.e8.
36. Soffer S, Klang E, Shimon O, Nachmias N, Eliakim R, Ben-Horin S, *et al.* Deep Learning For Wireless Capsule Endoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020;92:831-839.e8.
37. Qin K, Li J, Fang Y, Xu Y, Wu J, Zhang H, *et al.* Convolution Neural Network for the Diagnosis of Wireless Capsule Endoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Endosc*. 2022;36(1):16-31.
38. Pannala R, Krishnan K, Melson J, Parsi MA, Schulman AR, Sullivan S, *et al.* Artificial Intelligence in Gastrointestinal Endoscopy. *VideoGIE*. 2020;5(12):598-613.
39. Khorasani HM, Usefi H, Peña-Castillo L. Detecting Ulcerative Colitis from Colon Samples Using Efficient Feature Selection and Machine Learning. *Sci Rep*. 2020;10:13744.
40. Wang P, Berzin TM, Glissen Brown JR, Bharadwaj S, Becq A, Xiao X, *et al.* Real-Time Automatic Detection System Increases Colonoscopic Polyp and Adenoma Detection Rates: A Prospective Randomized Controlled Study. *Gut*. 2019;68(10): 1813-1819.
41. Zhao S, Wang S, Pan P, Xia T, Chang X, Yang X, *et al.* Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated with Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1661-1674.e11.
42. Gohari MR, Biglarian A, Bakhshi E, Pourhoseingholi MA. Use of an Artificial Neural Network to Determine Prognostic Factors in Colorectal Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12:1469-1472.
43. Biglarian A, Bakhshi E, Gohari MR, Khodabakhshi R. Artificial Neural Network for Prediction of Distant Metastasis in Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:927-930.
44. Hassan C, Spadaccini M, Iannone A, Maselli R, Jovani M, Chandrasekar VT. Performance of Artificial Intelligence in Colonoscopy for Adenoma and Polyp Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointest Endosc*. 2021;93(1):77-85.e6.
45. Robles-Medranda C, Cifuentes-Gordillo C, Arevalo-Mora M, Egas-Izquierdo M, Puga-Tejada M, Cunto D, *et al.* Real-Time Computer-Aided Polyp and Adenoma Detection During Screening Colonoscopy in Expert and Non-Expert Endoscopists: A Single Center Study. *Endoscopy*. 2023;55(S 02):S232-S233.
46. Sánchez-Montes C, Sánchez FJ, Bernal J, Córdova H, López-Cerón M, Cuatrecasas M, *et al.* Computer-aided prediction of polyp histology on white light colonoscopy using surface pattern analysis. *Endoscopy*. 2019;51(3):261-5.
47. Kahaleh M, Gaidhane M, Rajman I, Tyberg A, Sethi A, Slivka A, *et al.* Digital Cholangioscopic Interpretation: When North Meets the South. *Dig Dis Sci*. 2022;67(4):1345-1351.
48. Robles-Medranda C, Valero M, Soria-Alcivar M, Puga-Tejada M, Oleas R, Ospina-Arboleda J, *et al.* Reliability and Accuracy of a Novel Classification System Using Peroral Cholangioscopy for the Diagnosis of Bile Duct Lesions. *Endoscopy*. 2018;50(11):1059-70.

49. Robles-Medranda C, Oleas R, Sánchez-Carriel M, Olmos JI, Alcívar-Vásquez J, Puga-Tejada M, *et al.* Vascularity Can Distinguish Neoplastic from Non-Neoplastic Bile Duct Lesions During Digital Single-Operator Cholangioscopy. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(4):935-41.
50. Kahaleh M, Gaidhane M, Shahid HM, Tyberg A, Sarkar A, Ardengh JC, *et al.* Digital Single-Operator Cholangioscopy Interobserver Study Using a New Classification: The Mendoza Classification (With Video). *Gastrointest Endosc.* 2022;95(2):319-26.
51. Sethi A, Tyberg A, Slivka A, Adler DG, Desai AP, Sejpal D V., *et al.* Digital Single-operator Cholangioscopy (DSOC) Improves Interobserver Agreement (IOA) and Accuracy for Evaluation of Indeterminate Biliary Strictures: The Monaco Classification. *J Clin Gastroenterol.* 2022;56(2).
52. Saraiva MM, Ribeiro T, Ferreira JPS, Boas FV, Afonso J, Santos AL, *et al.* Artificial Intelligence for Automatic Diagnosis of Biliary Stricture Malignancy Status in Single-Operator Cholangioscopy: A Pilot Study. *Gastrointest Endosc.* 2022;95(2):339-48.
53. Pereira P, Mascarenhas M, Ribeiro T, Afonso J, Ferreira JPS, Vilas-Boas F, *et al.* Automatic Detection of Tumor Vessels in Indeterminate Biliary Strictures in Digital Single-Operator Cholangioscopy. *Endosc Int Open.* 2022;10(03):E262-8.
54. Marya NB, Powers PD, Petersen BT, Law R, Storm A, Abusaleh RR, *et al.* Identification of Patients with Malignant Biliary Strictures Using a Cholangioscopy-Based Deep Learning Artificial Intelligence (With Video). *Gastrointest Endosc.* 2022.
55. Robles-Medranda C, Baquerizo-Burgos J, Alcívar-Vásquez J, Kahaleh M, Raijman I, Kunda R, *et al.* Artificial Intelligence for Diagnosing Neoplasia on Digital Cholangioscopy: Development and Multicentric Validation of a Convolutional Neural Network Model. *Endoscopy.* 2023.
56. Dahiya DS, Al-Haddad M, Chandan S, Gangwani MK, Aziz M, Mohan BP, *et al.* Artificial Intelligence in Endoscopic Ultrasound for Pancreatic Cancer: Where Are We Now and What Does the Future Entail? *J Clin Med.* 2022;11(24):7476.
57. Shahidi N, Ou G, Lam E, Enns R, Telford J. When Trainees Reach Competency in Performing Endoscopic Ultrasound: A Systematic Review. *Endosc Int Open.* 2017;5(4):E239-43.
58. Goyal H, Mann R, Gandhi Z, Perisetti A, Zhang Z, Sharma N, *et al.* Application of Artificial Intelligence in Pancreaticobiliary Diseases. *Ther Adv Gastrointest Endosc.* 2021;14:1-12.
59. Norton ID, Zheng Y, Wiersema MS, Greenleaf J, Clain JE, DiMagno EP. Neural Network Analysis of EUS Images to Differentiate Between Pancreatic Malignancy and Pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2001; 54(5): 625-9.
60. Săftoiu A, Vilman P. Endoscopic ultrasound elastography Endoscopic Ultrasound Elastography-a New Imaging Technique for the Visualization of Tissue Elasticity Distribution. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006;15(2):161-5.
61. Săftoiu A, Vilman P, Gorunescu F, Janssen J, Hocke M, Larsen M, *et al.* Efficacy of an Artificial Neural Network-Based Approach to Endoscopic Ultrasound Elastography in Diagnosis of Focal Pancreatic Masses. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(1).
62. Brosens LAA, Hackeng WM, Offerhaus J, Hruban RH, Wood LD. Pancreatic Adenocarcinoma Pathology: Changing “Landscape.” *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(4):358-74.
63. Kuwahara T, Hara K, Mizuno N, Okuno N, Matsumoto S, Obata M, *et al.* Usefulness of Deep Learning Analysis for the Diagnosis of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(5).
64. Hirai K, Kuwahara T, Furukawa K, Kakushima N, Furune S, Yamamoto H, *et al.* Artificial Intelligence-Based Diagnosis of Upper Gastrointestinal Subepithelial Lesions on Endoscopic Ultrasonography Images. *Gastric Cancer.* 2022;25(2):382-91.
65. Minoda Y, Ihara E, Fujimori N, Nagatomo S, Esaki M, Hata Y, *et al.* Efficacy of Ultrasound Endoscopy with Artificial Intelligence for the Differential Diagnosis of Non-Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Sci Rep.* 2022;12(1).
66. Robles-Medranda C, Oleas R, Del Valle R, Mendez JC, Alcívar-Vásquez J, Puga-Tejada M, *et al.* ID: 3521955 Application of Artificial Intelligence for Real-Time Anatomical Recognition During Endoscopic Ultrasound Evaluation: A Pilot Study. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(6):AB221.
67. Zhang J, Zhu L, Yao L, Ding X, Chen D, Wu H. Deep Learning-Based Pancreas Segmentation and Station Recognition System in EUS: Development and Validation of a Useful Training Tool (With Video). *Gastrointest Endosc.* 2020; 92(4):874-885.e3.
68. Zhang L, Lu Z, Yao L, Dong Z, Zhou W, He C, *et al.* Effect of a Deep Learning-based Automatic Upper GI Endoscopic Reporting System: A Randomized Crossover Study (With Video). *Gastrointest Endosc.* 2023;98(2):181-190.
69. Qu JY, Li Z, Su JR, Ma MJ, Xu CQ, Zhang AJ, *et al.* Development and Validation of an Automatic Image-Recognition Endoscopic Report Generation System: A Multicenter Study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2023;12(1):e00282.

Medicina de precisión en la prevención primaria y secundaria del cáncer gástrico

Irina Luzko¹  · Patricio Medel-Jara²  · Joan Llach¹  · Diego Reyes³  · Leticia Moreira¹ 
Arnoldo Riquelme⁴ 

¹ Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain.

² Programa de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³ Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴ Centro de Control y Prevención del Cáncer (CECAN), Santiago, Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):241-254

Recibido: 13/09/2023 / Aceptado: 25/09/2023 / Publicado online: 30/09/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.349>

Resumen

El cáncer gástrico es uno de los cánceres más frecuentes en todo el mundo. Tiene un mal pronóstico asociado con un diagnóstico en etapa tardía, lo que disminuye significativamente la supervivencia general. Esto resalta la importancia de la prevención y la detección temprana para mejorar el curso clínico de los pacientes. La prevención y el diagnóstico precoz del cáncer gástrico ejemplifican a la perfección el modelo de medicina de precisión, un enfoque de atención médica que busca que la prioridad recaiga más en el individuo que en la población general. Para alcanzarlo, no sólo es imprescindible un extenso conocimiento de la enfermedad, sino que también resultan claves la identificación de los factores individuales, y la comprensión de diferencias genéticas,

moleculares y ambientales. Esto permite diseñar estrategias de abordaje mucho más personalizadas. Con esta aproximación en la prevención del cáncer gástrico, el sujeto aparece siempre en el centro. Las medidas se focalizan directamente en el individuo y, secundariamente, conducen a la optimización del uso de los recursos. En esta revisión se analizan brevemente las estrategias de prevención primaria del cáncer gástrico en base a la detección y erradicación del *Helicobacter pylori*. Por otro lado, se describen como potenciales medidas de prevención secundaria algunos de los biomarcadores más prometedores para la detección y el diagnóstico del cáncer gástrico precoz, identificados en la sangre, la saliva, la orina, las heces y el jugo gástrico.

Palabras claves. Cáncer gástrico, prevención primaria, prevención secundaria, *Helicobacter pylori*, biomarcadores, medicina de precisión.

Precision Medicine in the Primary and Secondary Prevention of Gastric Cancer

Summary

Gastric cancer is one of the most frequent cancers worldwide. It has a poor prognosis associated with late-stage diagnosis, that significantly decreases overall survival. This highlights the importance of prevention and early detection to improve the clinical course of patients. Prevention and

Correspondencia: Arnoldo Riquelme - Leticia Moreira
Correo electrónico: ariquelme.perez@gmail.com - lmoreira@clinic.cat

early diagnosis of gastric cancer perfectly exemplify the model of precision medicine, a healthcare approach that seeks to place the burden more on the individual than on the general population. This requires not only a comprehensive knowledge of the disease but also the identification of individual factors and the understanding of genetic, molecular and environmental differences, which are key to the development of much more personalized treatment strategies. With this approach, in gastric cancer prevention the subject is always at the center, the measures focus directly on the individual and, secondarily, lead to the optimization of the use of resources. This review briefly discusses primary prevention strategies for gastric cancer based on detection and eradication of *Helicobacter pylori* and, on the other hand, describes some of the most promising biomarkers for the detection and diagnosis of early gastric cancer identified in blood, saliva, urine, feces, and gastric juice, all of which are components of potential secondary prevention measures.

Keywords. Gastric cancer, primary prevention, secondary prevention, *Helicobacter pylori*, biomarkers, precision medicine.

Abreviaturas

CG: Cáncer gástrico.

H. pylori: *Helicobacter pylori*.

GCA: Gastritis crónica atrófica.

MI: Metaplasia intestinal.

RR: Riesgo relativo.

EDA: Endoscopia digestiva alta.

NIH: Instituto Nacional de Salud.

IBPs: Inhibidores de la bomba de protones.

P-CAB: Bloqueadores de ácido competitivos con potasio.

IMC: Índice de masa corporal.

CEA: Antígeno carcinoembrionario.

miARN: microARN.

circARN: ARN circulares.

lncARN: ARN largos no codificantes.

qRT-PCR: Polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa.

AUC: Área bajo la curva.

PGI/II: Relación pepsinógeno I/II.

TFF3: Factor 3 de trefoil.

hs-RCP: Proteína C reactiva de alta sensibilidad.

MIF: Factor inhibidor de migración de macrófagos.

Introducción

Generalidades del cáncer gástrico

El cáncer gástrico (CG) es uno de los cánceres más frecuentes en el mundo, ocupando el quinto lugar en términos de incidencia y el cuarto en términos de mortalidad, según los datos de GLOBOCAN de 2020.¹ Los pacientes habitualmente se encuentran asintomáticos al inicio de la enfermedad, por lo que el diagnóstico se suele realizar en estadios avanzados.² Este hecho condiciona un pronóstico desfavorable, disminuyendo significativamente la supervivencia, la cual es menor al 5% cuando existe diseminación a distancia. Por ello es fundamental el estudio de nuevos marcadores para la prevención, cribado y diagnóstico precoz del CG para mejorar la evolución clínica de los pacientes.^{3,4}

Prevención primaria

La prevención primaria en el CG se centra en tratar de eliminar o reducir los factores de riesgo conocidos que puedan conducir al desarrollo de esta neoplasia. Se recomienda una dieta equilibrada, la abstinencia de alcohol y tabaco y, cuando corresponda, la detección de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

La correlación entre los factores dietéticos y el riesgo de CG ha sido ampliamente estudiada, recomendándose una dieta rica en frutas y verduras, y baja en carnes rojas y alimentos conservados en sal o ahumados.⁵ Asimismo, el consumo de alcohol y tabaco también está claramente relacionado con un aumento de la incidencia del CG y ambos factores pueden actuar de forma sinérgica. En un meta-análisis publicado en 2011⁶ se demostró que tanto el consumo leve a moderado de alcohol como el consumo excesivo (definido como > 4 unidades de bebida al día) aumenta de forma significativa el riesgo de esta neoplasia, con un riesgo relativo (RR) de 1,07 (1,01 - 1,013, IC 95%) y 1,20 (1,01 - 1,44, IC 95%), respectivamente. Respecto al tabaco, otro meta-análisis publicado en 2014 demostró que los fumadores, tanto hombres como mujeres, presentaron una asociación dosis-dependiente con el desarrollo de CG.⁷

Por otro lado, el factor de riesgo mejor establecido para el desarrollo del CG es la infección por *H. pylori*, que produce inicialmente una inflamación en la mucosa gástrica y desencadena las fases de la carcinogénesis gástrica: gastritis crónica atrófica -GCA-, metaplasia intestinal -MI- y displasia (Cascada de Correa). Los individuos con dicha infección presentan un aumento del riesgo de CG de más del doble respecto a los sujetos no infectados, con un *odds ratio* de 2,04 (1,69 - 2,45 IC 95%).⁸ En este mismo sentido, Choi IJ y colaborado-

res,⁹ reportaron recientemente un ensayo clínico en el que se aleatorizaron a más de 1.500 individuos con al menos un familiar de primer grado con CG, exponiéndolos a un tratamiento para erradicar el *H. pylori* o a placebo; se demostró que el tratamiento de erradicación reducía significativamente el riesgo de desarrollar CG en esa población (*hazard ratio* 0,2; IC 95% 0,1-0,7). Por todo ello se recomienda el tamizaje de *H. pylori* y su tratamiento en todos los individuos que presenten un familiar de primer grado con CG.

Otro ejemplo de prevención primaria en CG sería el caso de individuos portadores de una variante patogénica germinal en *CDH1*, alteración causante del síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario. Los portadores de esta alteración genética tienen un riesgo tan elevado de desarrollar la enfermedad (56% a 70% a lo largo de la vida) que en ocasiones puede recomendarse la gastrectomía profiláctica.¹⁰

Prevención secundaria

La prevención secundaria del CG se centra en la detección y tratamiento de esta neoplasia en etapas precoces y de sus lesiones precursoras. Aquí es donde entran en acción el uso de biomarcadores y los programas de cribado y de vigilancia endoscópica. Nos referimos a “cribado” cuando hablamos de estrategias de prevención a nivel poblacional, y de “vigilancia” cuando hacemos referencia a poblaciones de alto riesgo de desarrollar la neoplasia. Para que ambas estrategias sean efectivas, debe conocerse bien la enfermedad, identificando lesiones que la precedan y nos permitan actuar en etapas iniciales. En este caso, sabemos que la infección por *H. pylori* produce una inflamación en la mucosa gástrica que desencadena las fases de la carcinogénesis gástrica de tipo intestinal de acuerdo con la ya mencionada Cascada de Correa.¹¹

Actualmente, el *gold standard* para la detección del CG es la endoscopia digestiva alta (EDA) con biopsias tisulares, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 96%.¹² Con los últimos modelos de EDA de alta definición y las técnicas de cromoendoscopia virtual y convencional, esta prueba permite el diagnóstico de lesiones precursoras de CG, de CG precoz y, cuando existe una lesión visible, su tratamiento en las etapas iniciales.

Se han llevado a cabo programas de cribado poblacional en países con alta incidencia de CG como Corea del Sur o Japón, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad asociada a esta enfermedad.¹³ Estos estudios mostraron un aumento en la detección de cánceres tratables y una mejoría de la supervivencia

global a cinco años. Sin embargo, son programas de difícil implementación y no son rentables como estrategia masiva de cribado en la mayoría de los países y escenarios clínicos.¹⁴⁻¹⁶

Es importante mencionar las poblaciones de riesgo que pueden beneficiarse de programas de vigilancia endoscópica. Es el caso de poblaciones que por sus características tienen un mayor riesgo de desarrollar CG a lo largo de su vida. Además de erradicar la infección por *H. pylori* si corresponde, se recomienda realizar EDA de vigilancia periódicas a pacientes con lesiones precursoras de alto riesgo (como la MI incompleta o la displasia), y a pacientes con condiciones familiares o hereditarias de alto riesgo. Este último sería el caso de individuos sanos con importante agregación familiar de CG intestinal y pacientes con variantes patogénicas de la línea germinal asociadas al CG. Las estrategias de vigilancia serán seleccionadas en función del área geográfica y del contexto en el que nos encontremos, con el objetivo de detectar lesiones precursoras o CG en etapas iniciales e implementar su tratamiento.

Si bien las estrategias generales de prevención primaria y secundaria de CG son importantes, cada vez cobra más relevancia implementar una medicina de precisión, la cual consiste en estrategias personalizadas que nos dirijan a establecer la medida de prevención o terapéutica más adecuada para cada individuo.

Medicina de precisión

De acuerdo con el *Instituto Nacional de Salud (NIH)*, por sus siglas en inglés se entiende por *Medicina de Precisión*, también conocida como *Medicina Personalizada*, a la aproximación que utiliza información del individuo -ya sea genómica, ambiental o de su estilo de vida- para guiar las decisiones en su manejo clínico. Tiene el propósito de que la prevención, el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad sean ejecutados con mayor precisión.¹⁷ Este enfoque permite que los médicos predigan precisamente qué estrategia de tratamiento o medida de prevención es la idónea para una persona o un grupo particular de la población, buscando administrar el tratamiento que tenga la mayor probabilidad de éxito.

Es el contraste del enfoque *único para todos* (del concepto en inglés “one-size-fits-all”), en el cual el tratamiento y la prevención se desarrollan para el promedio de la población, ponderando menos las diferencias entre los individuos que la componen.¹⁸

En esta revisión exponemos brevemente las potenciales medidas de prevención primaria y secundaria del CG basadas en la medicina de precisión; quedando fuera del

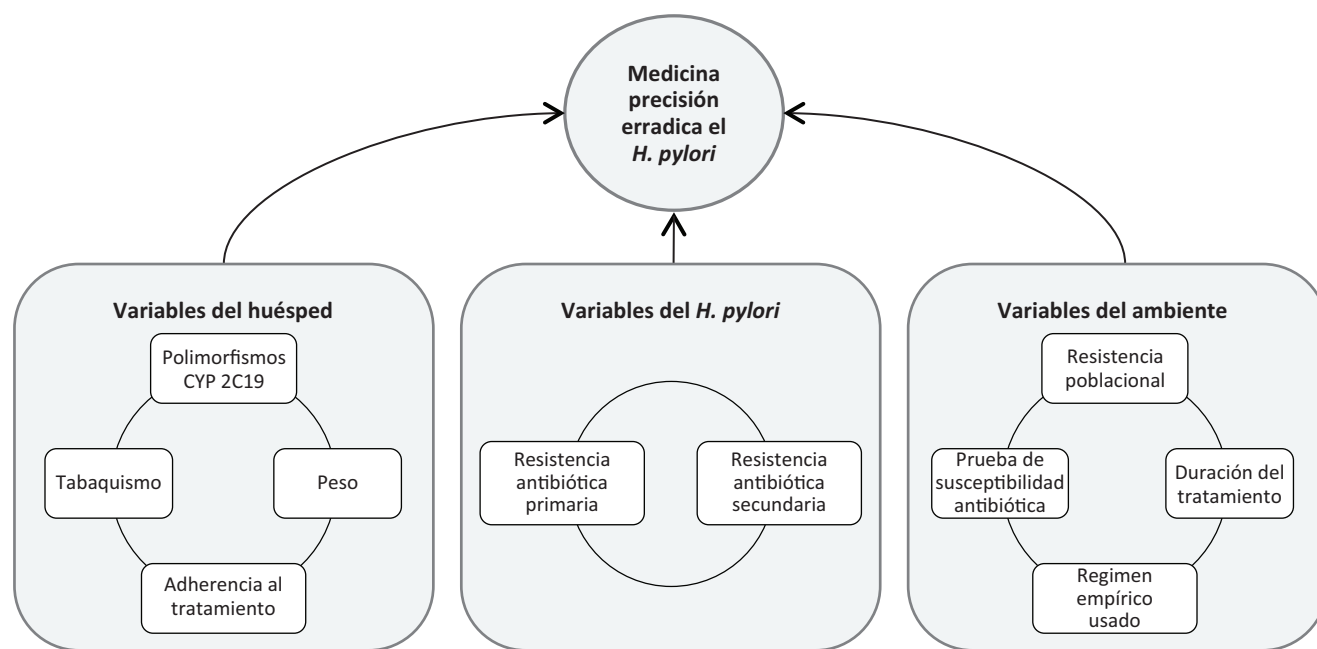
foco, en esta ocasión, las condiciones de alto riesgo de CG y las estrategias con fines terapéuticos.

Medicina de precisión en la prevención primaria del CG: tratamiento personalizado del *H. pylori*

La aplicación del concepto de medicina de precisión para erradicar el *H. pylori* se observa en la optimización del tratamiento de erradicación. Considerando que es

una enfermedad infecciosa, la optimización se hace midiendo variables del huésped (o individuo), del ambiente o de la cepa de *H. pylori* en cuestión (Figura 1). El proceso de optimizar el esquema de erradicación se concreta con la elección de los antibióticos, inhibidores de la bomba de protones (IBPs) o bloqueadores de ácido competitivos con potasio (P-CAB), las dosis de los fármacos y la duración del tratamiento.

Figura 1. Medicina de precisión para la erradicación del H. pylori



Con respecto al individuo, uno de los parámetros importantes a considerar es el efecto de los polimorfismos del CYP2C19 en la efectividad de la erradicación. Los IBPs son pro-drogas que se metabolizan rápidamente a nivel hepático. Aquellas personas que tienen mayores cantidades de esta enzima son los metabolizadores extensos homocigotos y quienes tienen menor capacidad de la enzima son los metabolizadores lentos, que tienen variantes de los alelos con "pérdida de función". Entre ambos grupos existen diferencias farmacocinéticas importantes de los IBPs. Los metabolizadores lentos suelen tener mejores tasas de erradicación en los tratamientos con IBPs que son metabolizados por CYP2C19.¹⁹

Otro aspecto relacionado con el huésped es la adherencia al esquema de erradicación indicado. Una revisión sistemática reciente de Zeng y colaboradores²⁰ objetivó que los pacientes tuvieron una mejor adherencia terapéutica secundaria a un refuerzo activo a través de

comunicaciones directas, llamados telefónicos, mensajes de texto y otros softwares; lo que resultó en una mayor tasa de adherencia, de 89,6% vs. 71,4% (RR = 1,26; 95% CI: 1,16 - 1,37), y en una mayor tasa de erradicación en el análisis por intención de tratar (ITT) de 80,2% vs. 65,9% (RR = 1,25, 95% CI: 1,12 - 1,31) y por protocolo de 86,8% vs. 74,8% (RR = 1,16, 95% CI: 1,09 - 1,23).²⁰

Respecto al tabaquismo y al consumo de alcohol, ambos son factores del individuo que pueden disminuir la tasa de éxito de la erradicación del *H. pylori*. Yu y colaboradores muestran en su meta-análisis que el tabaquismo aumenta la tasa de falla del tratamiento de erradicación del *H. pylori* (OR = 1,70, 95% CI = 1,49 - 1,93).²¹ Respecto al alcohol, el análisis de una gran cohorte de 94.901 pacientes indica que el consumo de alcohol aumenta significativamente la tasa de fallo del tratamiento de erradicación (OR: 1,11-1,29, $p < 0.001$).²² En términos de medicina de precisión, es

tos datos son relevantes, porque ensayos clínicos aleatorizados recientes reportan que este efecto no se ve con el uso de P-CABs,²³ lo cual puede constituir una alternativa para los pacientes fumadores o que consumen alcohol, cuando los P-CABs sean introducidos en los mercados latinoamericanos.

El peso del paciente es otro de los factores individuales que pueden afectar el resultado del tratamiento de erradicación. En la cohorte de Pan y colaboradores, con población de un condado en China, se observó que el riesgo de fallo del tratamiento de erradicación aumentaba según el índice de masa corporal (IMC). Las personas con IMC mayor a 30 tuvieron un RR = 1,19, 95% CI = 1,03 - 1,37 de probabilidad de fallo en la erradicación del *H. pylori*.²² Para la medicina de precisión, esta evidencia indica que puede ser necesario ajustar las dosis de los fármacos de acuerdo con el peso del paciente, tema que está comenzando a ser estudiado por algunos grupos de investigación latinoamericanos.

Con respecto a la cepa del *H. pylori* que haya infectado al paciente, la variable más importante es su resistencia antibiótica. Se distinguen las resistencias primarias, presentes en el paciente antes del primer intento de erradicación, y las resistencias secundarias, presentes después de al menos un intento de erradicación fallido.²⁴ El impacto de la resistencia antibiótica en la tasa de erradicación depende del antibiótico en particular. Un reciente meta-análisis indica que la resistencia a la claritromicina disminuye la probabilidad de erradicación en un 32,8% (RR = 0,682; 95% CI: 0,636 - 0,731), la resistencia al metronidazol la disminuye en un 25,7% (RR = 0,843; 95% CI: 0,810 - 0,877), la resistencia al levofloxacino la disminuye en un 30,6% (RR = 0,794; 95% CI: 0,669 - 0,941) y la resistencia dual a la claritromicina y al metronidazol la disminuye en un 32,6% (RR = 0,674; 95% CI: 0,590 - 0,770).²⁵ La Tabla 1 otorga detalles sobre los métodos para evaluar la resistencia antibiótica del *H. pylori*.

Por último, se encuentran las variables que pueden considerarse del ambiente, relacionadas con la resistencia poblacional y que se pueden agrupar como componentes de la práctica clínica habitual: lugar donde se hace el diagnóstico (uso de pruebas de susceptibilidad del *H. pylori*) y tratamiento (esquema empírico usado y su duración).

Así lo especifica el último “Consenso de Maastricht VI/ Florencia para el manejo de la infección por *Helicobacter pylori*”, el cual recomienda usar tratamientos guiados por resultados de susceptibilidad previa a la administración del primer tratamiento de erradicación del *H. pylori*.²⁶ Esta estrategia ha demostrado ser superior en los tratamientos de primera línea con un RR = 1,14

(95% CI = 1,08 - 1,12) según un meta-análisis de Ma y colaboradores.²⁷

En el caso de que no exista la posibilidad de utilizar tratamientos guiados por ensayos de susceptibilidad, hay que utilizar tratamientos empíricos, en los que la resistencia poblacional es un aspecto esencial. Debe considerarse la información local más actualizada disponible para que el tratamiento tenga la mayor probabilidad de erradicación posible. En concreto, el consenso recomienda utilizar terapia cuádruple con bismuto como tratamiento empírico de primera línea, si existe una prevalencia de resistencia a la claritromicina mayor al 15% o ésta es desconocida.²⁶ En la Figura 2 se muestra el tratamiento del paciente con infección por *H. pylori* según la evidencia local en Chile.

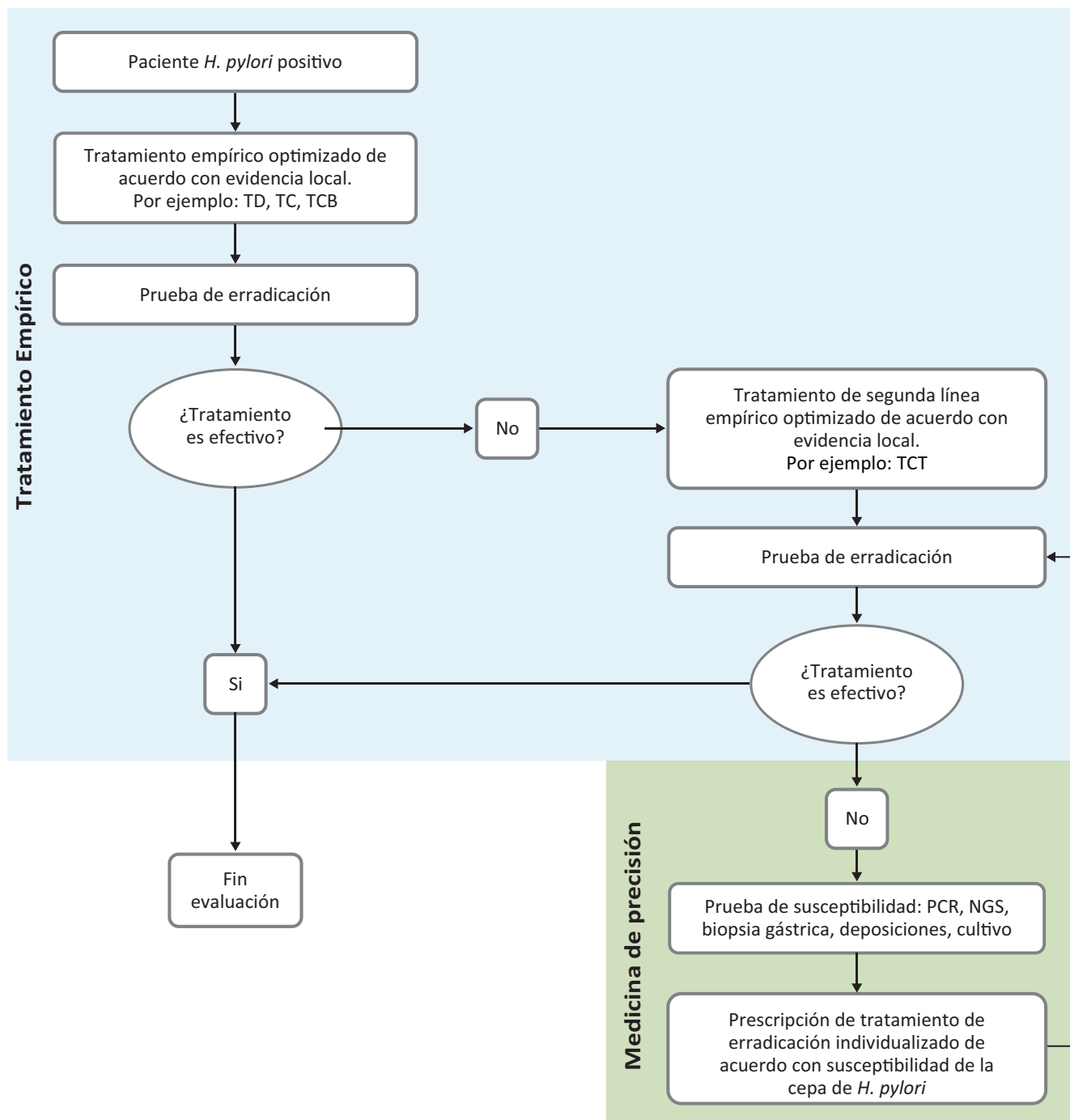
Por último, en relación a la elección de la duración del tratamiento de erradicación, los regímenes de 14 días tienen mejores tasas de erradicación que los de menos días de duración, tanto para las terapias triples²⁸ como para las cuádruples.²⁶ Por lo tanto, se recomienda una duración del tratamiento de 14 días.

Tabla 1. Características de los diferentes métodos para probar la susceptibilidad antibiótica del *H. pylori*⁷²

Parámetro	Cultivo	PCR	NGS
Tipo de muestra en la que se puede hacer el análisis	Biopsia gástrica	Biopsia gástrica Deposiciones	Biopsia gástrica Deposiciones
Parámetro que mide	Concentración inhibitoria mínima	Mutaciones asociadas a resistencia	Genoma completo
Tiempo de procesamiento	1-2 semanas	2-6 horas	< 65 horas ⁷³
Precisión diagnóstica para CLA con biopsia gástrica	GS	S: 94-100 E: 80-99	Coefficiente k: 0.81
Precisión diagnóstica para CLA con muestra de deposiciones	GS	S: 69-100 E: 73-100	-
Precisión diagnóstica para LVX con biopsia gástrica	GS	S: 82,6 - 100 E: 95,1 - 100	Coefficiente k: 0.75

NGS, Next-generation sequencing; PCR, polymerasa chain reaction; GS, gold standard; S, sensibilidad; E, especificidad; LVX, levofloxacino; CLA, claritromicina.

Figura 2. Manejo del paciente con infección por *H. pylori*, considerando el uso de la prueba de susceptibilidad antibiótica de la bacteria después del fracaso del tratamiento empírico de primera y segunda línea. Los ejemplos descritos corresponden a la evidencia local en Chile, para más detalles referirse a Reyes et al.⁷⁴ TD: terapia dual con amoxicilina 1g cada 8 horas + esomeprazol 40mg cada 8 horas. TC: terapia concomitante con esomeprazol 40mg cada 12 horas + amoxicilina 1g cada 12 horas + metronidazol 500mg cada 12 horas + claritromicina 500mg cada 12 horas. TCB: terapia cuádruple con bismuto, usando esomeprazol 40mg cada 8 horas + amoxicilina 1g cada 8 horas + metronidazol 500 mg cada 8 horas + subsalicilato de bismuto 350mg cada 8 horas. TCT: terapia cuádruple con tetraciclina, usando esomeprazol 40mg cada 8 horas + tetraciclina 500mg cada 8 horas, + metronidazol 500mg cada 8 horas + subsalicilato de bismuto 350mg cada 8 horas



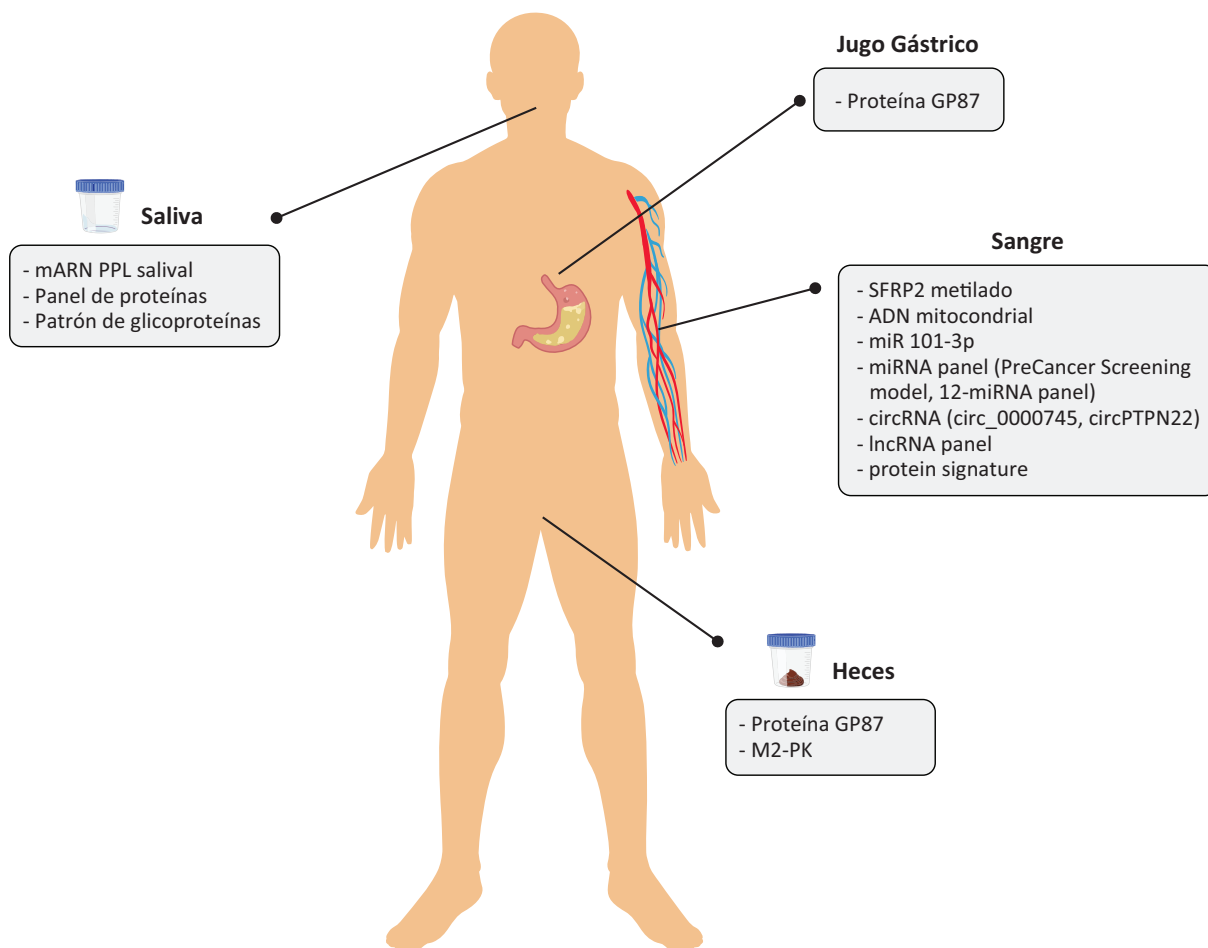
Medicina de precisión en la prevención secundaria del cáncer gástrico: biomarcadores de riesgo para el cribado del cáncer gástrico y sus lesiones precursoras

Actualmente, los biomarcadores utilizados con frecuencia en la práctica clínica rutinaria para la detección del CG son el antígeno carcinoembrionario (CEA) o antígenos de carbohidratos como el CA 19-9 o el CA 72-4. Sin embargo, tienen una sensibilidad y especificidad limitadas, no son exclusivos para el diagnóstico de CG,²⁹ su tasa de detección de CG precoz es muy baja,³⁰ y no son útiles para la detección de lesiones premalignas como GCA, MI y displasia. Por lo tanto, identificar

biomarcadores capaces de detectar estos pasos sería de gran ayuda.

Los biomarcadores son moléculas biológicas involucradas parcial o totalmente en el proceso de carcinogénesis y, en consecuencia, pueden revelar cambios anormales en el paciente.³¹ Idealmente, deberían ser no invasivos, sensibles, específicos, rentables y fáciles de implementar en la práctica clínica diaria. Teniendo esto en cuenta, la biopsia líquida sería una buena herramienta para lograr estos objetivos. En este contexto, la sangre, la orina, las heces, la saliva o el jugo gástrico se consideran fluidos prometedores para encontrar nuevos biomarcadores (Figura 3).

Figura 3. Esquema de algunos de los biomarcadores no invasivos más importantes en el estudio del cribado de cáncer gástrico. Adaptado de Herrera-Pariente et al.⁴



a. Biomarcadores sanguíneos

Una gran variedad de moléculas en la sangre se ha asociado con la carcinogénesis del CG. Entre ellas, se pueden destacar el ADN, las proteínas y las moléculas de ARN no codificantes, como los microARN (miARN),

los ARN circulares (circARN) y los ARN largos no codificantes (lncARN). Estas moléculas posibilitan el descubrimiento de nuevos biomarcadores no invasivos para el CG en sangre. Las muestras en sangre tienen ventajas sobre las endoscopias y biopsias al ser mínimamente in-

vasivas, fáciles de obtener y de uso rutinario. Además, son bastante aceptadas por la población general y con un costo sostenible.

i. ADN circulante/ ADN libre (cfDNA)

Varios estudios han identificado la metilación del ADN como un evento epigenético frecuente en la carcinogénesis del CG. Sin embargo, la metilación del ADN puede ocurrir en células no cancerígenas, y los biomarcadores deben ser específicos.³² *RUNX3*, *SFRP2* o *RPRML* son algunos de los genes metilados sugeridos como biomarcadores no invasivos para la detección temprana del CG.³³⁻³⁵

La metilación del gen *SFRP2* obtuvo una sensibilidad del 60,9% y una especificidad del 86% en una cohorte de 92 pacientes con CG y 50 controles. Además, este biomarcador también pudo identificar pacientes con MI con una sensibilidad del 56,3%. Sin embargo, las diferencias entre las tasas de detección positiva de *SFRP2* metilado en plasma en pacientes con CG y pacientes con MI no fueron significativas, probablemente debido a que el número de pacientes con MI fue muy bajo.³⁴ Aunque se requieren estudios adicionales, este biomarcador podría ser interesante para el cribado del CG y sus lesiones premalignas.

En lo relativo a lesiones precursoras del CG, se han observado mejores resultados con la metilación del gen *RPRML*, también conocido como *Reprimo-like*, que con el gen *SFRP2*. Se ha descubierto que se encuentra metilado no solo en pacientes con CG, sino también en aquellos con MI, encontrándose niveles más altos en el CG, menores en la displasia, y más bajos en la MI. Un estudio reciente³⁶ analizó un total de 150 muestras de plasma (50 pacientes con CG, 50 con displasia, 50 con GCA y MI, y 30 individuos sanos) y observó que la metilación de la región promotora del gen *RPRML* podría ser un evento temprano en la carcinogénesis gástrica, por lo tanto, podría ser un biomarcador interesante para el CG temprano y sus lesiones precursoras.

El ADN mitocondrial también se ha propuesto como un biomarcador sanguíneo, ya que se han observado niveles más altos en pacientes con CG en comparación con individuos sanos. Fernandes y colaboradores identificaron tres intervalos (I, II y III) de valores crecientes de ADN mitocondrial (< 2,2 - 20 y > 20). El intervalo I estaba compuesto por gastritis no atrofica y algunas muestras de CG, el intervalo II estaba compuesto por controles sanos y el intervalo III estaba compuesto exclusivamente por pacientes con CG. Se ha propuesto monitorizar periódicamente por endoscopia como prevención eficaz del desarrollo de CG a los pacientes con

niveles disminuidos dado que presentan potencialmente mayor riesgo de CG. En los pacientes que se detecta aumento de niveles, la presencia de lesiones de CG debería sospecharse y realizarse un estudio dirigido. Sin embargo, algunos pacientes con los mismos niveles de ADN mitocondrial que el grupo de pacientes asintomáticos presentaron lesiones precancerosas o de CG; por lo tanto, se necesitan más estudios para aclarar este hallazgo. En este contexto, los autores sugirieron que el nivel de ADN mitocondrial se podría combinar con los niveles de IL-8 para aumentar su valor diagnóstico, aunque esta propuesta debe ser validada en profundidad.³⁷

ii. ARN no codificante

a) microARN

Los miARN son ARNs no codificantes cortos de 20 a 25 nucleótidos. Desempeñan un papel crucial en diversas funciones celulares como la diferenciación, el crecimiento y la apoptosis, y están involucrados en la carcinogénesis gástrica.³⁸ Además, su identificación puede llevarse a cabo mediante diversas técnicas de laboratorio rutinarias, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (qRT-PCR) o mediante *microarrays*. Por lo tanto, los biomarcadores basados en la expresión de miARN parecen ser adecuados para el diagnóstico del CG.

En este contexto, una estrategia interesante es el uso de los exosomas, que son vesículas extracelulares de aproximadamente 100 nm de diámetro que contienen ADN, ARN o proteínas, y son liberadas activamente por las células tumorales viables (por lo que podrían ofrecer una representación de la dinámica del tumor).³⁹ Los exosomas han demostrado un papel en la identificación de nuevos biomarcadores diagnósticos, aunque también están involucrados en otras funciones como respuesta inmune, metástasis o resistencia a fármacos.⁴⁰ Además, previenen la degradación de los miARN por la enzima ribonucleasa (RNasa).⁴¹ Sin embargo, para el aislamiento de biomarcadores utilizando exosomas son necesarias técnicas rápidas y precisas, con métodos que pueden ser complejos y costosos. Esto sumado al bajo rendimiento en el aislamiento de exosomas limita su aplicabilidad clínica.

Zheng y colaboradores estudiaron el miR-590-5p exosomal mediante qRT-PCR en 168 muestras de suero de pacientes con CG y 50 controles. Se encontró que la expresión del miR-590-5p exosomal era menor en los pacientes con CG que en los controles sanos. Además, los niveles fueron inferiores en el CG en estadios avanzados en comparación con los estadios más precoces, lo que sugiere que el miARN puede ser un biomarcador prometedor para la detección temprana del CG. Los

autores también compararon este biomarcador con los marcadores séricos tradicionales como CA72-4, CEA y CA19-9, obteniendo los mejores valores de sensibilidad y precisión para el diagnóstico de CG utilizando el miR-590-rp exosomal. El área bajo la curva (AUC) para este miARN fue de 0,81 con una sensibilidad de 63,7% y una especificidad de 86%. Aunque se necesite validación en una cohorte externa más extensa, se trata de una estrategia interesante para continuar estudios con otros análisis posteriores.⁴²

El miR-1246 exosomal se ha identificado sobre expresado en muestras séricas de pacientes con CG mediante qRT-PCR. Este miARN fue capaz de discriminar a individuos sanos de enfermos con un AUC de 0,91 y valores de sensibilidad y especificidad de 82,3% y 86% respectivamente.⁴³ Se analizaron un total 85 pacientes con CG, 30 con patología gástrica benigna (úlcera gástrica, GCA y pólipos gástricos) y 50 individuos sanos. Los autores también identificaron que los niveles circulantes de miR-1247 exosomal aumentaron gradualmente en pacientes en estadios I-II hasta los pacientes en estadios III-IV. Asimismo, este miARN pudo distinguir a los pacientes en estadio I de los individuos sanos y de los pacientes con patologías benignas con un AUC de 0,84 y 0,81 respectivamente.⁴³ Esto convierte al miR-1246 en un biomarcador interesante para el diagnóstico del CG precoz.

Los miR-376C, miR-21 o miR-101-3p han mostrado resultados interesantes en el contexto del cribado.⁴⁴⁻⁴⁶ En un estudio, se cuantificó el miR-101-3p en 61 pacientes con GCA, 86 pacientes con CG y 50 controles sanos mediante qRT-PCR. Los autores observaron que el miR-101-3p tuvo un alto valor diagnóstico para la GCA y el CG con un AUC de 0,85 y 0,87 respectivamente. Sin embargo, para distinguir entre pacientes con GCA y pacientes con CG la mejor estrategia fue la combinación de miR-101-3p con el pepsinógeno I y la relación pepsinógeno I/II (PGI/II), con un AUC de 0,856.⁴⁶

Como se puede observar, la combinación de diferentes biomarcadores puede mejorar el rendimiento diagnóstico. Considerando este supuesto, se han propuesto diferentes combinaciones de biomarcadores. Por ejemplo, se desarrolló una herramienta llamada Modelo de *Screening* Pre-Cáncer que combina la edad y dos miARN (miR-19-3p y miR-483-5p). La cohorte de estudio incluyó a 70 pacientes con GCA, 20 con neoplasia intraepitelial de bajo grado, 34 con neoplasia intraepitelial de alto grado y 56 con CG en estadios tempranos. Este modelo mostró un AUC de 0,84 con valores de sensibilidad y especificidad del 87,7% y 62,8% respectivamente, para diagnosticar el CG precoz y las lesiones precancerosas, mostrando así un mejor rendimiento que cualquier miARN individual. Sin

embargo, aún se necesita validación multicéntrica antes de utilizar el Modelo de *Screening* de Pre-Cáncer en la práctica rutinaria.⁴⁷

Otro panel de miARN en suero fue descrito recientemente en un ensayo multitarget de miARN en más de 5000 individuos de Singapur y Corea. Este panel se basó en 12 miARN, y obtuvo en la fase prospectiva un AUC de 0,848 y valores de sensibilidad y especificidad de 87% y 68,4% respectivamente, para distinguir el CG de los controles sanos. Utilizando su panel de miARN pudieron reducir el número de endoscopias de 40 a 15 para detectar un paciente con CG en esta población y aumentar la adherencia como estrategia de cribado masivo, ya que es una prueba no invasiva en comparación con la endoscopia alta. Como se vio previamente en otros estudios, los autores confirmaron que la combinación de este panel de 12 miARN con la edad del paciente, la serología de *H. pylori* y la PGI/II mejoró el AUC a 0,884 y la especificidad a 69,4%, manteniendo el valor de sensibilidad para la detección del CG. Esto muestra que combinar distintos tipos de biomarcadores aumenta la precisión de detección.⁴⁸

Considerando que la expresión de los biomarcadores puede cambiar durante el desarrollo del tumor,⁴⁹ podría ser beneficioso diseñar paneles que abarquen varias fases de la progresión y permitan evaluar el desarrollo de la lesión sin necesidad de una biopsia sólida.

b) ARN circulares

El circARN es también un ARN no codificante que se genera a partir de intrones o exones mediante bucles intrónicos o empalmes inversos. Ha mostrado ventajas como biomarcador para el diagnóstico de tumores debido a sus funciones y propiedades biológicas. Así como se mencionó con otro tipo de moléculas, la combinación de diferentes biomarcadores aumenta la capacidad de detección y esto también se puede aplicar a los circARN. Por ejemplo, el circ_0000745 plasmático aumentó el AUC de 0,683 a 0,775 cuando se combinó con el nivel de CEA para distinguir a los pacientes con CG de los individuos sanos. Sin embargo, la sensibilidad disminuyó mientras que la especificidad aumentó del 45% al 63%.⁵⁰ Se obtuvieron resultados similares al combinar el circPTPN22 plasmático con los niveles de CEA y CA 19-9. En este último caso, los niveles de AUC, sensibilidad y especificidad fueron 0,892; 83% y 87% respectivamente. Los autores también observaron que los niveles de circPTPN22 aumentaron gradualmente desde los donantes sanos hasta los pacientes con CG, pasando por los pacientes con gastritis, lo que convierte a circPTPN22 en un biomarcador interesante para la clínica.⁵¹

c) ARN largos no codificantes

Los lncARN son transcripciones largas (> 200 nucleótidos) con nula o limitada capacidad para codificar proteínas. Regulan distintos procesos biológicos, son altamente estables y circulan en fluidos corporales. Zhang y colaboradores identificaron 5 lncARN plasmáticos regulados al alza (TINCR, CCAT2, AOC4P, BANCR y LINC00857) capaces de distinguir a los pacientes con CG con un AUC de 0,90 en la cohorte de validación (80 pacientes con CG y 80 individuos sanos). Además, identificaron que este lncARN podía distinguir al CG de los pacientes con lesiones preneoplásicas con una sensibilidad del 68% y una especificidad del 89%, y distinguir el CG de los tumores del estroma gastrointestinal con una sensibilidad y especificidad del 68% y 86%, respectivamente.⁵²

Otros lncARN encontrados en exosomas son lncUEGC1 y lncUEGC2. Utilizando muestras de plasma de 10 pacientes con CG en estadio I y 5 individuos sanos, se identificaron 79 lncRNAs exosomales regulados al alza.⁵² Estos resultados se combinaron con la secuenciación de ARN de líneas celulares de CG y luego se validaron mediante qRT-PCR en 51 pacientes con CG en estadios I-II y 60 controles sanos. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando el lncUEGC1, siendo capaz de distinguir a los pacientes con CG en estadio I-II de los controles sanos con un AUC de 0,88; mientras que el lncUEGC2 y el CEA en suero mostraron valores de AUC de 0,76 y 0,66 respectivamente). El lncUEGC1 exosomal también fue capaz de distinguir a los pacientes con CG en estadio I de la GCA con un AUC de 0,84. Por ello, el lncUEGC1 parece prometedor para el desarrollo de biomarcadores tempranos de CG.

iii. Proteínas

Las proteínas también se han estudiado como herramientas para cribado del CG. Mediante el análisis con ELISA del suero de 72 pacientes se encontró que la mejor manera de identificar GCA y MI del cuerpo gástrico fue utilizar la PGI/II (AUC 0,92; sensibilidad de 83% y especificidad del 77,9%), con resultados menos satisfactorios al utilizar niveles aislados de PGI o de PGII.⁵³ Sin embargo, en una cohorte prospectiva española de pacientes con GCA, se encontró que tanto PGI, PGII y PGI/II no mostraron diferencias significativas y no se consideraron biomarcadores suficientemente buenos.⁵⁴ Se necesitan estudios de cohorte más extensas para determinar su utilidad real en la detección de GCA y MI antes de su aplicación en la práctica.

Otra proteína interesante es el factor 3 de trefoil (TFF3), la cual se ha encontrado incrementada en el

suero de pacientes con CG con un AUC 0,89; sensibilidad del 80,9% y especificidad del 81%.⁵⁵ En otro estudio se encontró que el GC precoz mostró niveles más altos de TFF3 en muestras de plasma, sin diferencias entre GCA y controles normales.⁵⁶ Así también, se comparó la PGI/II con TFF3 en muestras de suero de pacientes con GCA, mostrando mejores valores con PGI/II que con TFF3 (AUC 0,76 y 0,53 respectivamente).⁵⁷

Otro biomarcador potencialmente útil para detectar lesiones premalignas podría ser la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-RCP). Altun y colaboradores estudiaron a 811 pacientes y encontraron que los pacientes con gastritis crónica tenían niveles más altos de hs-CRP.⁵⁸ En otro estudio con 378 pacientes, encontraron que una combinación de niveles séricos de hs-RCP y la PGI/II mostraba una sensibilidad del 67% y una especificidad del 72% para la detección de pacientes con MI, mientras que la hs-CRP demostró una sensibilidad del 67% y una especificidad del 85% para detectar CG localmente avanzado.⁵⁹

El factor inhibidor de migración de macrófagos (MIF) es otro potencial biomarcador. Un estudio, cuantificó este factor mediante ELISA en una cohorte de 15 pacientes sanos, 15 con gastritis antral crónica, 20 con MI y 40 con CG; identificando niveles más altos en pacientes con gastritis y aún mayores en aquellos con MI y CG. Todos los pacientes con gastritis crónica eran positivos para *H. pylori*, no así los pacientes con MI y CG. Por lo tanto, los niveles del MIF en MI y CG fueron independientes de la infección por *H. pylori*.⁶⁰

b Biomarcadores en saliva

La utilización de saliva como fuente de biomarcadores es un enfoque interesante para el cribado de CG puesto que su recolección es mínimamente invasiva y las glándulas son estimuladas por mediadores que pueden liberarse por los tumores. En este contexto, en una cohorte de 163 individuos con CG y 131 individuos sanos, se validó un panel que combina tres ARNm (SPINK7, PPL y SEMA4B), dos miARN (miR140-5p y miR301a) y datos demográficos (tabaquismo, sexo y edad); obteniendo un AUC de 0,86; una sensibilidad de 82% y una especificidad de 77%. Este estudio se realizó en una población de alto riesgo (coreana), por lo que debería confirmarse la utilidad del panel en cohortes de baja prevalencia para valorar su utilidad y aplicabilidad en la práctica clínica en estas poblaciones.⁶¹ Otro panel que combina el ARNm salival PPL con el CEA en muestras sanguíneas logró una sensi-

bilidad del 92% y una especificidad del 87% en una cohorte de 200 pacientes con GC y 200 individuos sanos.⁶² Esta combinación de biomarcadores de distintas fuentes puede ser interesante para mejorar las estrategias de cribado.

Otros dos estudios propusieron proteínas salivales como biomarcadores de CG. Se obtuvo un panel de tres proteínas utilizando proteómica cuantitativa y ELISA en una cohorte de 40 pacientes con CG y 40 individuos sanos. Este panel fue capaz de distinguir a los pacientes con CG con un AUC de 0,93. Sin embargo, la cohorte fue pequeña y se necesita replicar el estudio en una cohorte más grande.⁶³ Shu y colaboradores propusieron un patrón de glicoproteínas salivales como biomarcador diagnóstico para el CG en una cohorte de 87 pacientes con CG, 54 pacientes con GCA y 60 controles sanos. Establecieron dos modelos diferentes para distinguir a los pacientes con GCA y GC de los individuos sanos. Obtuvieron un AUC de 0,83 y 0,89; una sensibilidad del 92% y 96%; y una especificidad del 72% y 80%, respectivamente.⁶⁴

c Biomarcadores en heces

La obtención de muestras en heces tiene la ventaja de no requerir ningún tipo procedimiento invasivo por lo que se ha convertido en una muestra muy útil para el cribado de otros cánceres, como el colorrectal. Sin embargo, en la actualidad existen muy pocos estudios sobre biomarcadores en heces relacionados al CG. En 2003 se propuso la proteína GP87 fecal como biomarcador del CG, con una sensibilidad del 79,3% y del 84,4% para pacientes con CG y con GCA, respectivamente.⁶⁵ Los autores sugirieron que esta proteína podría ser útil para seleccionar a una subpoblación de alto riesgo de CG que debería ser seguida endoscópicamente. En el mismo año, se propuso la M2-PK como biomarcador del CG, pero se encontró una sensibilidad muy baja y no se realizaron más estudios para evaluar su potencial utilidad.⁶⁶

Debido a ciertas limitaciones las heces no se utilizan con frecuencia para la detección de biomarcadores de CG. En primer lugar debido a la reticencia que presentan ciertos pacientes para manipular el material fecal. Además, la calidad en la recolección de la muestra y su manipulación por parte de los pacientes e investigadores puede afectar los resultados.⁶⁷ Por otra parte, pueden no ser específicos del CG, al igual que los biomarcadores encontrados en otras fuentes. Pese a ello, estudios recientes sugieren cierta correlación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de CG,^{68,69} lo que abre un nuevo foco de investigación de biomarcadores no invasivos.

d Biomarcadores en jugo gástrico

Entre los biomarcadores identificados en el jugo gástrico, la mayoría son ARN no codificantes y proteínas, probablemente porque el ADN se degrada fácilmente por acción del ácido gástrico. Un estudio que utiliza exosomas para evitar su degradación, identificó la metilación de BARHL2 y demostró su utilidad para discriminar pacientes con CG de individuos sanos, siendo necesarios estudios en cohortes más grandes para validar la metilación de BARHL2 como biomarcador de cribado del CG.⁷⁰

En relación con las proteínas en el jugo gástrico, GP87 fue estudiada por Qiao y colaboradores en una cohorte de 80 individuos sanos, 82 pacientes con CG, 20 pacientes con gastritis crónica superficial, 14 pacientes con úlcera, 32 pacientes con GCA y 3 pacientes con pólipos. Observaron que la tasa de positividad de GP87 en el jugo gástrico fue del 86,3% para el CG y del 60% para pacientes con GCA, mientras que las tasas para los grupos con gastritis crónica superficial y los individuos sanos fueron del 26,1% ($p < 0,05$) y del 16% ($p < 0,05$), respectivamente.⁷¹

Por lo tanto, existen diversos biomarcadores prometedores que podrían desempeñar un papel en el diagnóstico temprano, en la detección de lesiones precursoras y en el cribado del CG. Los biomarcadores en sangre tienen ventajas por su gran aceptación por parte de la población en términos de obtención de muestras. Por otro lado, las muestras de heces o de saliva deben ser estudiadas más a fondo, ya que su obtención fácil podría mejorar el cribado, especialmente la saliva. Aunque la obtención del jugo gástrico es invasiva, su relación directa con el estómago la hace bastante interesante.

La mejor estrategia parece ser la combinación de diferentes biomarcadores, sumado a datos clínicos y bioquímicos para aumentar la precisión diagnóstica. En este contexto, se pueden mencionar los paneles de miARN como una de las estrategias más viables para el futuro. Sin embargo, todavía se necesitan estudios adicionales con muestras más extensas, con un mayor número de pacientes sanos que representen a la población real de cribado, sin dejar de lado a las poblaciones de baja prevalencia o a las condiciones premalignas como la GCA, la MI y la displasia.⁴

Conclusiones

La prevención y el diagnóstico precoz del CG ejemplifican a la perfección el modelo de medicina de precisión, un enfoque de atención médica que busca que la prioridad recaiga más en el individuo que en la población gene-

ral. Para alcanzarlo, no sólo es imprescindible un extenso conocimiento de la enfermedad, sino que también resultan claves la identificación de los factores individuales y la comprensión de las diferencias genéticas, moleculares y ambientales. Esto permite diseñar estrategias de abordaje mucho más personalizadas. Con esta aproximación en la prevención del CG, el sujeto aparece siempre en el centro, las medidas se focalizan directamente en el individuo y, secundariamente, conducen a la optimización del uso de los recursos. En cuanto a la prevención primaria, poder controlar y eliminar los factores de riesgo establecidos para el desarrollo del CG requiere de una atención adecuada al contexto del paciente. La erradicación del *H. pylori* en ocasiones depende más de los factores genéticos y ambientales que de la propia patogenicidad de la bacteria. Conocer estos factores y aplicarlos en la selección del tratamiento conlleva una mejoría en las tasas de éxito de erradicación de la bacteria.

De la misma manera ocurre en la prevención secundaria, donde este modelo nos ayuda a predecir el riesgo individual de desarrollar la enfermedad, estratificando por grupos de riesgo según factores clínicos o moleculares que nos permiten elaborar las mejores estrategias de vigilancia. En este sentido, existe un gran número de biomarcadores muy prometedores que en un futuro van a tener un papel clave en el abordaje de esta enfermedad.

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. FONIS SA19/0188 (A.R.) «Cost-effectiveness of new population screening strategies for gastric cancer control in Chile», European Union's Horizon 2020 research and innovation program grant agreement No 825832 (A.R.), FONDECYT 1230504 (A.R.) «Role of the genomic and microbiome profile in gastric carcinogenesis: prospective endoscopic follow-up», ANID FONDAP 152220002 (A.R.) «CECAN: Centro para la prevención y el control del cáncer», FIS PI21/00333 (L.M.). Instituto Carlos III: «Investigación y desarrollo de nuevas estrategias para la detección precoz y la prevención del cáncer gástrico en la población española: proyecto EpiGASTRIC / EDGAR».

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: Luzko I, Medel-Jara P, Llach J y col. Medicina de precisión en la prevención primaria y secundaria del cáncer gástrico. Acta Gastroenterol Latinoam. 2023;53(3):241-254. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.349>

Referencias

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660
- Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *The Lancet.* 2016;388(10060):2654-2664. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30354-3
- Asplund J, Kauppila JH, Mattsson F, Lagergren J. Survival Trends in Gastric Adenocarcinoma: A Population-Based Study in Sweden. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(9):2693-2702. DOI:10.1245/s10434-018-6627-y
- Herrera-Pariente C, Montori S, Llach J, Bofill A, Albeniz E, Moreira L. Biomarkers for Gastric Cancer Screening and Early Diagnosis. *Biomedicine.* 2021;9(10):1448. DOI:10.3390/biomedicines9101448
- Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Fruit and Vegetable Consumption and Incidence of Gastric Cancer: A Prospective Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2006;15(10):1998-2001. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-0402
- Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol.* 2012;23(1):28-36. DOI:10.1093/annonc/mdr135
- Nomura AMY, Wilkens LR, Henderson BE, Epplen M, Kolonel LN. The association of cigarette smoking with gastric cancer: the multiethnic cohort study. *Cancer Causes Control.* 2012;23(1):51-58. DOI:10.1007/s10552-011-9854-0
- Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(9):2373-2379. DOI:10.1111/j.1572-0241.1999.01360.x
- Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(5):427-436. DOI:10.1056/NEJMoa1909666
- Lott PC, Carvajal-Carmona LG. Resolving gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(12):874-883. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30237-1
- Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):211-217. DOI:10.1016/j.gtc.2013.01.002

12. Choi KS, Jun JK, Park EC, *et al.* Performance of Different Gastric Cancer Screening Methods in Korea: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2012;7(11):e50041. DOI:10.1371/journal.pone.0050041
13. Jun JK, Choi KS, Lee HY, *et al.* Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1319-1328.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2017.01.029
14. Khanderia E, Markar SR, Acharya A, Kim Y, Kim YW, Hanna GB. The Influence of Gastric Cancer Screening on the Stage at Diagnosis and Survival. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(3):190-197. DOI:10.1097/MCG.0000000000000466
15. Cubiella J, Pérez Aisa Á, Cuatrecasas M, *et al.* Documento de posicionamiento de la AEG, la SEED y la SEAP sobre cribado de cáncer gástrico en poblaciones con baja incidencia. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(1):67-86. DOI:10.1016/j.gastrohep.2020.08.004
16. Fernández-Esparrach G, Marín-Gabriel JC, Díez Redondo P, *et al.* Documento de posicionamiento de la AEG, la SEED y la SEAP sobre calidad de la endoscopia digestiva alta para la detección y vigilancia de las lesiones precursoras de cáncer gástrico. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(6):448-464. DOI:10.1016/j.gastrohep.2021.01.002
17. Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms. National Human Genome Research Institute. Data updated: September 7, 2023. Accessed September 7, 2023. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Precision-Medicine>
18. What is precision medicine? Medline plus. Data updated: May 17, 2022. Accessed September 7, 2023. <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/definition/>
19. Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF La, Principi M, Barone M, Leo A Di. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J Gastroenterol*. 2019;25(34):5097-5104. DOI:10.3748/wjg.v25.i34.5097
20. Zeng R, Li X, Wang F, Xie J, Song C, Xie Y. Reinforced medication adherence improves *Helicobacter pylori* eradication rate in developing countries: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Helicobacter*. 2023;28(4). DOI:10.1111/hel.12989
21. Yu J, Yang P, Qin X, Li C, Lv Y, Wang X. Impact of smoking on the eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2022;27(1). DOI:10.1111/hel.12860
22. Pan K feng, Zhang L, Gerhard M, *et al.* A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut*. 2016;65(1):9-18. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309197
23. Takara Y, Endo H, Nakano R, *et al.* Smoking and Drinking Did Not Increase the Failure of Therapeutic *Helicobacter pylori* Eradication by Vonoprazan, Clarithromycin, and Amoxicillin. *Digestion*. 2019;99(2):172-178. DOI:10.1159/000490889
24. Ng HY, Leung WK, Cheung KS. Antibiotic Resistance, Susceptibility Testing and Stewardship in *Helicobacter pylori* Infection. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11708. DOI:10.3390/ijms241411708
25. Zou Y, Qian X, Liu X, *et al.* The effect of antibiotic resistance on *Helicobacter pylori* eradication efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020;25(4). DOI:10.1111/hel.12714
26. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724-1762. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
27. Ma Q, Li H, Liao J, Cai Z, Zhang B. Tailored therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13. DOI:10.3389/fphar.2022.908202
28. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4):e12392. DOI:10.1111/hel.12392
29. Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World J Gastroenterol*. 2018;24(26):2818-2832. DOI:10.3748/wjg.v24.i26.2818
30. Feng F, Tian Y, Xu G, *et al.* Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):737. DOI:10.1186/s12885-017-3738-y
31. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. DOI:10.1067/mcp.2001.113989
32. Padmanabhan N, Ushijima T, Tan P. How to stomach an epigenetic insult: the gastric cancer epigenome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):467-478. DOI:10.1038/nrgastro.2017.53
33. Hideura E, Suehiro Y, Nishikawa J, *et al.* Blood Free-Circulating DNA Testing of Methylated RUNX3 Is Useful for Diagnosing Early Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):789. DOI:10.3390/cancers12040789
34. Miao J, Liu Y, Zhao G, *et al.* Feasibility of Plasma-Methylated *SFRP2* for Early Detection of Gastric Cancer. *Cancer Control*. 2020;27(2):107327482092255. DOI:10.1177/1073274820922559
35. Alarcón M, Olivares W, Córdova-Delgado M, *et al.* The Reprimo-Like Gene Is an Epigenetic-Mediated Tumor Suppressor and a Candidate Biomarker for the Non-Invasive Detection of Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9472. DOI:10.3390/ijms21249472
36. Liu L, Yang X. Implication of Reprimo and hMLH1 gene methylation in early diagnosis of gastric carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):14977-14982.
37. Fernandes J, Michel V, Camorlinga-Ponce M, *et al.* Circulating Mitochondrial DNA Level, a Noninvasive Biomarker for the Early Detection of Gastric Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014;23(11):2430-2438. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-0471
38. Ueda T, Volinia S, Okumura H, *et al.* Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):136-146. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70343-2
39. Kahroba H, Hejazi MS, Samadi N. Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(9):1747-1758. DOI:10.1007/s00018-019-03035-2
40. Huang T, Song C, Zheng L, Xia L, Li Y, Zhou Y. The roles of extracellular vesicles in gastric cancer development, microenvironment, anti-cancer drug resistance, and therapy. *Mol Cancer*. 2019;18(1):62. DOI:10.1186/s12943-019-0967-5
41. Koga Y, Yasunaga M, Moriya Y, *et al.* Exosome can prevent RNase from degrading microRNA in feces. *J Gastrointest Oncol*. 2011;2(4):215-222. DOI:10.3978/j.issn.2078-6891.2011.015
42. Zheng GD, Xu ZY, Hu C, *et al.* Exosomal miR-590-5p in Serum as a Biomarker for the Diagnosis and Prognosis of Gastric Cancer. *Front Mol Biosci*. 2021;8. DOI:10.3389/fmolb.2021.636566

43. Shi Y, Wang Z, Zhu X, *et al.* Exosomal miR-1246 in serum as a potential biomarker for early diagnosis of gastric cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(1):89-99. DOI:10.1007/s10147-019-01532-9
44. Hung PS, Chen CY, Chen WT, *et al.* miR-376c promotes carcinogenesis and serves as a plasma marker for gastric carcinoma. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177346. DOI:10.1371/journal.pone.0177346
45. Wu J, Li G, Wang Z, *et al.* Circulating MicroRNA-21 Is a Potential Diagnostic Biomarker in Gastric Cancer. *Dis Markers.* 2015;2015:1-8. DOI:10.1155/2015/435656
46. Zeng W, Zhang S, Yang L, *et al.* Serum miR-101-3p combined with pepsinogen contributes to the early diagnosis of gastric cancer. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):28. DOI:10.1186/s12881-020-0967-8
47. Cheng J, Yang A, Cheng S, *et al.* Circulating miR-19a-3p and miR-483-5p as Novel Diagnostic Biomarkers for the Early Diagnosis of Gastric Cancer. *Medical Science Monitor.* 2020;26. DOI:10.12659/MSM.923444
48. So JBY, Kapoor R, Zhu F, *et al.* Development and validation of a serum microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer in a high-risk population. *Gut.* 2021;70(5):829-837. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322065
49. Zhou B, Zhou Z, Chen Y, *et al.* Plasma proteomics-based identification of novel biomarkers in early gastric cancer. *Clin Biochem.* 2020;76:5-10. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2019.11.001
50. Huang M, He YR, Liang LC, Huang Q, Zhu ZQ. Circular RNA hsa_circ_0000745 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(34):6330. DOI:10.3748/wjg.v23.i34.6330
51. Ma S, Kong S, Gu X, *et al.* As a biomarker for gastric cancer, circPTPN22 regulates the progression of gastric cancer through the EMT pathway. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):44. DOI:10.1186/s12935-020-01701-1
52. Zhang K, Shi H, Xi H, *et al.* Genome-Wide lncRNA Microarray Profiling Identifies Novel Circulating lncRNAs for Detection of Gastric Cancer. *Theranostics.* 2017;7(1):213-227. DOI:10.7150/thno.16044
53. Loong TH, Soon NC, Nik Mahmud NRK, *et al.* Serum pepsinogen and gastrin-17 as potential biomarkers for pre-malignant lesions in the gastric corpus. *Biomed Rep.* 2017;7(5):460-468. DOI:10.3892/br.2017.985
54. McNicholl AG, Forné M, Barrio J, *et al.* Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(9):941-948. DOI:10.1097/MEG.0000000000000132
55. Aikou S, Ohmoto Y, Gunji T, *et al.* Tests for Serum Levels of Trefoil Factor Family Proteins Can Improve Gastric Cancer Screening. *Gastroenterology.* 2011;141(3):837-845.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2011.05.040
56. Choi B, Lee HJ, Min J, *et al.* Plasma expression of the intestinal metaplasia markers CDH17 and TFF3 in patients with gastric cancer. *Cancer Biomarkers.* 2017;19(3):231-239. DOI:10.3233/CBM-160147
57. Huang Z, Zhang X, Lu H, *et al.* Serum trefoil factor 3 is a promising non-invasive biomarker for gastric cancer screening: A monocentric cohort study in China. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):74. DOI:10.1186/1471-230X-14-74
58. Altun E, Yildiz A, Cevik C, Turan G. The role of high sensitive C-reactive protein and histopathological evaluation in chronic gastritis patients with or without *Helicobacter pylori* infection. *Acta Cir Bras.* 2019;34(3). DOI:10.1590/s0102-865020190030000010
59. Chung HW, Kim JW, Lee Jhan, *et al.* Comparison of the Validity of Three Biomarkers for Gastric Cancer Screening. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(1):19-26. DOI:10.1097/MCG.0b013e318135427c
60. He XX. Increased epithelial and serum expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in gastric cancer: potential role of MIF in gastric carcinogenesis. *Gut.* 2006;55(6):797-802. DOI:10.1136/gut.2005.078113
61. Li F, Yoshizawa JM, Kim KM, *et al.* Discovery and Validation of Salivary Extracellular RNA Biomarkers for Noninvasive Detection of Gastric Cancer. *Clin Chem.* 2018;64(10):1513-1521. DOI:10.1373/clinchem.2018.290569
62. Xu F, Jiang M. Evaluation of predictive role of carcinoembryonic antigen and salivary mRNA biomarkers in gastric cancer detection. *Medicine.* 2020;99(22):e20419. DOI:10.1097/MD.00000000000020419
63. Xiao H, Zhang Y, Kim Y, *et al.* Differential Proteomic Analysis of Human Saliva using Tandem Mass Tags Quantification for Gastric Cancer Detection. *Sci Rep.* 2016;6(1):22165. DOI:10.1038/srep22165
64. Shu J, Yu H, Li X, *et al.* Salivary glycoproteins as potential biomarkers for diagnosis of gastric cancer. *Oncotarget.* 2017;8(22):35718-35727. DOI:10.18632/oncotarget.16082
65. Qiao SX, Yuan M, Liu YL, Lin XS, Zhang XP, Tobi M. Detection of gastric cancer and premalignant lesions by novel marker glycoprotein 87 using monoclonal antibody Adnab-9. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(10):1095-1099.
66. Zhang B. Tumor type M₂ pyruvate kinase expression in gastric cancer, colorectal cancer and controls. *World J Gastroenterol.* 2004;10(11):1643. DOI:10.3748/wjg.v10.i11.1643
67. Shimura T. Novel Biomarkers of Gastrointestinal Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1501. DOI:10.3390/cancers13071501
68. Liu S, Dai J, Lan X, *et al.* Intestinal bacteria are potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. *Microb Pathog.* 2021;151:104747. DOI:10.1016/j.micpath.2021.104747
69. Wu J, Zhang C, Xu S, *et al.* Fecal Microbiome Alteration May Be a Potential Marker for Gastric Cancer. *Dis Markers.* 2020;2020:1-17. DOI:10.1155/2020/3461315
70. Yamamoto H, Watanabe Y, Oikawa R, *et al.* BARHL2 Methylation Using Gastric Wash DNA or Gastric Juice Exosomal DNA is a Useful Marker For Early Detection of Gastric Cancer in an *H. pylori*-Independent Manner. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(7):e184. DOI:10.1038/ctg.2016.40
71. Qiao SX, Yuan M, Liu YL, Lin XS, Zhang XP, Tobi M. Detection of gastric cancer and premalignant lesions by novel marker glycoprotein 87 using monoclonal antibody Adnab-9. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(10):1095-1099.
72. Graham DY. Implications of the paradigm shift in management of *Helicobacter pylori* infections. *The ap Adv Gastroenterol.* 2023;16:175628482311608. DOI:10.1177/17562848231160858
73. Understanding the NGS workflow. Illumina. Published 2023. Accessed September 8, 2023. <https://www.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing/beginners/ngs-workflow.html>
74. Reyes D, Ortiz J, Fuentes-López E, *et al.* Terapias cuádruples son superiores a terapia triple estándar en primera línea de erradicación de *Helicobacter pylori* en Chile. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(7):515-523. DOI:10.1016/j.gastrohep.2021.11.010

Causa infrecuente de lesión hepática en paciente joven

Jesica Andruetto  · Mariano Volpacchio  · Cecilia Cabral  · Germán Francisco Rojas 
Gabriel Adrián Mariño Camacho  · Esteban González Ballerga 

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

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):255-256

Recibido: 10/08/2023 / Aceptado: 12/09/2023 / Publicado online el 30/09/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.340>

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente femenina de 21 años de edad, sin antecedentes de relevancia, que consulta por cuadro de dolor abdominal de un año de evolución, asociado a fiebre vespertina y pérdida de peso de 20 kg (29% del peso corporal total). Al examen físico se presenta con palidez cutáneo-mucosa y hepatomegalia dolorosa a la palpación. Se solicitan exámenes de laboratorio, en los cuales se evidencia, hematocrito de 32%, hemoglobina de 10,2 g/dL, leucocitos de 16750/mm³, bilirrubina total de 6,4 mg/dL (VN 1 mg/dl), bilirrubina directa de 5,3 mg/dL (VN 0,5 mg/dl) y fosfatasa alcalina de 228 U/L (VN 109 U/L); el resto de los parámetros son normales. Hemocultivos, serologías virales y autoanticuerpos son negativos.

Se realiza una tomografía de tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso (Figura 1), en la que se observa una formación voluminosa de 9 cm, de contornos lobulados, heterogénea y con área central hiperdensa. Se prosigue a realizar una resonancia de abdomen trifásica, en la cual se observa una lesión sólida de contornos irregulares y señal heterogénea de 55 x 56 x 50 mm, hipervascular, con realce capsular periférico tardío, múltiples imágenes nodulares satélites y trombosis de la vena porta derecha (Figuras 2a, 2b y 2c).

Figura 1. Imagen axial de TC con contraste endovenoso, obtenida en fase venosa portal, que muestra la presencia de una masa en el lóbulo hepático derecho que tiene bordes parcialmente definidos y un escaso refuerzo central. La lesión es ligeramente heterogénea



Correspondencia: Jesica Andruetto
Correo electrónico: andruettoantonella@gmail.com

Figura 2a. Imagen en plano axial de resonancia magnética ponderada en secuencia T2, que demuestra una masa en el lóbulo hepático derecho con una señal levemente hipointensa y heterogénea con un halo de mayor señal periférica. La baja señal puede reflejar un componente fibroso o bien hipercelularidad. El parénquima circundante presenta una leve hiperintensidad difusa, que probablemente refleja edema, inflamación o hiperemia

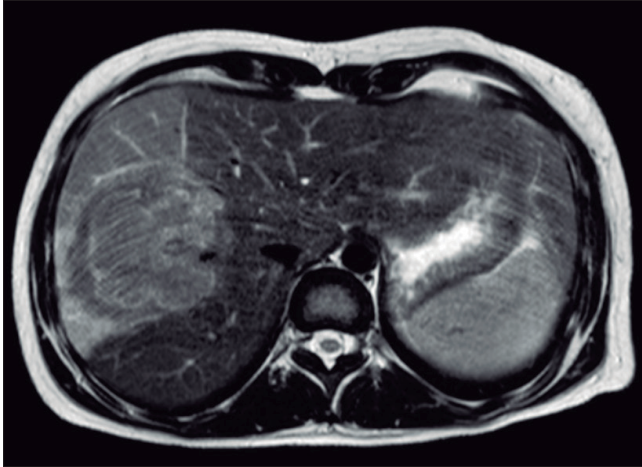


Figura 2b. Imagen de resonancia magnética ponderando la secuencia de difusión con valor b alto, que demuestra una restricción aumentada en forma moderada en la lesión, hallazgo que se traduce en hipercelularidad

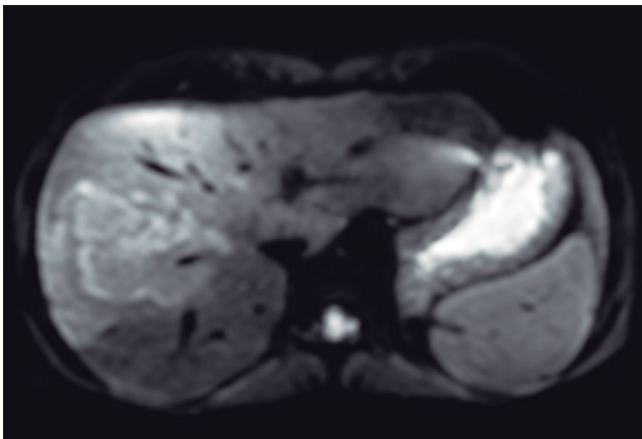
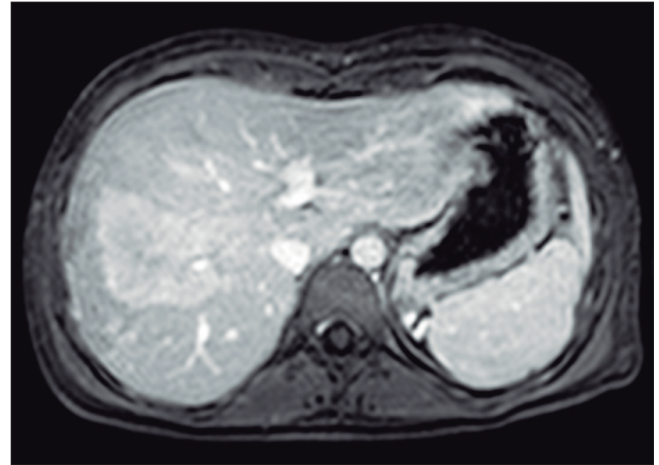


Figura 2c. Imagen de resonancia magnética ponderando secuencia T1 con supresión grasa tras la administración del contraste, que demuestra un refuerzo moderado y heterogéneo de la lesión con menor realce central. Se puede apreciar un sector de la vena suprahepática media atravesando el seno de la masa



¿Cuál es su diagnóstico?
Solución del caso en la página 324

Costo, disponibilidad y valor nutricional de los alimentos libres de gluten en Argentina. Su relación con la adherencia a la dieta libre de gluten. Estudio multicéntrico

Andrea González  · María de La Paz Temprano  · Florencia Costa  · María Belén Gordillo  · María Rosa Fontana  · Mercedes Pico  · María Laura Moreno  · Emilia Sugai  · Edgardo Smecuol  · Sonia Niveloni  · Roberto Mazure  · Horacio Vázquez  · Eduardo Mauriño  · Julio César Bai 

Hospital Dr. Carlos B. Udaondo.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):257-264

Recibido: 20/07/2023 / Aceptado: 24/09/2023 / Publicado online: 30/09/2023 / <https://doi.org.10.52787/agl.v53i3.335>

Resumen

Introducción. Diversos estudios indican que el costo y la disponibilidad de los alimentos libres de gluten podrían ser factores asociados a la adherencia al tratamiento. Hasta el momento, no hay estudios nacionales que evalúen el costo, la disponibilidad y el valor nutricional de los alimentos libres de gluten, las diferencias con respecto a sus homólogos con gluten y su posible relación con la adherencia a la dieta libre de gluten. Obtener esta información es de suma utilidad para tomar decisiones tanto a nivel individual como a nivel poblacional en la redefinición de las políticas socio-económicas. **Objetivo.** Conocer el costo, la disponibilidad

y el valor nutricional de diversos grupos de alimentos libres de gluten en las distintas regiones geográficas de Argentina y su posible relación con la adherencia a la dieta libre de gluten. **Material y métodos.** Estudio multicéntrico descriptivo de corte transversal y comparativo. Se analizaron diez variedades de premezclas y harinas sustitutivas libres de gluten, quince alimentos libres de gluten sustitutivos y diez industrializados, como así también sus homólogos con gluten. Se incorporaron al estudio individuos con diagnóstico de enfermedad celíaca y tratamiento con dieta libre de gluten durante al menos un año, calculando un número aproximado de 40 individuos por zona geográfica, estimando un total de 7 zonas geográficas. **Resultados.** La canasta básica para celíacos resultó un 68,8% más costosa que la canasta básica general ($p < 0,0001$). Los alimentos libres de gluten sustitutivos resultaron un 253,2% más costosos que sus homólogos con gluten ($p < 0,0001$). Su disponibilidad en las diferentes zonas geográficas fue limitada, con un promedio del 50,4% de los 35 alimentos libres de gluten propuestos. El 75,9% de los individuos reportó que el mayor costo de los alimentos sustitutivos no influía en el cumplimiento de la dieta libre de gluten. Respecto al valor nutricional, se observó que los alimentos libres de gluten sustitutivos presentaban un 39% menos de proteínas y un 68% menos de fibra respecto a sus homólogos con gluten. Los alimentos sustitutivos tuvie-

Correspondencia: María de La Paz Temprano
Correo electrónico: paztemprano@gmail.com

ron un contenido nulo de hierro y vitaminas del complejo B. **Conclusiones.** Este estudio es el primero en evaluar el costo y la disponibilidad de los alimentos libres de gluten en las distintas zonas geográficas de Argentina. Esta investigación muestra dos perspectivas; una mirada directa con información recogida en terreno y una mirada subjetiva proveniente de la opinión de la persona con enfermedad celíaca.

Palabras claves. Dieta libre de gluten, costo, disponibilidad, valor nutricional, adherencia.

Cost, Availability and Nutritional Value of Gluten-Free Foods in Argentina. Their Relationship with Adherence to Gluten-Free Diet. A Multicenter Study

Summary

Introduction. Several studies suggest that the cost and availability of gluten-free foods may be factors associated with adherence to treatment. To date, no national studies have evaluated the cost, availability and nutritional value of gluten-free foods, how they differ from their gluten-containing counterparts, and their potential relationship with adherence to the gluten-free diet. Obtaining this information is extremely useful for decision-making at both the individual and population levels in the redefinition of socio-economic policies. **Objective.** To know the cost, availability and nutritional value of different gluten-free food groups in different geographical regions of Argentina and their possible relationship with adherence to the gluten-free diet. **Material and methods.** A descriptive, cross-sectional, comparative, multicenter, multicenter study. Ten varieties of gluten-free premixes and substitute flours, fifteen gluten-free substitute foods and ten industrialized foods were analyzed, as well as their counterparts with gluten. Individuals diagnosed with celiac disease and treated with a gluten-free diet for at least one year were included in the study, calculating an approximate number of 40 individuals per geographic area, for a total of 7 geographic areas. **Results.** The basic food basket for celiac patients was 68.8% more expensive than the general basic food basket ($p < 0.0001$). Gluten-free substitute foods were 253.2% more expensive than their gluten-containing counterparts ($p < 0.0001$). Their availability was limited in different geographical areas, with an average of 50.4% of the 35 proposed gluten-free foods available. 75.9% of individuals reported that the higher cost of substitute foods did not affect their adherence to the gluten-free diet. In terms of nutritional value, the gluten-free substitute foods were found

to have 39% less protein and 68% less fiber than their gluten-containing counterparts. The substitute foods had zero iron and B-complex vitamins. **Conclusions.** This study is the first to evaluate the cost and availability of gluten-free foods in different geographical areas of Argentina. This research presents two perspectives; a direct one, with information collected in the field, and a subjective one coming from the opinion of the person with celiac disease.

Keywords. Gluten-free diet, cost, availability, nutritional value, adherence.

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) se define como una enteropatía crónica autoinmune mediada por células T y precipitada por la exposición al gluten en individuos genéticamente predispuestos.¹ También se la puede definir como un desorden sistémico desencadenado por el gluten en individuos susceptibles, caracterizada por la presencia de anticuerpos específicos, haplotipos HLA-DQ2/DQ8 y/o enteropatía, con o sin manifestaciones clínicas.² El gluten se ha identificado como el factor desencadenante. El término es utilizado comúnmente para referirse a las proteínas insolubles en agua (prolaminas y gluteninas) del trigo, la cebada, el centeno y, en menor medida, la avena.³

En la actualidad la EC afecta alrededor del 1% de la población mundial.^{4,7} En Argentina se estima una prevalencia del 0,67%, siendo mayor en las mujeres y en las formas de presentación asintomáticas.⁸

El único tratamiento para la EC es la realización de la dieta libre de gluten (DLG) de por vida, definida como aquella que excluye todos los alimentos, medicamentos y suplementos que contengan gluten procedente del trigo, avena, cebada y centeno o sus derivados, ya que incluso pequeñas cantidades pueden ser perjudiciales para el paciente celíaco.^{1,4,5}

Según el Código Alimentario Argentino (CAA): “Se entiende por Alimento Libre de Gluten (ALG) el que está preparado únicamente con ingredientes que por su origen natural y por la aplicación de buenas prácticas de elaboración -que impidan la contaminación cruzada- no contiene prolaminas procedentes de todas las variedades del trigo, el centeno, la cebada y la avena ni de sus variedades cruzadas”. El contenido de gluten no podrá superar el máximo de 10 miligramos por kilogramo de alimento. (Modificación del Art. 1383 del CAA. 08/07/2011).

Existen múltiples evidencias que indican que la DLG en la mayoría de los celíacos es desbalanceada, obser-

vándose un déficit de micronutrientes y fibra, como así también un exceso de macronutrientes y energía.¹²⁻¹⁷ El mayor determinante de esta DLG desbalanceada es la mala selección de los alimentos, caracterizada por un menor consumo de ALG naturales (fuentes de micronutrientes y fibra) y mayor consumo de ALG sustitutivos,²³⁻³¹ los cuales son elaborados a partir de harinas refinadas y no son enriquecidos ni suplementados. La consecuencia es que no poseen los mismos niveles de algunas vitaminas del complejo B, hierro y fibra que los productos con gluten que intentan reemplazar. Además, son productos con un alto contenido de grasa cuyo objetivo es optimizar el sabor, la textura y la apariencia de los mismos.^{16, 17}

La adherencia a la DLG es el gran desafío de los pacientes con EC. Los niveles reportados a nivel internacional varían entre el 36% y el 96% según el método utilizado para su medición.¹⁸ A nivel nacional, en un estudio realizado en 132 individuos, se observó una adherencia a la DLG al año del 60% y a los cuatro años del 53%, evaluado por nutricionista experta.¹⁹⁻²⁰

Existen diversos factores asociados con la adherencia a la DLG. Hall NJ. y col. realizaron una revisión sistemática en el año 2009 en Reino Unido. El objetivo fue determinar los factores asociados con la adherencia a la DLG. Entre los factores asociados al cumplimiento del tratamiento se identificaron el estado emocional o cognitivo, factores socio-culturales como la concurrencia a eventos sociales, viajes y trabajo, la participación en grupos de soporte y el seguimiento de los pacientes a cargo de profesionales expertos.¹⁸ Leffler DA. y col. en el año 2008, en Estados Unidos, evaluaron los factores que influenciaban la adherencia al tratamiento en los adultos celíacos identificando el conocimiento sobre la DLG, la vida social y el estado emocional como factores altamente relacionados con el cumplimiento del tratamiento.²¹

Diversos estudios indican que el costo y la disponibilidad de los ALG podrían ser factores asociados con la adherencia al tratamiento. Lee AR. y col. en cinco ciudades de Estados Unidos en el año 2007, observaron que la disponibilidad de ALG fue variable según el tipo de comercio seleccionado (almacenes 36%, supermercados e hipermercados 41%, dietéticas 94% y vía internet 100%) y que los ALG resultaron más costosos que sus homólogos con gluten ($p < 0.05$).¹⁰ Singh J. y col. en el año 2011, en Reino Unido, observaron que la disponibilidad de los ALG fue limitada (41%), con una mayor disponibilidad en supermercados e hipermercados (90%) y menor en almacenes o tiendas de barrio (9%) ($p < 0.001$). En ese mismo estudio se observó que las versiones de ALG resultaron más costosas que

sus homólogos con gluten (76% a 518% más costosas, $p < 0.001$).¹¹ Zarkadas M. y col. en el año 2012, en Canadá, evaluaron las dificultades experimentadas en el cumplimiento de la DLG por parte de pacientes celíacos adultos, observando que el alto costo de los ALG (60% de los pacientes) y la disponibilidad limitada (12% de los pacientes) se asociaban con dificultades para adherir al tratamiento.²²

De acuerdo a la evidencia científica actual, en Argentina sólo existe un antecedente no publicado presentado a póster en el primer Simposio de enfermedad celíaca en el año 2007, donde se realizó una encuesta a 76 individuos celíacos en tratamiento con DLG. El 93,4% y el 67,1% de la muestra identificaron el elevado costo y la limitada disponibilidad de los ALG como inconvenientes en el cumplimiento del tratamiento.²³

Objetivos

A partir del actual proyecto se esperó obtener información cualitativa y cuantitativa sobre el costo y la disponibilidad de los ALG y las diferencias con respecto a sus homólogos con gluten. También comparar la canasta básica de ALG con la canasta básica nacional de alimentos con gluten. Este estudio permitió además conocer la percepción del individuo celíaco con respecto a la relación entre el costo y la disponibilidad de los ALG y la adherencia al tratamiento.

Material y Métodos

Estudio multicéntrico descriptivo de corte transversal y comparativo llevado a cabo desde enero hasta diciembre del año 2015.

Se analizaron alimentos libres de gluten de tres categorías:

- Diez variedades de premezclas y harinas sustitutivas libres de gluten: harina de arroz, almidón de maíz, fécula de mandioca, fécula de papa, harina de legumbres (soja-garbanzo), premezcla universal, premezcla para pizza/pan, premezcla para pastas, premezcla para repostería, rebozador.

- Quince ALG sustitutivos: pan de molde, pan de hamburguesa y pancho, galletitas dulces simples y rellenas, prepizza, masa de tarta y de empanada, empanada, pizza, pasta rellena, tortas y tartas dulces, budines-magdalenas-alfajores, fideos de arroz, alfajores de arroz, galletas de arroz, snacks, barras de cereal.

- Diez ALG industrializados: condimentos (tipo orégano, pizza, pimentón, comino), caldos concentrados, sopas, queso fresco, fiambres, embutidos, chocolates, caramelos, yerba, té.

También fueron analizados sus homólogos con gluten.

Las variedades de alimentos descriptas anteriormente se determinaron a través de las encuestas de opinión realizadas en la finalización del cronograma anual de talleres abiertos a la comunidad celíaca que se realizan en el Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo desde hace doce años, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. La encuesta contemplaba una lista de alimentos que los pacientes consideraron de mayor interés.

El estudio abarcó 7 zonas geográficas: en el interior del país se midió en ciudades de referencia de las 6 regiones geográficas de zona urbana, mientras que en la provincia de Buenos Aires se midió en zona urbana (Ciudad Autónoma de Buenos Aires) y conurbano bonaerense (Zonas oeste y sur).

Se enrolaron individuos de ambos sexos, mayores de 21 años, con diagnóstico de EC y tratamiento con DLG al menos durante un año, calculando un aproximado de 40 individuos por zona geográfica.

Con respecto al mercado de alimentos, se recogió la información descripta a través de la investigación en terreno en las distintas zonas geográficas mencionadas.

Las variables estudiadas fueron el costo de los alimentos en el mercado, la disponibilidad (presencia en góndola al momento de la evaluación) y el costo de la canasta básica de alimentos con y sin gluten. Con respecto a la disponibilidad, también se realizó un subanálisis según el tipo de comercio (hipermercados, dietéticas y almacenes de barrio).

En referencia a los individuos celíacos, se recolectó la misma información en cada zona geográfica mencionada a través de una encuesta y el auto-reporte de los mismos.

Tanto la selección de comercios para el muestreo de alimentos como para el muestreo de pacientes correspondieron al mismo ámbito y a la misma ciudad referente de cada zona geográfica para homologar la información recogida.

El protocolo de investigación de este manuscrito fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Dr. Carlos B. Udaondo.

Análisis estadístico

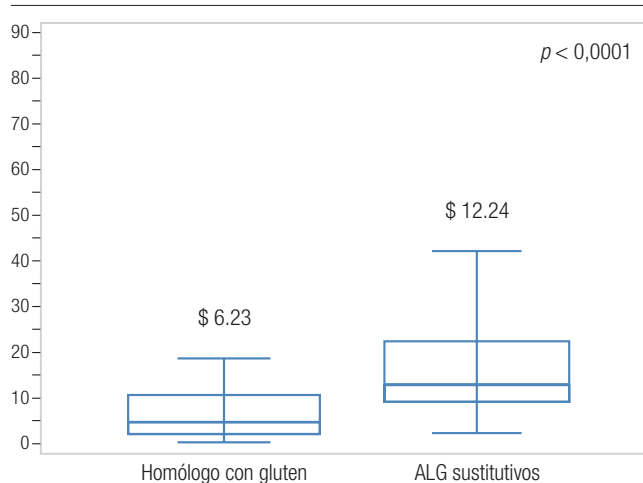
Para el procesamiento de los datos se utilizó el MedCalc versión 11.2.1.0, MedCalc Software bvba. Los datos obtenidos fueron informados como valores medios \pm desvío estándar o mediana y rango intercuartílico 25 - 75 (RIQ 25 - 75), según correspondiera. Los resultados de las variables se analizaron de acuerdo al tipo de variable cualitativa: χ^2 o cuantitativa de acuerdo a la distribución de los datos (t test de Student o U de Mann-Whitney para datos independientes). Un valor de p menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

La canasta básica para celíacos resultó un 68,8% más costosa que la canasta básica general (mediana de la canasta básica para celíacos \$ 31,74; rango: 1,3 - 836,2 - mediana de la canasta básica general \$ 26,58; rango: 1,3 - 532,3) ($p < 0,0001$).

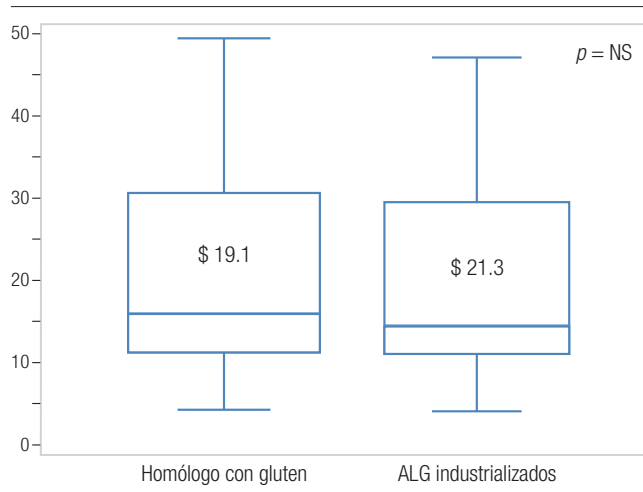
Los ALG sustitativos resultaron un 253,2% más costosos que sus homólogos con gluten (mediana de ALG sustitativos \$ 12,24 [RIQ 25 - 75: 3,87 - 48,88] vs. mediana homólogos con gluten \$ 6,23; [RIQ 25 - 75: 0,72 - 29,1]; $p < 0,0001$) (Figura 1).

Figura 1. Costo de los ALG sustitativos respecto de sus homólogos con gluten



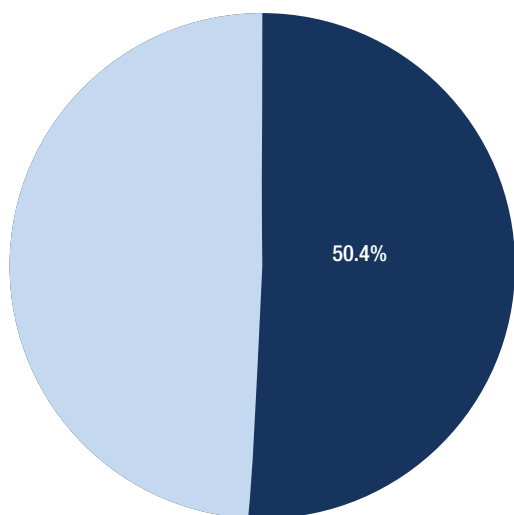
No se encontraron diferencias significativas entre el costo de los ALG industrializados y sus homólogos con gluten ($p = \text{NS}$) (Figura 2).

Figura 2. Costo de los ALG industrializados respecto de sus homólogos con gluten



La disponibilidad de los ALG en las diferentes zonas geográficas fue limitada y variable; se encontró, en promedio, una presencia del 50,4% entre los 35 ALG propuestos (Figura 3).

Figura 3. Promedio de disponibilidad de los ALG en las diferentes zonas geográficas de Argentina



No se encontraron diferencias significativas de disponibilidad entre las diferentes zonas geográficas ($p = NS$). La disponibilidad de los ALG varió significativamente según la categoría de local, con una mayor disponibilidad en supermercados (63,4%) y dietéticas (59,4%) en comparación con los almacenes de barrio (25,7) ($p < 0.0001$) (Figura 4).

Se enrolaron un total de 211 individuos con EC con una mediana de edad de 27,5 años (rango: 9-79) (Tabla 1).

Figura 4. Disponibilidad de los ALG según la categoría de local

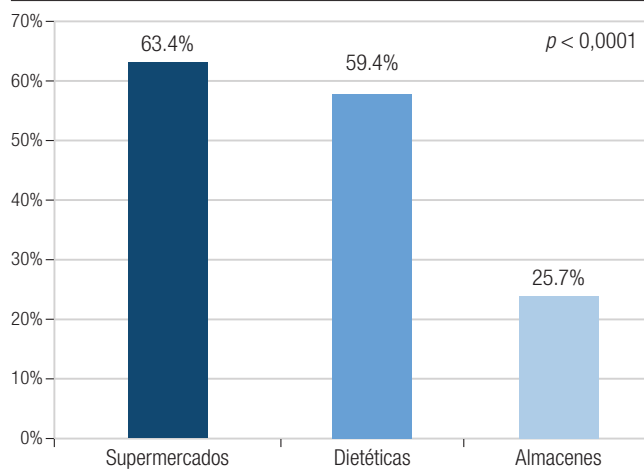
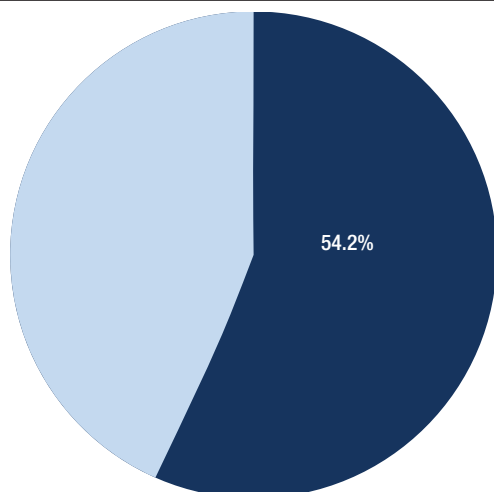


Tabla 1.

	CABA	Mendoza	Córdoba	Patagonia	Tucumán	Resistencia	Total
n Total	40	32	39	40	27	33	211
Sexo (Femenino)	36	25	29	36	15	28	169
Edad (Mediana)	52 (20-75)	34 (10-75)	12 (3-77)	39,5 (14-79)	25 (9-59)	30 (2-67)	27,5

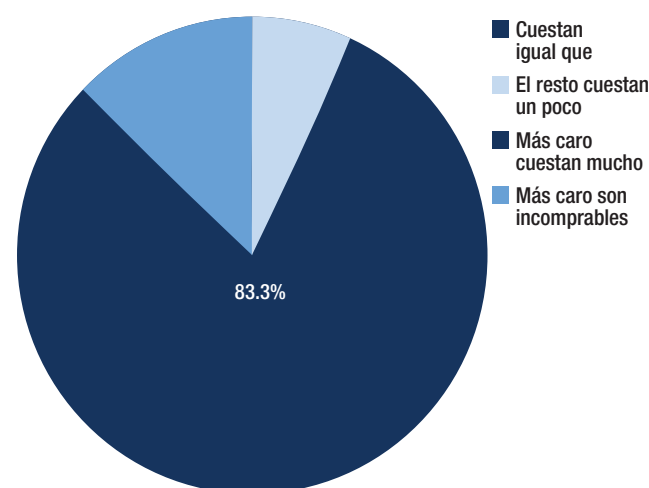
El 54,2% de los individuos refirió que encontraba una disponibilidad adecuada de ALG en el lugar donde vivía (Figura 5).

Figura 5. Auto-reporte de la disponibilidad de ALG en el mercado



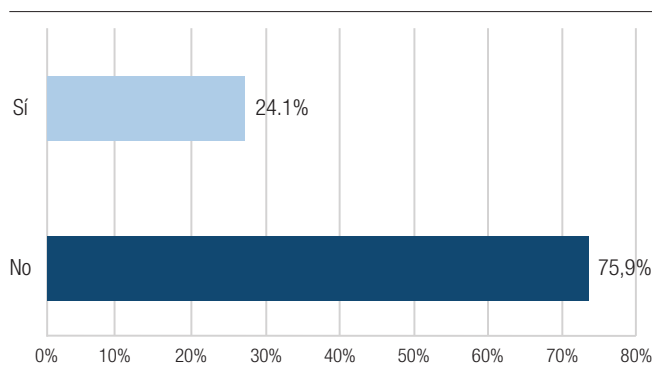
El 83,3% de los individuos celíacos encuestados refirió que los ALG eran mucho más costosos que sus homólogos con gluten (Figura 6).

Figura 6. Auto-reporte del costo de los ALG en el mercado



El 75,9% de los individuos reportó que el mayor costo de los ALG sustitutivos no influía en el cumplimiento de la DLG (Figura 7).

Figura 7. Auto-reporte de la relación entre el costo y la percepción de la adherencia a la DLG



Discusión

Este es el primer estudio multicéntrico que analizó el costo y la disponibilidad de los ALG en Argentina y el primero en abarcar todo un país y estudiar la relación de estos factores con la adherencia al tratamiento.

En este estudio se observó que el costo de la canasta básica del celíaco fue significativamente superior a la canasta básica general. También se observó que el costo de los ALG sustitutivos fue significativamente superior a sus homólogos con gluten. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el costo de los ALG industrializados y sus homólogos con gluten.

La disponibilidad de los ALG evaluada en Argentina fue limitada y variable según la categoría de local, con una mayor disponibilidad en supermercados y dietéticas en comparación con los almacenes de barrio.

Diversos estudios internacionales evaluaron el costo y la disponibilidad de los ALG. Lee AR. y col. en el año 2007 en cinco ciudades de Estados Unidos, observaron que la disponibilidad de ALG fue variable según el tipo de comercio seleccionado y que los ALG resultaron más costosos que sus homólogos con gluten.¹⁰ Singh J. y col. en Reino Unido en el año 2011, observaron que la disponibilidad de los ALG fue limitada, con una mayor disponibilidad en supermercados e hipermercados y menor en almacenes de barrio. En este mismo estudio se observó que las versiones de ALG resultaron más costosas que sus homólogos con gluten.¹¹

Sanders D. y col. en una ciudad de Reino Unido en el año 2015 evaluaron el costo y disponibilidad de los ALG en supermercados e internet, observando que la disponibilidad de ALG fue limitada en los supermercados y que

los ALG sustitutivos resultaron por lo menos cuatro veces más costosos que sus homólogos con gluten.³⁵

En ese estudio analizaron además el valor nutricional de los ALG sustitutivos, encontrando un mayor porcentaje de calorías, grasas totales y grasas saturadas respecto de sus homólogos con gluten. Respecto a los carbohidratos, proteínas, fibra y sodio el porcentaje fue menor en comparación con los homólogos con gluten. El contenido de hierro y vitaminas del complejo B es nulo ya que las harinas libres de gluten no están suplementadas ni enriquecidas, como sí lo están sus homólogos con gluten.

En este estudio multicéntrico el mayor costo y la limitada disponibilidad no fueron factores asociados a la adherencia a la DLG según a la percepción de los pacientes.

También existen estudios internacionales que evaluaron la relación del costo y la disponibilidad con la adherencia a la DLG. Zarkadas M. y col. en Canadá en el año 2012 evaluaron las dificultades experimentadas en el cumplimiento de la DLG de pacientes celíacos adultos, observando que el alto costo de los ALG en el 60% y la disponibilidad limitada en el 12% de los pacientes se asociaba con una dificultad en la adherencia al tratamiento.²²

El presente estudio tiene como fortaleza ser la primera base de datos consolidada respecto al costo y disponibilidad de ALG en las distintas zonas geográficas de Argentina. Se tuvieron en cuenta dos perspectivas: una mirada directa con información recogida en terreno y una mirada subjetiva proveniente de la opinión del individuo celíaco. Como limitaciones reconocemos el escaso número de pacientes encuestados así como también el escaso número de alimentos y mercados incluidos.

Conclusión

Esta información es de suma utilidad a la hora de tomar decisiones, tanto a nivel individual como a nivel poblacional en la redefinición de las políticas socio-económicas. El conocimiento obtenido a nivel individual nos permite identificar puntos críticos del tratamiento clínico-nutricional, para poder asignar recursos y mejorar el seguimiento y evolución de los pacientes adultos con EC. A nivel poblacional nos permite contribuir al desarrollo de estrategias vinculadas a la gestión social de la EC. Esta información también puede ser aplicada a la industria de los ALG con el objetivo de desarrollar nuevas estrategias de mercado.

Nuestros resultados son capaces de reflejarse en la población celiaca de todo el país, ya que este estudio abarcó diferentes zonas geográficas de Argentina e individuos con diferente posición socio-económica.

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

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

Financiamiento. Los autores declaran que el manuscrito fue financiado a través de una Beca de Salud Investiga otorgada por el Ministerio de Salud de la Nación, en 2015.

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: González A, Temprano M L P, Costa F y col. Costo, disponibilidad y valor nutricional de los alimentos libres de gluten en Argentina. Su relación con la adherencia a la dieta libre de gluten. Estudio multicéntrico. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2023;53(3):257-264. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.335>

Referencias

- Ludvigsson J., Leffler D., Bai J.C., *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2012; 62:43-52.
- Husby S., Koletzko S., Korponay - Szabo I.R., *et al.* Guidelines for the Diagnosis of coeliac disease. *JPGN* 2012; 54(1):136-160.
- Fasano A., Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120: 636-651.
- Bai J.C., Fried M., Corazza G., *et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(2):121-126.
- Rubio-Tapia A., Hill I., Kelly C.P., *et al.* ACG clinical Guidelines: Diagnosis and Management of celiac disease. *Am J of Gastroenterol* 2013; 108 (5): 656-676.
- Catassi C., Gatti S., Fasano A. Celiac Disease: Past, Present, Future Challenges. *JPGN* 2014;59(1):47-53.
- Relly N.R., Green P. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *SeminImmunopathol* 2012;34:473-478.
- Gómez J.G., Selvaggio G.S., Viola M., *et al.* Prevalence of Celiac Disease in Argentina: Screening of an Adult Population in the La Plata Area. *Am J of Gastroenterol* 2001;96(9):2700-2704.
- Akobeng A.K., Thomas A.G. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1044-1052.
- Lee A.R., Zivin J., Green P. Economic burden of a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* 2007;20:423-430.
- Singh J., Whelan K. Limited availability and higher cost of gluten-free foods. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24: 479-486.
- Grehn S., Fridell K., Lilliecreutz M., *et al.* Dietary habits of Swedish adult coeliac patients treated by a gluten-free diet for 10 years. *Scand J Nutr* 2001;45:178-182.
- Hallert C., Grant C., Grehn S., *et al.* Evidence of poor vitamin status in celiac patients on a gluten-free diet for 10. years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1333-1339.
- Thompson T., Dennis M., Higgins L.A., *et al.* Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet* 2005; 18:163-169.
- Wild D., Robbins G., Burley V.J., *et al.* Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:573-581.
- Kinsey L., Burden S.T., Bannerman E. A dietary survey to determine if patients with celiac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diets compares to that of the British general population. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(11):1333-1342.
- Thompson T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc.* 2000;100(11):1389-1395.
- Hall N.J., Rubin G., Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:315-330.
- Sugai E., Nachman F., Vázquez H., *et al.* Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Digestive and liver disease* 2010;42:352-358.
- Nachman F., Sugai E., Vázquez H. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol and Hepatol* 2011;23:473-480.
- Leffler D.A., Edwards-George J., Dennis M., *et al.* Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53(6):1573-1581.
- Zarkadas M., Dubois S., Macisaac K., *et al.* Living with celiac disease and a gluten-free diet: a Canadian perspective. *J Hum Nutr Diet* 2012;26:10-23.
- Andrenacci P., Corzo L., González V., *et al.* Inconvenientes socio-alimentarios de pacientes celíacos en tratamiento con dieta libre de gluten. Presentado en el 1º Simposio Latinoamericano de Enfermedad Celíaca. Junio 2007.
- <http://buscon.rae.es/drae/srv/search?val=costo> [2014]
- <http://buscon.rae.es/drae/srv/search?val=disponibilidad> [2014]
- http://www.indec.mecon.ar/nuevaweb/cuadros/74/informe_cantastastas_basicas.pdf
- <http://buscon.rae.es/drae/srv/search?val=sexo> [2014]
- <http://buscon.rae.es/drae/srv/search?val=edad>

29. Leffler D. A., Edwards-George J.B., Dennis M., *et al.* A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1227-1235.
30. Leffler D.A., Dennis M., Edwards-George J.B., *et al.* A simple Validated Gluten-Free Diet Adherence Survey for Adults with Celiac Disease. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2009;7:530-536
31. Leffler D.A., Edwards-George J.B., Dennis M., *et al.* Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53(6):1573-81.
32. Nachman F., Mauriño E., Vázquez H., *et al.* Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *DigLivDis*2009;41(1):15-25.
33. Nachman F., Planzer del Campo M.; González A., *et al.* Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment non-compliance. *DigLiv Dis* 2010; 42(10): 685-91
34. Simpson S, Thompson T 2012-Nutrition assessment in celiac disease. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2012.07.010>
35. Leffler D. A., Edwards-George J.B., Dennis M., *et al.* A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1227-1235.

Potential Beneficial Effect of Rifaximin in the Prevention of Hepatocellular Carcinoma through the Modulation of the Microbiota in an Experimental Model of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Jéssica Tonin Ferrari^{1,2*}  · Gabriel Tayguara Silveira Guerreiro^{1,2*}  · Larisse Longo^{1,2} 
Themis Reverbel da Silveira²  · Carlos Thadeu Schmidt Cerski^{1,3}  · Erica Tozawa³ 
Cláudia P Oliveira⁴  · Mário Reis Álvares-da-Silva^{1,2,5,6}  · Carolina Uribe-Cruz^{1,2,7} 

¹ Graduate Program in Gastroenterology and Hepatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. Rio Grande do Sul, Brazil.

² Experimental Laboratory of Hepatology and Gastroenterology, Center for Experimental Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre. Rio Grande do Sul, Brazil.

³ Unit of Surgical Pathology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre. Rio Grande do Sul, Brazil.

⁴ Department of Gastroenterology (LIM07), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brazil.

⁵ Division of Gastroenterology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre. Rio Grande do Sul, Brazil.

⁶ Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq Researcher.

⁷ Universidad Católica de las Misiones, Posadas. Misiones, Argentina.

* Jéssica Tonin Ferrari and Gabriel Tayguara Silveira Guerreiro contributed equally to the writing of this article.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):265-282

Received: 10/06/2023 / Accepted: 04/09/2023 / Published online: 30/09/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.329>

Summary

Aim. To evaluate the effects of rifaximin through microbiota modulation in a model of hepatocellular carcinoma secondary to non-alcoholic fatty liver disease. **Methods.** Three groups of 8 adult male Sprague-Dawley rats each were divided as follows: the HCC group: rats fed a high-fat and choline-deficient diet plus diethylnitrosamine as a carcinogen, the hepatocellular carcinoma treated group: rats fed a high-fat and choline-deficient diet plus diethylnitrosamine and treated with rifaximin and the control group: animals fed standard diet and water. The rats

were euthanized after 16 weeks. We performed analyses of liver pathology for non-alcoholic fatty liver disease severity and cancer grading, gene expression in intestinal and hepatic tissues and fecal microbiota. **Results.** All animals in the hepatocellular carcinoma group had non-alcoholic fatty liver disease and developed hepatocellular carcinoma lesions. Rifaximin animals showed less intense non-alcoholic fatty liver disease (assessed by non-alcoholic fatty liver disease activity score [NAS]) compared to the hepatocellular carcinoma group. Both the hepatocellular carcinoma and hepatocellular carcinoma + rifaximin groups showed areas of fibrosis as assessed by picrosirius red. Three animals in the rifaximin group did not develop cancerous lesions. Gut microbiota analyses revealed differences in diversity and composition in the control group vs hepatocellular carcinoma and rifaximin groups. Twelve differentially abundant genera were identified between the hepatocellular carcinoma and rifaximin groups. In the rifaximin group, gene expression of intestinal tight junctions decreased. **Conclusions.** In a rodent model of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma, rifaximin reduces the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease and the occurrence of hepatocellular carcinoma, probably by modulating the gut microbiota independently of markers of intestinal permeability.

Correspondence: Carolina Uribe-Cruz
Mail: carolinaurib10@yahoo.com.ar

Keywords. Gut microbiota, hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease, rifaximin.

to celular, enfermedad del hígado graso no alcohólico, rifaximina.

Beneficio potencial de la rifaximina en la prevención del carcinoma hepatocelular mediante la modulación de la microbiota en un modelo experimental de enfermedad por hígado graso no alcohólico

Resumen

Objetivo. Evaluar los efectos de la rifaximina mediante la modulación de la microbiota en un modelo de carcinoma hepatocelular secundario a enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Métodos. Se dividieron tres grupos de 8 ratas Sprague-Dawley macho adultas cada uno de la siguiente manera: el grupo carcinoma hepatocelular: ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y deficiente en colina más dietilnitrosamina como carcinógeno; el grupo tratado con carcinoma hepatocelular: ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y deficiente en colina más dietilnitrosamina y tratadas con rifaximina y el grupo control: animales alimentados con una dieta estándar y agua. Las ratas fueron sometidas a eutanasia a las 16 semanas. Se realizaron análisis de la patología hepática para determinar la gravedad de la enfermedad por hígado graso no alcohólico y la clasificación del cáncer, la expresión génica en tejidos intestinales y hepáticos y la microbiota fecal. **Resultados.** Todos los animales del grupo de carcinoma hepatocelular tenían enfermedad por hígado graso no alcohólico y desarrollaron lesiones de carcinoma hepatocelular. Los animales del grupo con rifaximina mostraron una enfermedad por hígado graso no alcohólico menos intensa (evaluada por el puntaje de actividad de la enfermedad por hígado graso no alcohólico NAS) en comparación con el grupo carcinoma hepatocelular. Los grupos carcinoma hepatocelular y carcinoma hepatocelular + rifaximina mostraron áreas de fibrosis evaluadas con rojo picosirio. Tres animales del grupo con rifaximina no desarrollaron lesiones cancerosas. Los análisis de la microbiota intestinal mostraron diferencias en la diversidad y composición de los grupos control vs carcinoma hepatocelular y rifaximina. Se identificaron 12 géneros diferencialmente abundantes entre los grupos carcinoma hepatocelular y rifaximina. En el grupo con rifaximina disminuyó la expresión génica de las uniones estrechas intestinales. **Conclusiones.** En un modelo de roedores de carcinoma hepatocelular relacionado con enfermedad por hígado graso no alcohólico, la rifaximina disminuye la gravedad histológica de la enfermedad por hígado graso no alcohólico y la aparición de carcinoma hepatocelular, probablemente mediante la modulación de la microbiota intestinal independientemente de los marcadores de permeabilidad intestinal.

Palabras claves. Microbiota intestinal, carcinoma hepa-

Abbreviations

ALT: Alanine aminotransferase.

AST: Aspartate aminotransferase.

Cldn: Claudin.

CON: Control group.

DEN: Diethylnitrosamine.

JAM/FR11: Junctional adhesion molecule.

HDL: High-density lipoprotein.

HFCD: High-fat and choline-deficient.

IL: Interleukin.

LEfSe: Linear discriminant effect size.

LDA: Linear discriminant analysis.

LDL: Low-density lipoprotein.

NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease.

NAS: NAFLD activity score.

NASH: Nonalcoholic steatohepatitis.

HCC: Hepatocellular carcinoma.

Ocln: Occludin.

OTUs: taxonomic units.

RIF: Group treated with rifaximin.

TNF: Tumor necrosis factor.

TJP1/ZO-1: Tight junction protein-1.

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common forms of chronic liver disease in western developed countries.¹ Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) represents the inflammatory form of the disease, which can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).^{2,3} HCC is the fifth most common malignant neoplasm in the world and is considered the most common form of liver cancer, accounting for 70-85% of the primary liver tumors.^{4,5} Although several therapies are currently available, new therapeutic approaches to prevent the development and progression of this disease are still needed.

Dysbiosis is a disorder in the structure or function of the microbiota resulting in an abnormal balance of commensal and pathogenic bacterial species. This imbalance is present in NAFLD and alters several processes that influence the progression of chronic liver disease, such as inflammation, fibrogenesis, regeneration and immunity, thereby affecting the development of HCC.⁶⁻¹¹ Various forms of interventions can be used to address gut dysbiosis, including prebiotics, probiotics, symbiotics or even antibiotics. In fact, antibiotics can modulate gut microbiota, improve endotoxemia and prevent liver progression and decompensation.¹²⁻¹⁴ Rifaximin is a non-ab-

sorbable, broad-spectrum, oral semi-synthetic antibiotic that inhibits bacterial RNA synthesis by binding to the β -subunit of bacterial DNA-dependent RNA polymerase.¹⁵ By altering the gut microbiota, it modulates its function and the levels of inflammatory mediators. Rifaximin acts locally in the gastrointestinal tract and has low systemic absorption with minimal adverse effects. It has been used in the treatment of various gastrointestinal and liver conditions,¹⁶ but few studies have evaluated its role in NAFLD¹⁷⁻¹⁹ and, to our knowledge, none have investigated it in NAFLD-related HCC. Given the beneficial effects of rifaximin in preventing dysbiosis in liver disease progression, this study aims to evaluate the effect of rifaximin on gut microbiota in a murine model of NAFLD-related HCC.

Methods

Animals

In this study, we used 24 adult male *Sprague-Dawley* rats, weighing 250–400 g, obtained from the Animal Experimentation Unit of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. The animals were housed in boxes of up to three rats, with access to food and water *ad libitum*, under a 12 hours light/dark cycle and at a temperature of $22 \pm 1^\circ\text{C}$. The experimental protocol was designed to minimize pain or discomfort to the animals. All procedures were in accordance with the current Brazilian legislation and were approved by the Ethical Committee for the Use of Animals under number 17-0087. In case of death before euthanasia, the animal was excluded from the study.

Experimental design, model of hepatic carcinogenesis secondary to NAFLD and treatment with rifaximin

Animals were randomly assigned according to their weight so that all groups started the experiment homogeneously and were divided into three groups ($n = 8/\text{group}$): in the HCC group, rats received a high-fat and choline-deficient (HFCD) diet (35% total fat, enriched with 54% trans fatty acids) (Rhostrer Ltd., Brazil) together with 135 mg/L of diethylnitrosamine (DEN; Sigma-Aldrich, United States) in the drinking water for 16 weeks.²⁰ In the RIF group, rats received the HFCD diet plus DEN, and rifaximin (Sigma-Aldrich) at a dose of 50 mg/kg/day by daily gavage, diluted in distilled water, as previously published, starting at week 5.¹⁴ In the control group (CON), rats received standard chow (Nuvilab CR-1, Brazil) and water free of DEN. Animals in the CON and HCC groups received daily gavage with distilled water in order to undergo the same stress conditions as those in the RIF group. All animals were weighed weekly throughout the experiment and were euthanized after 16 weeks.

Euthanasia and analysis of biochemical parameters

After 16 weeks, all animals were fasted for eight hours, anesthetized with 5% isoflurane (BioChimico, Brazil) in 100% oxygen and euthanized by cardiac exsanguination. After blood collection, the serum was separated for biochemical analyses of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL), and low-density lipoprotein (LDL), which were performed in routine automated equipment at the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (Siemens Advia 1800 Chemistry System). After euthanasia, the liver, intestine, and stool samples were collected and stored appropriately for further analyses.

Anatomopathological evaluation

After euthanasia, a portion of the liver tissue was preserved in 10% formaldehyde (Synth, Brazil) and sectioned at 3- μm . Sections were stained with hematoxylin & eosin and picosirius red. Slides were evaluated by two blinded experienced pathologists. Slides were photographed using an optical microscope (Olympus BX51). Histological variables were graded using a modified Kleiner system: steatosis (0-3), lobular inflammation (0-3), hepatocellular ballooning (0-2) and fibrosis (0-4).²¹ After evaluation, the NAFLD activity score (NAS) was determined, where scores of 1 or 2 corresponded to the absence of NASH, scores of 3 or 4 corresponded to a probable diagnosis and scores greater than or equal to 5 corresponded to a definitive diagnosis of NASH. The degree of fibrosis was assessed using picosirius red stained slides and cancerous lesions were graded according to the Edmondson & Steiner classification (1 to 4).²²

Gene expression of inflammatory cytokines in the liver and tight junctions in the intestine

After euthanasia, the liver and small intestine were collected and total RNA was extracted with TRIzol (Invitrogen, United States); RNA was later converted to cDNA using the High-Capacity cDNA Reverse Transcription kit (Applied Biosystems, United States). qRT-PCR with TaqMan assay (Applied Biosystems, USA) was used to assess the gene expression of hepatic inflammatory cytokines: interleukin (*Il*)-6, *Il10*, *Il1b*, and tumor necrosis factor- α (*Tnfa*) and intestinal tight junction proteins: occludin (*Ocln*), claudin (*Cldn*)-2, *Cldn4*, zona occludens (*Zo1*) and junctional adhesion molecule (*JAM/F11r*). The *Actb* and *Gapdh* genes were used as normalisers (Supplementary Table-1). Values were calculated as a percentage of the normalising gene.

DNA extraction and 16S rRNA sequencing

The colon was dissected, and stool samples were collected and transferred to a tube. Procedures and materials were sterile to avoid contamination. Bacterial DNA was isolated from the stool samples using the QIAamp fast DNA stool mini kit (Qiagen, United States), according to the manufacturer's instructions. The hypervariable V4 region of the 16S rRNA gene was amplified by PCR using the following primer pair: 515F (5'-GTGCCAG-CMGCCGCGTAA-3') and 806R (5'-GGACTACH-VGGGTWCTAAT-3'). To pool different samples in the same reaction, we used the primer fusion method and each sample had a unique barcode attached to the corresponding PCR product. The purified products were subjected to emulsion PCR using the Ion PGM™ Hi-Q™ View OT2 kit (Thermo Fisher Scientific, United States), and the resulting enriched beads were sequenced on an NGS machine (Ion Torrent PGM, Life Technologies, United States) using the Ion PGM™ Hi-Q™ View Sequencing kit (Thermo Fisher Scientific). Finally, the corresponding bioinformatic analyses were performed (online resource). Additional information on bioinformatics analyses (processing of 16S rRNA reads for downstream analyses) is described in the supplementary material.

Statistical analyses

Normality was tested for all variables using the Shapiro-Wilk test and histograms. For symmetric variables (described by means \pm standard deviations), we used the ANOVA followed by the Tukey test, and for asymmetric variables (described by medians and minimum–maximum values), we used the Kruskal-Wallis test followed by the Dunn test. The chi-squared test, supplemented by an analysis of adjusted residuals, was used to obtain percentage data. Analyses were performed using the PASW Statistics package, version 18.0 (SPSS Inc, Chicago, USA). The p value was considered statistically significant if ≤ 0.05 .

Alpha diversity was assessed using species richness (Chao1) and species diversity (Shannon) indices. For an overall comparison of significant differences between bacterial communities (i.e., beta diversity), Principal Coordinates Analysis (PCoA) was performed. For each pair of samples, a matrix was calculated using phylogenetic (weighted Unifrac) and non-phylogenetic (Bray-Curtis dissimilarity) metrics. Distances were transformed into points in space, with the number of dimensions being one less than the number of samples. To obtain statistical confidence in the sample grouping observed in the PCoA, a multivariate analysis of similarities (ANOSIM)

test was performed on the distance matrix. To compare additional differences between microbial communities, we used clustering methods based on Bray-Curtis dissimilarity. The hierarchical clustering results were visualised using heat maps and dendrograms. We used the Linear Discriminant Effect Size (LEfSe) method to detect potential taxa biomarkers.²³ The algorithm performs a non-parametric factorial Kruskal-Wallis sum rank test and a linear discriminant analysis (LDA) to identify significantly different features between taxa and estimate the effect size of the difference. Differences were considered significant for a logarithmic LDA score threshold of ± 2.0 and a p -value < 0.05 after multiple hypotheses testing using the Benjamini–Hochberg method.

Results

At 15th week, one animal died in each of the HCC and RIF groups. These animals were excluded from the study. No deaths were reported in the CON group during the experimental period. There was no statistically significant difference in the animals' delta weight (Supplementary Table-2).

Biochemical parameters and gene expression

Liver enzymes and lipid profiles are described in Supplementary Table-3. AST, total cholesterol and LDL levels were significantly higher in the HCC group compared to the CON group ($p = 0.001$).

Hepatic gene expression of pro- and anti-inflammatory cytokines were evaluated. *Tnfa*, *Il10*, and *Il1b* showed no differences in expression between groups; however, *Il6* expression was significantly increased in the RIF group when compared to the CON group ($p = 0.001$) (Supplementary Figure 1).

To understand the effect of rifaximin on intestinal permeability, we evaluated the expression of tight junction proteins in the small intestine (Supplementary Figure 2). There were no differences between groups for *Zo1/Tjp1* and *Cldn2*. *Ocln*, *JAM/F11r*, and *Cldn4* showed lower expression levels in the RIF group when compared to the CON group, indicating a possible effect on intestinal permeability ($p = 0.002$, $p = 0.005$, and $p = 0.001$, respectively), but no differences in the expression of these genes were found between the HCC and RIF groups.

Rifaximin treatment may influence steatobepatitis

None of the control animals showed features of liver injury, as shown in Table-1. With regard to steatosis, animals in the HCC group had a significantly higher fat content than those in the RIF group. The same happened

with hepatocyte ballooning. The HCC group had a NAS between three and five; these scores indicate probable and definitive steatohepatitis, respectively. However, all rifaximin-treated animals remained in grade 3, indicating a probable diagnosis of steatohepatitis, suggesting a moderate efficacy of rifaximin treatment (Table 1). When as-

sessing fibrosis by picrosirius red staining, we observed that both the HCC and RIF groups had areas of fibrosis that were different from the CON group (Supplementary Figure 3). In both the HCC and RIF groups, animals ranged equally from grades 1 to 2. As expected, the CON group was grade 0 (Supplementary Table 4).

Table 1. Distribution of histologic findings of steatosis scores, lobular inflammation, and hepatocellular ballooning

Variables	CON (n = 8) (%)	HCC (n = 7) (%)	RIF (n = 7) (%)
Steatosis			
0	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	0 (0.0)	3 (42.9)	7 (100.0)
2	0 (0.0)	4 (57.1)	0 (0.0)
Lobular inflammation			
0	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	0 (0.0)	6 (85.7)	7 (100.0)
2	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
Ballooning			
0	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	0 (0.0)	5 (71.4)	7 (100.0)
2	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)
NAS			
0	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	3 (42.9)	7 (100.0)
4	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)

Values are expressed as frequencies (%). CON: control group; HCC: hepatocellular carcinoma group; RIF: hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin.

Rifaximin treatment moderately prevents hepatocellular carcinoma

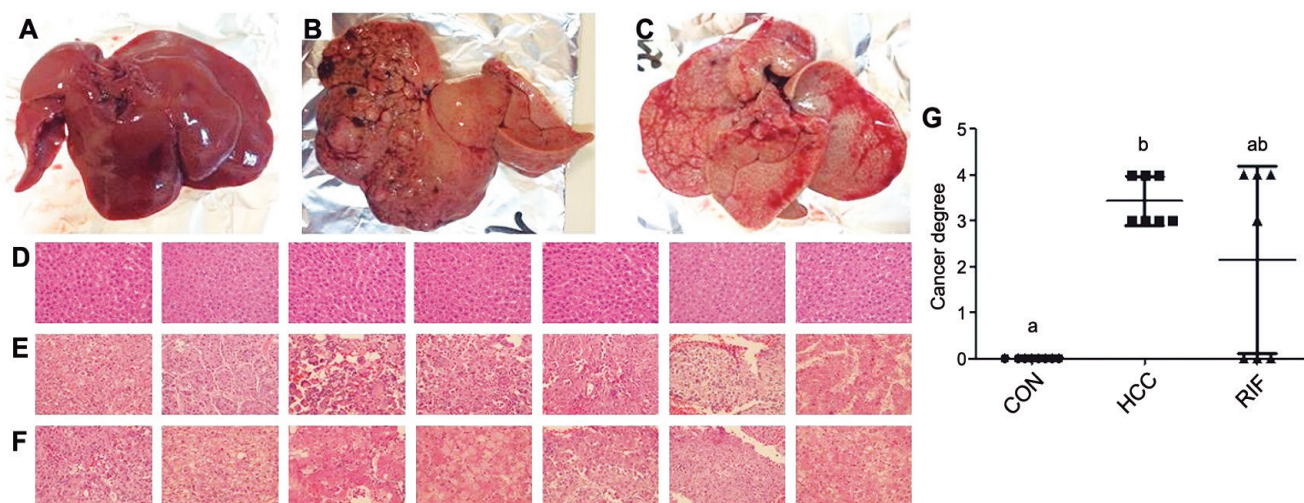
Macroscopically, all animals in the HCC group developed liver tumors that were larger than those in the RIF group. As expected, the control animals had normal livers (Figure 1A-C). Histologic analyses showed that all animals in the HCC group had an altered parenchyma, while treatment with rifaximin appeared to reduce the degree of the lesion. No evidence of hepatic tumor injury was observed in the CON group (Figure 1D-F). Liver lesions are described macroscopically and microscopically in Table 2. When tumors were graded according to the Edmondson-Steiner score (Figure 1G), we observed that all animals in the HCC group had grades three and four, corresponding to poorly differentiated and undifferentiated cancer, respectively. In the RIF group, some animals were also classified as

grades three and four, but three animals had no evidence of cancer (Supplementary Table 5).

Gut microbiota

In terms of alpha diversity, no differences were observed between groups with respect to the Shannon index (Figure 2A); however, they differed when considering the Chao1 index, with the RIF group having the lowest diversity and the CON group having the highest diversity ($p \leq 0.01$) (Figure 2B). To explore the global differences in gut bacterial communities between groups, a PCoA was performed on operational taxonomic units (OTU)-based Bray-Curtis distances. By examining the PCoA ordination plot, we observed that the structural pattern of the gut microbiota in the HCC and RIF groups was clearly different from that in the CON group (ANOSIM, $p < 0.001$) (Figure 2C).

Figure 1. Hepatocellular carcinoma analysis



A-C, Illustration of macroscopic findings. A, CON group, normal liver appearance. B, HCC group, steatotic liver with various hepatic nodules. C, RIF group, less steatosis, and fewer hepatic nodules compared with the HCC group. D-F, Photomicrographs of liver sections with hematoxylin and eosin staining, 400X. D, CON group, normal hepatic parenchyma. E, HCC group, presence of neoplastic cells with marked atypia. F, RIF group, only four animals showed neoplastic cells, while the others showed no evidence of cancer, but mild steatosis. G, Cancer grading: The HCC group differed from the CON group; RIF group did not differ from the HCC group and was similar to CON group. Data are expressed as means ± standard deviations using the one-way ANOVA followed by Tukey test. a, b: Values with the same letter are not significantly different from each other. CON: control group; HCC: hepatocellular carcinoma group; RIF: hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin.

Table 2. Liver injuries description

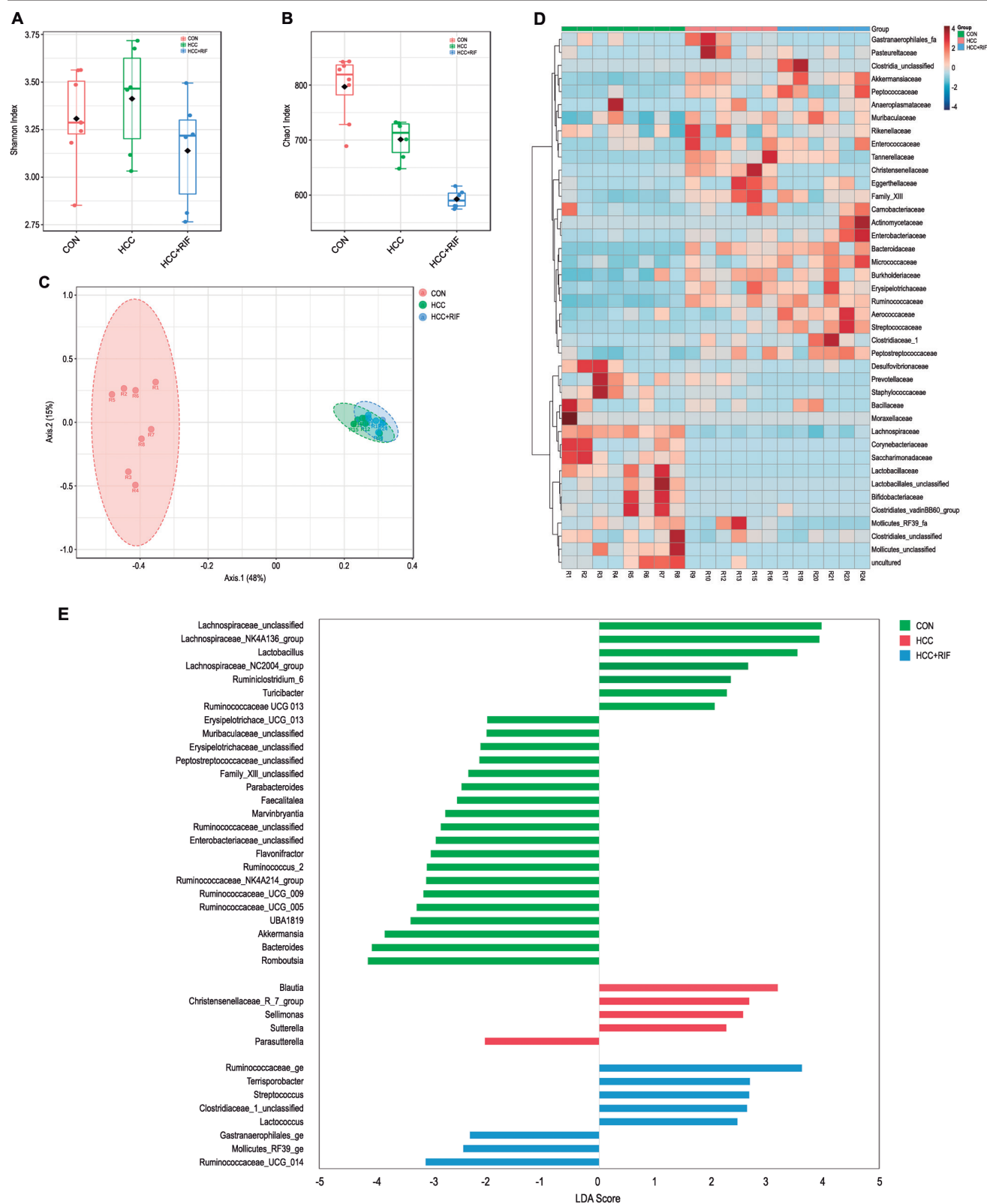
Group	ID	Macroscopic		Microscopic	
		No. of injuries	Size (cm)	No. of injuries	Size (cm)
CON	1-8	N/P	N/P		
HCC	9	1	0.5	> 10	< 0.1
HCC	10	2	0.5	> 10	< 0.1
HCC	11	N/P	N/P	> 10	< 0.1
HCC	12	1	0.3	> 10	< 0.1
HCC	13	1	1.6	> 10	< 0.1
HCC	15	1	2.0	N/P	N/P
HCC	16	N/P	N/P	> 10	< 0.1
RIF	17	1	1.5	> 10	< 0.1
RIF	19	0	N/P	N/P	N/P
RIF	20	0	N/P	> 10	< 0.1
RIF	21	0	N/P	N/P	N/P
RIF	22	1	2.8	> 10	< 0.1
RIF	23	0	N/P	> 10	< 0.1
RIF	24	0	N/P	N/P	N/P

CON: control group; ID: animal identification; HCC: hepatocellular carcinoma group; RIF: hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin; N/P – not present.

Taxonomic analysis of the bacterial communities identified 1506 bacterial taxa (OTUs), belonging to 124 genera, 40 families, and 8 phyla. *Firmicutes* (76%), *Bacteroidetes* (15%) and *Verrucomicrobia* (7%) were the most

common phyla in all samples (Supplementary Figure 4A). These three phyla were also differentially abundant between groups, as observed in Supplementary Figure 4D. Other phyla had less than 1% abundance each. The most abundant families were *Lachnospiraceae* (28%), *Peptostreptococcaceae* (21%), *Ruminococcaceae* (15%), *Bacteroidaceae* (10%), and *Akkermansiaceae* (7%). These five families represented 83% of all observed taxa (Supplementary Figure 4B). The distribution of these taxa showed interesting features (Figure 2D), where the most prevalent families in the CON group were less prevalent (or absent) in the HCC and RIF groups, and the most prevalent families in the HCC and RIF groups were less prevalent (or absent) in the CON group. Their differential abundance is showed in Supplementary Figure 4E. The 10 most abundant genera, with a relative abundance greater than 2%, represented 78% of all taxa observed in this study and can be considered a core microbiome (Supplementary Figure 4C). To confirm both statistical and biological taxonomic differences at the genus level between groups, the LefSe algorithm was used with a logarithmic LDA score cutoff ≥ 2.0. In total, the differential abundance analysis identified 39 differentially abundant genera (Figure 2E), of which 26 were associated with the CON group, five with the HCC group, and eight were differentially abundant in the RIF group. The distribution of all 124 genera among groups is shown in Supplementary Figure 5.

Figure 2. Changes in gut microbiota in CON, HCC, and RIF groups

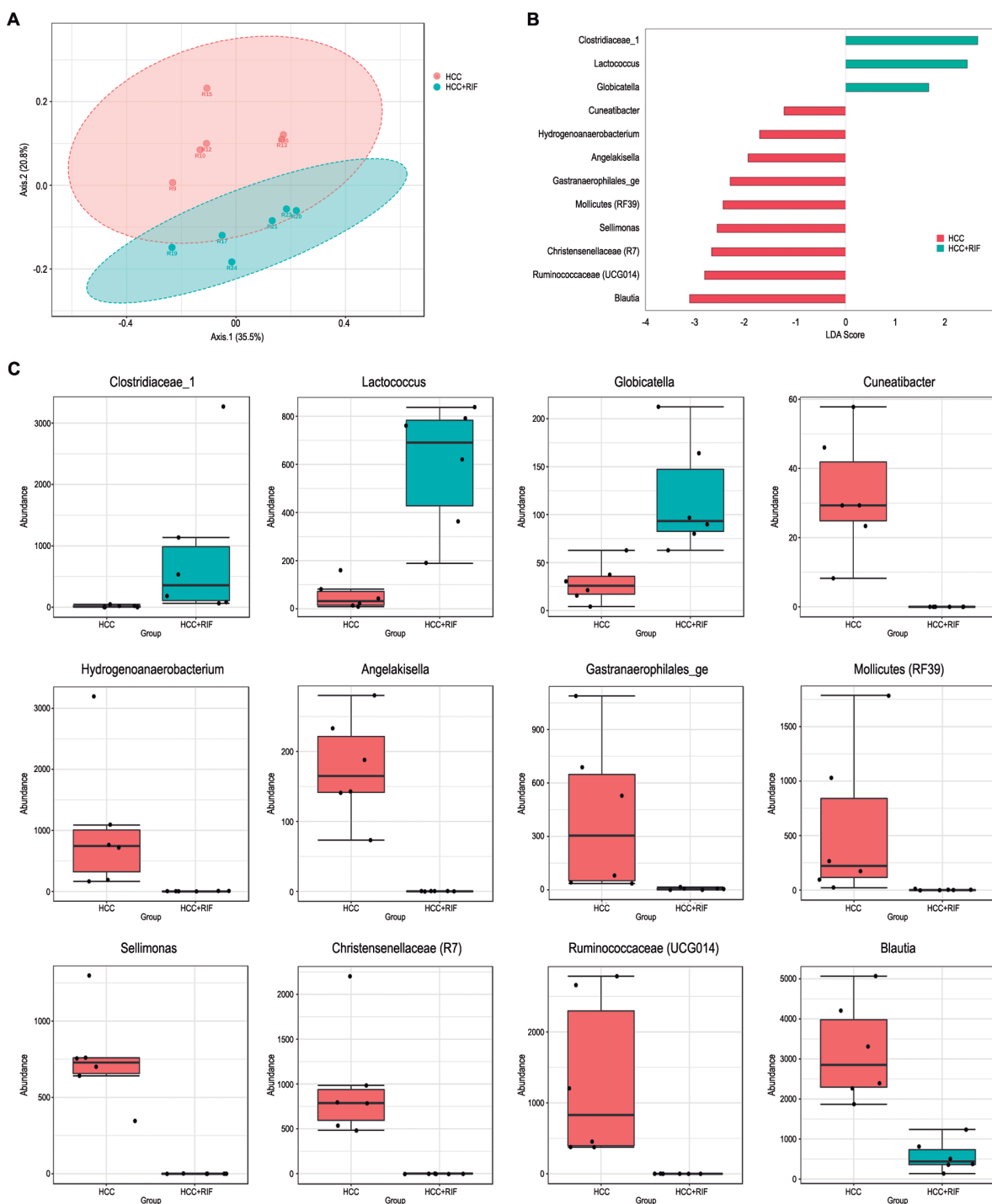


A, Boxplots of Shannon diversity index and B, Chao1 richness estimator. C, PCoA of the bacterial community structures of all groups. D, Distribution of the 40 identified taxonomic families among the samples. E, Differentially abundant genera in each group. Statistical confidence was assessed using the Kruskal-Wallis test. Genera were ranked according to the LDA scores. CON: control group; HCC: hepatocellular carcinoma group; PCoA: principal coordinate analysis; RIF: rifaximin. The acronym HCC+RIF represents the RIF (hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin) information in the image.

To better understand the differences between the HCC and RIF groups, a PCoA was performed. The two identified clusters are clearly distinct, as observed in Figure 3A, and this pattern was previously overshadowed by

the major differences when comparing these groups with the CON group. A specific LEfSe analysis between the HCC and RIF groups revealed 12 differentially abundant genera (Figure 3B), whose profiles are highlighted in Figure 3C.

Figure 3. Changes in gut microbiota between HCC and RIF



A, Principal coordinates analysis (PCoA) of the bacterial community structures of the two groups. B, C, Differentially abundant genera in each group. Statistical confidence was assessed using the Kruskal-Wallis test. Genera are ranked according to the LDA score. HCC: hepatocellular carcinoma group; LDA: linear discriminant analysis; RIF: rifaximin. The acronym HCC+RIF represents the RIF (hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin) information in the image.

Discussion

In this murine model of HCC simulating a western diet associated with DEN, *rifaximin demonstrated a potential beneficial effect by reducing the severity of NAFLD and preventing the occurrence of HCC* in three out of seven animals, probably due to its effect on the gut microbiota, which in turn would alter certain mechanisms and generate hepatoprotection.

Recent studies have shown that rifaximin is safe and moderately effective in patients with NASH,¹⁷⁻¹⁹ but there are no data on its use in HCC. *In this regard, we demonstrated a lower degree of steatosis, lobular inflammation, and hepatocellular ballooning in the animals receiving rifaximin; however, further research is needed.* The main effect of rifaximin was on steatosis, with a direct influence on NAS; this score was intermediate in all animals that received rifaximin, while more than 50% of animals in the HCC group had higher scores. These findings support the hepatoprotective potential of rifaximin in patients, as do other ongoing clinical trials, such as the randomized controlled phase II LIVERHOPE trial testing the effect of rifaximin in combination with simvastatin.²⁹ Gut microbiota produce a wide range of bioactive molecules from diet, establishing an important role in physiological and pathological conditions, as well as being closely associated with inflammatory diseases and NAFLD and HCC through the gut-liver axis²⁵ which may explain the results of this study.

There is a close relationship between dysbiosis and leaky gut; dysbiosis causes the intestinal barrier to be more permeable, whereas the leaky gut allows bacterial metabolites and microbiota-associated molecular patterns to translocate and reach the liver,²⁶ enabling the progression of NAFLD and HCC.^{27,28} To elucidate the mechanism involved in the effect of rifaximin, we evaluated the expression levels of tight junction proteins in the intestine and the gut microbiota. In this study, rifaximin did not alter the gene expression of tight junctions, probably through other mechanisms.

When evaluating the gut microbiota, we observed that the HCC group had a different diversity and composition when compared to the CON group. The HCC group showed a decrease in alpha diversity (calculated by Chao1) and a different pattern in beta diversity compared to healthy animals (CON group). These patterns leading to NAFLD and HCC influence the composition and diversity of the gut microbiota.^{6-10,30,31} Some mechanisms by which the microbiota contributes to the development of HCC are already

known.²⁶ Alterations in bile acid metabolism may be associated with the development of HCC, through mechanisms such as metabolic dysregulation, hepatic inflammation, oxidative stress, fibrosis, apoptosis and hyperproliferation, thereby supporting tumorigenesis.³² In dysbiosis, this can be impaired by modulating bile acid metabolism. This altered microbiota could increase deoxycholic acid levels. Enterohepatic circulation of deoxycholic acid induces inflammatory and tumor-promoting factors in the liver, thereby facilitating HCC development in mice.³³ Another important mechanism is through lipopolysaccharide, which is a cell wall component of Gram-negative bacteria, which induces inflammation via toll-like receptor-4. This receptor has been shown to mediate hepatic carcinogenesis via resident liver cells such as hepatic stellate cells, macrophages or hepatocytes. In addition to contributing to a chronic inflammatory state, toll-like receptor-4 promotes the development of liver fibrosis and upregulates the expression of epiregulin, a potent HCC-promoter in hepatic stellate cells.¹⁴ *Although our research group did not perform molecular evaluations of these markers, we suggest that the effects observed in the rifaximin-treated group may result from its action on these inflammatory and hepatic fibrogenic mechanisms.*

Increases in the abundance of the phylum *Bacteroidetes* and the families *Bacteroidaceae* and *Ruminococcaceae* have also been found in patients with chronic liver disease in other studies,^{9,34} suggesting a possible role in the progression of chronic liver disease and, possibly indirectly, in hepatocarcinogenesis. Increases in *Ruminococcaceae* and *Bacteroidaceae* were independently associated with the presence of fibrosis and NASH, respectively.⁹ Possible mechanisms linking the presence of *Bacteroidaceae* with NASH promotion could be the increase in deoxycholic acid, which is associated with apoptosis induction in rat livers³⁵ and the negative correlation of this family with short-chain fatty acid and amino acid levels,³⁶ thus contributing to NASH promotion. The decrease in *Lachnospiraceae* in the HCC group, when compared to the CON group, is common in cirrhotic patients and is related to the worsening of chronic liver disease.^{37,38} Interestingly, we observed an increase in *Akkermansiaceae* in the HCC group, a family that was recently implicated in hepatoprotection.^{39,40}

Antibiotic therapy in liver disease has been shown to be beneficial in experimental models of NAFLD,^{41,42} NASH,^{43,44} and HCC.¹⁴ To better understand our results, we compared the gut microbiota between the HCC

and RIF groups. When alpha diversity was assessed using the Shannon index (a calculation that takes into account the presence and absence of OTUs), there was no difference between the groups. When evaluated by Chao1 (a calculation that considers the presence and absence of OTUs and is more sensitive to rare OTUs), the RIF group had less alpha diversity than the HCC group. This suggests that rifaximin does not alter the overall diversity of the microbiota, but it may specifically modulate less abundant taxa. The PCoA confirms these findings, where structural differences in the microbiome (i.e., beta diversity) were observed between the HCC and RIF groups. Some studies have suggested that rifaximin may positively modulate the gut microbiota in various gastrointestinal conditions,^{45,46} and this particular feature may differentiate rifaximin from other systemic antibiotics.⁴⁷ The LEfSe analysis showed a clear differential abundance between groups at the genus level, with 12 differently abundant genera; these have already been described in other clinical or experimental conditions, but only *Blautia* has been previously described in detail in HCC and NASH patients.

In this study, we observed that the animals that received rifaximin had an increase in the abundance of the genera Clostridiaceae_1, Globicatella and Lactococcus, and a decrease in the abundance of the genera Cuneatibacter, Hydrogenoanaerobacterium, Angelakisella, Gastranaerophilales_ge, Mollicutes (RF39), Sellimonas, Christensenellaceae (R7), Ruminococcaceae (UCG014), and Blautia. In a study by Bajaj *et al.*, the decompensated cirrhosis group treated with rifaximin had fewer hospitalizations than the lactulose-treated group, and the *Lactococcus* genus has been described as being associated with fewer hospitalization in cirrhotic patients.⁴⁸ This genus has also been negatively associated with prokineticin-2, a cytokine associated with inflammation of the gastrointestinal tract, in rats subjected to the Lieber-DeCarli model of alcoholic liver disease.⁴⁹ A systematic review with meta-analysis found no difference in the abundance of the genus *Blautia* in patients with NAFLD compared to healthy controls.⁵⁰ Regarding the other genera, although little information is available, as they were differentially abundant treated or not with rifaximin, they indicate that they could be the subject of further study. *As mentioned above, there is evidence that changes in the composition of the gut microbiota play a fundamental role in the progression of NAFLD and the development of HCC. In this study, we suggest that RIF treatment could mitigate the histopathologic severity of NAFLD and prevent HCC development, likely through the modulation of the gut microbiota. To our knowledge, there are no studies*

in the literature evaluating the effect of RIF treatment on the composition of the gut microbiota in HCC secondary to NAFLD, which complicates the discussion of the data obtained. In addition, we emphasize that RIF could potentially alter intestinal microbial interactions with metabolites without a significant effect on gut composition or abundance per se. In this regard, further studies are needed for a more comprehensive evaluation of the mechanisms involved in this process.

This is the first article to help elucidate the role of rifaximin in the treatment of NAFLD-HCC through modulation of the gut microbiota. However, it has some deficiencies that need to be emphasized. First, the NAFLD-HCC is a tumor with specific molecular characteristics compared to other etiologies of HCC, second, the microbiota was only assessed at the end of the experiment, third, the number of animals was small. If it were larger could generate more statistical power to the study, reducing the possible bias of model heterogeneity. Nevertheless, we studied the NAFLD Activity Score (NAS) to better understand the underlying disease evolution in the groups. In fact, we consider that the experimental model used in our study, although a mixed model with diet and a carcinogen to induce complex diseases, which could lead to possible heterogeneity, was efficient and replicable with respect to previously published studies.^{20,24} *In conclusion, in this rodent model of NAFLD-HCC, rifaximin may have beneficial effects by reducing the histologic severity of NAFLD and the occurrence of HCC, probably by modulating the gut microbiota independently of markers of intestinal permeability. However, further studies are needed to demonstrate the protective effect of rifaximin and the mechanism by which rifaximin might have a beneficial effect.*

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

Funding. *This study was supported by the following Brazilian funding agencies: Research Incentive Fund from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Dr. M.R. Álvares-da-Silva, grant 2017-0087); National Council for Scientific and Technological Development, CNPq (M.R. Álvares-da-Silva); and Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel, CAPES/PNPD.*

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: Tonin Ferrari J, Tayguara Silveira Guerreiro G, Longo L *et al.* Potential Beneficial Effect of Rifaximin in the Prevention of Hepatocellular Carcinoma through the Modulation of the Microbiota in an Experimental Model of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(3):265-282. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.329>

References

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Jan 20;15(1):11-20. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.109>
2. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015 Mar;239(1):192-202. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915015000301>
3. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: A review and update. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2010 Mar 26;55(3):560-78. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-009-1081-0>
4. Gomes MA, Prioli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2013 Sep;59(5):514-24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0104423013001462>
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015 Mar;65(2):87-108. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21262>
6. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, *et al.* Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2013 Jul;58(1):120-7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.26319>
7. Jiang J-W, Chen X-H, Ren Z-G, Zheng S-S. Gut microbial dysbiosis associates hepatocellular carcinoma via the gut-liver axis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2018 Nov; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499387218302601>
8. Shen F, Zheng RD, Sun XQ, Ding WJ, Wang XY, Fan JG. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2017 Aug;16(4):375-81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499387217600195>
9. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* [Internet]. 2016 Mar;63(3):764-75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.28356>
10. Schwabe RF, Greten TF. Gut microbiome in HCC – Mechanisms, diagnosis and therapy. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Feb;72(2):230-8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827819304830>
11. Zhou R, Fan X, Schnabl B. Role of the intestinal microbiome in liver fibrosis development and new treatment strategies. *Transl Res* [Internet]. 2019 Jul;209:22-38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524419300374>
12. Roderburg C, Luedde T. The role of the gut microbiome in the development and progression of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes*. 2014.
13. Tao X, Wang N, Qin W. Gut Microbiota and Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest Tumors*. 2015.
14. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, *et al.* Promotion of Hepatocellular Carcinoma by the Intestinal Microbiota and TLR4. *Cancer Cell* [Internet]. 2012 Apr;21(4):504-16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610812000724>
15. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2009 Mar 9;18(3):349-58. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543780902780175>
16. Shayto RH, Abou Mrad R, Sharara AI. Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016;22(29):6638-51. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i29/6638.htm>
17. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Refaey M, Elzehery R, Elhelaly R, *et al.* Rifaximin in nonalcoholic fatty liver disease: Hit multiple targets with a single shot. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Oct;30(10):1237-46. Available from: <http://journals.lww.com/00042737-201810000-00019>
18. Cobbold JFL, Atkinson S, Marchesi JR, Smith A, Wai SN, Stove J, *et al.* Rifaximin in non-alcoholic steatohepatitis: An open-label pilot study. *Hepatol Res* [Internet]. 2018 Jan;48(1):69-77. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/hepr.12904>
19. Gangarapu V, Ince AT, Baysal B, Kayar Y, Kiliç U, Gök Ö, *et al.* Efficacy of rifaximin on circulating endotoxins and cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Jul;27(7):840-5. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042737-201507000-00012>
20. de Lima VMR, Oliveira CPMS, Alves VAF, Chammas MC, Oliveira EP, Stefano JT, *et al.* A rodent model of NASH with cirrhosis, oval cell proliferation and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Dec;49(6):1055-61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882780800562X>
21. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, *et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2005 Jun;41(6):1313-21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.20701>

22. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* [Internet]. 1954 May;7(3):462-503. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%28195405%297%3A3%3C462%3A%3AA-ID-CNCR2820070308%3E3.0.CO%3B2-E>
23. Segata N, Izard J, Waldron L, Gevers D, Miropolsky L, Garrett WS, *et al.* Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biol* [Internet]. 2011;12(6):R60. Available from: <http://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb-2011-12-6-r60>
24. Carvalho CF, Chammas MC, Souza de Oliveira CPM, Cogliati B, Carrilho FJ, Cerri GG. Elastography and Contrast-enhanced Ultrasonography in the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in an Experimental Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013.
25. Ezzaidi N, Zhang X, Coker OO, Yu J. New insights and therapeutic implication of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease and its associated liver cancer. *Cancer Lett* [Internet]. 2019 Sep;459:186-91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383519303477>
26. Temraz S, Nassar F, Kreidieh F, Mukherji D, Shamseddine A, Nasr R. Hepatocellular Carcinoma Immunotherapy and the Potential Influence of Gut Microbiome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jul 21;22(15):7800. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/15/7800>
27. Chu H, Williams B, Schnabl B. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma. *Liver Res* [Internet]. 2018 Mar;2(1):43-51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2542568418000041>
28. Pinzone MR, Celesia BM, Di Rosa M, Cacopardo B, Nunnari G. Microbial Translocation in Chronic Liver Diseases. *Int J Microbiol* [Internet]. 2012;2012:1–12. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijmicro/2012/694629/>
29. Ginès P. Simvastatin Plus Rifaximin in Decompensated Cirrhosis (LIVERHOPE) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2018 [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03150459>
30. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, *et al.* Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2011;52(6):740-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21505361>
31. Holmes E, Li J V., Marchesi JR, Nicholson JK. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab* [Internet]. 2012 Nov;16(5):559-64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S155041311200407X>
32. Wu L, Feng J, Li J, Yu Q, Ji J, Wu J, *et al.* The gut microbiome-bile acid axis in hepatocarcinogenesis. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021 Jan;133:111036. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332220312282>
33. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, *et al.* Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* [Internet]. 2013 Jul 26;499(7456):97-101. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature12347>
34. Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, Putignani L, Rivoltini L, Del Chierico F, *et al.* Hepatocellular Carcinoma Is Associated With Gut Microbiota Profile and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* [Internet]. 2019 Jan;69(1):107-20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.30036>
35. Ferreira DMS, Afonso MB, Rodrigues PM, Simao AL, Pereira DM, Borralho PM, *et al.* c-Jun N-Terminal Kinase 1/c-Jun Activation of the p53/MicroRNA 34a/Sirtuin 1 Pathway Contributes to Apoptosis Induced by Deoxycholic Acid in Rat Liver. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2014 Mar 15;34(6):1100-20. Available from: <http://mcb.asm.org/cgi/doi/10.1128/MCB.00420-13>
36. Zhao Y, Wu J, Li J V., Zhou NY, Tang H, Wang Y. Gut microbiota composition modifies fecal metabolic profiles in mice. *J Proteome Res* [Internet]. 2013 Jun 7;12(6):2987-99. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/pr400263n>
37. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, *et al.* Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2011 Aug;54(2):562-72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.24423>
38. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, *et al.* Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014 May;60(5):940-7.
39. Wu W, Lv L, Shi D, Ye J, Fang D, Guo F, *et al.* Protective Effect of *Akkermansia muciniphila* against Immune-Mediated Liver Injury in a Mouse Model. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 Sep 26;8(SEP). Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2017.01804/full>
40. Kim S, Lee Y, Kim Y, Seo Y, Lee H, Ha J, *et al.* *Akkermansia muciniphila* Prevents Fatty Liver Disease, Decreases Serum Triglycerides, and Maintains Gut Homeostasis. *Drake HL, editor. Appl Environ Microbiol*. 2020 Jan;86(7).
41. Jiang C, Xie C, Li F, Zhang L, Nichols RG, Krausz KW, *et al.* Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2015 Jan 2;125(1):386-402. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/76738>
42. Bergheim I, Weber S, Vos M, Krämer S, Volynets V, Kaserouni S, *et al.* Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: Role of endotoxin. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Jun;48(6):983-92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016827808001323>
43. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, *et al.* Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* [Internet]. 2012 Feb 1;482(7384):179–85. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature10809>
44. Yamada S, Kamada N, Amiya T, Nakamoto N, Nakaoka T, Kimura M, *et al.* Gut microbiota-mediated generation of saturated fatty acids elicits inflammation in the liver in murine high-fat diet-induced steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2017 Dec 29;17(1):136. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-017-0689-3>
45. Lv XY, Ding HG, Zheng JF, Fan CL, Li L. Rifaximin improves survival in cirrhotic patients with refractory ascites: A real-world study. *World J Gastroenterol*. 2020;26(8):199-218.
46. Fodor AA, Pimentel M, Chey WD, Lembo A, Golden PL, Israel RJ, *et al.* Rifaximin is associated with modest, transient decreases in multiple taxa in the gut microbiota of patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Microbes* [Internet]. 2019 Jan 2;10(1):22-33. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2018.1460013>

47. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017;23(25):4491. Available from: <http://www.wjg-net.com/1007-9327/full/v23/i25/4491.htm>
48. Bajaj JS, Sikaroodi M, Shamsaddini A, Henseler Z, Santiago-Rodríguez T, Acharya C, *et al.* Interaction of bacterial metagenome and virome in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Gut* [Internet]. 2021 Jun;70(6):1162-73. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-322470>
49. Jiang L, Chu H, Gao B, Lang S, Wang Y, Duan Y, *et al.* Transcriptomic Profiling Identifies Novel Hepatic and Intestinal Genes Following Chronic Plus Binge Ethanol Feeding in Mice. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020 Dec 15;65(12):3592-604. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06461-6>
50. Li F, Ye J, Shao C, Zhong B. Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2021 Dec 26;20(1):22. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-021-01440-w>

Supplementary data

Materials and Methods

Probes Identification

Supplementary Table 1. Describes the identification of TaqMan probes used to evaluate the gene expression

Gene symbol	Assay ID
Hepatic inflammatory cytokines	
<i>Il6</i>	Rn01410330_m1
<i>Il10</i>	Rn00563409_m1
<i>Il1b</i>	Rn00580432_m1
<i>Tnfa</i>	Rn01525859_g1
Gut permeability markers	
<i>F11r -JAMA</i>	Rn00587389_m1
<i>Tjp1</i>	Rn02116071_s1
<i>Ocln</i>	Rn00580064_m1
<i>Cldn1</i>	Rn00581740_m1
<i>Cldn2</i>	Rn02063575_s1
<i>Cldn4</i>	Rn01196224_s1
<i>Actb</i>	Rn00667869_m1
<i>Gapdh</i>	Rn01775763_g1

Bioinformatics analyses

Processing of 16S rRNA reads for downstream analyses

Sequence data exported from the Ion PGM™ system were processed using a custom pipeline in Mothur v.1.41.1.1. First, sequences were barcodes and primers depleted (no mismatch allowed) and then a quality filter was applied to eliminate low quality reads. Quality control was performed by trimming low quality reads (those of incorrect length, containing an ambiguous base or containing homopolymers longer than 8 bp). All potentially chimeric sequences were identified and removed using VSEARCH.²

After these initial quality filtering and trimming steps, the remaining sequences were clustered into operational taxonomic units (OTUs) at a 99% identity level and classified using the SILVA v132 reference database at 97% similarity.³ Sequences that could not be classified (i.e., “unknown” sequences), as well as sequences identified as eukaryotes, mitochondria and chloroplasts, were removed prior to further analysis. To reduce spurious OTUs caused by PCR or sequencing errors, an additional filtering step was performed by removing OTUs with fewer than 10 reads. The resulting OTU table was normalized using the cumulative sum scaling (CSS) method. For alpha diversity analysis, the OTU table was rarefied to the smallest library size. Subsequent analyses of the sequence dataset were performed in R v. 3.6.1 (using the *vegan*, *phyloseq*, *ggplot2* and *Microbiome Analyst R* packages).

Results

Supplementary Table 2. Body weight

Groups	Starting weight (g)	Final weight (g)	Delta weight (g)
CON	363.9 ± 22.7 ^a	551 ± 27.7 ^b	187.1 ± 48.5 ^a
HCC	352.7 ± 26.4 ^a	539.2 ± 51.5 ^b	192.2 ± 33.6 ^a
RIF	283.3 ± 25.5 ^a	504.3 ± 63.3 ^b	202.1 ± 51.6 ^a

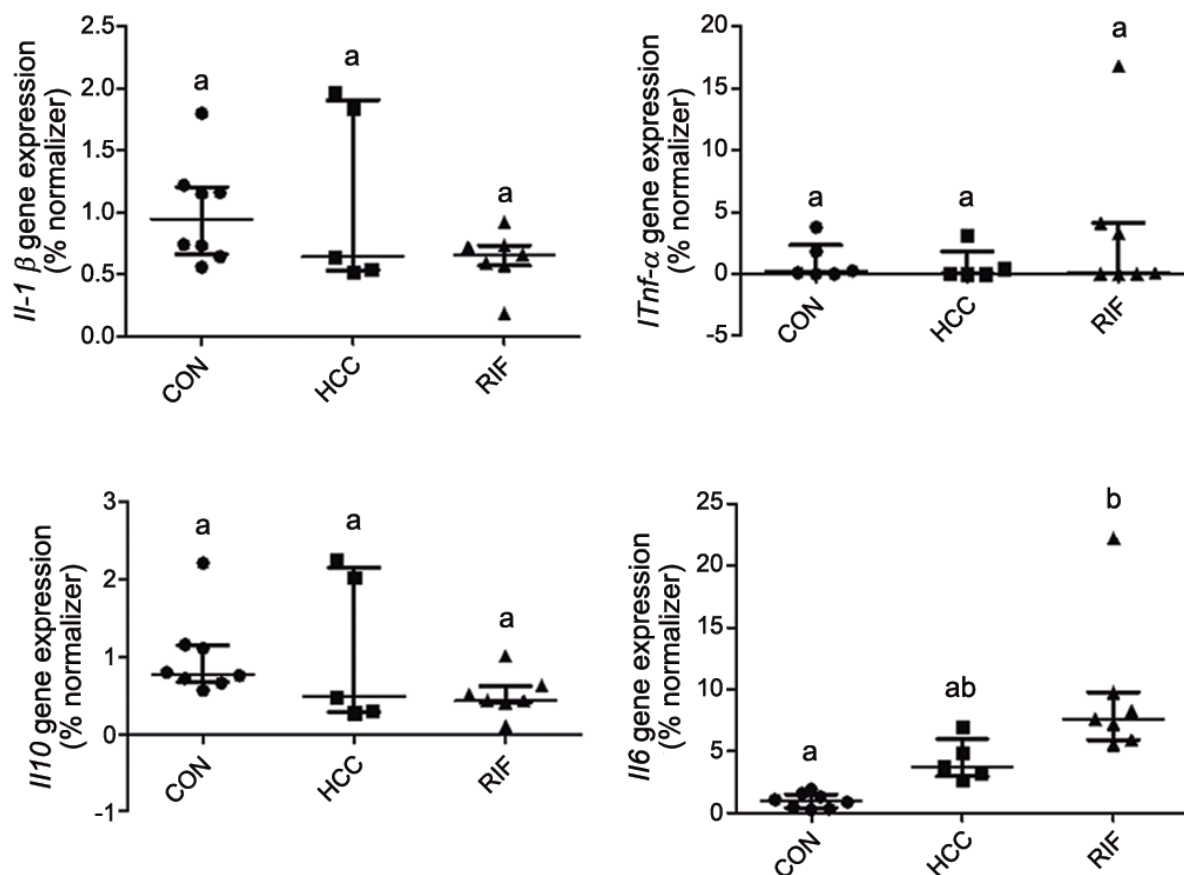
Presented as mean ± standard deviation or median (minimum–maximum values); a, b: values with the same letter do not differ significantly from each other. CON: control group, HCC: hepatocellular carcinoma group, RIF: hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin.

Supplementary Table 3. Biochemical parameters

Variables	CON (n = 8)	HCC (n = 7)	RIF (n = 7)	<i>p</i>
AST	71.5 (48-81) ^a	125.5 (92-184) ^b	101 (80-370) ^b	0.001
ALT	45.5 (42-56)	47.5 (37-71)	47 (37-169)	0.939
Total cholesterol	98.4 ± 19.3 ^a	167.8 ± 23.1 ^b	139.4 ± 33.5 ^b	< 0.001
Triglycerides	80.5 ± 21.8	94.2 ± 42.8	67 ± 20.7	0.266
HDL	76.3 ± 12.4	89.5 ± 9.9	79.4 ± 16.9	0.205
LDL	5 (0-17.8) ^a	62.1 (31.4-85.4) ^b	47 (18-79) ^b	0.001

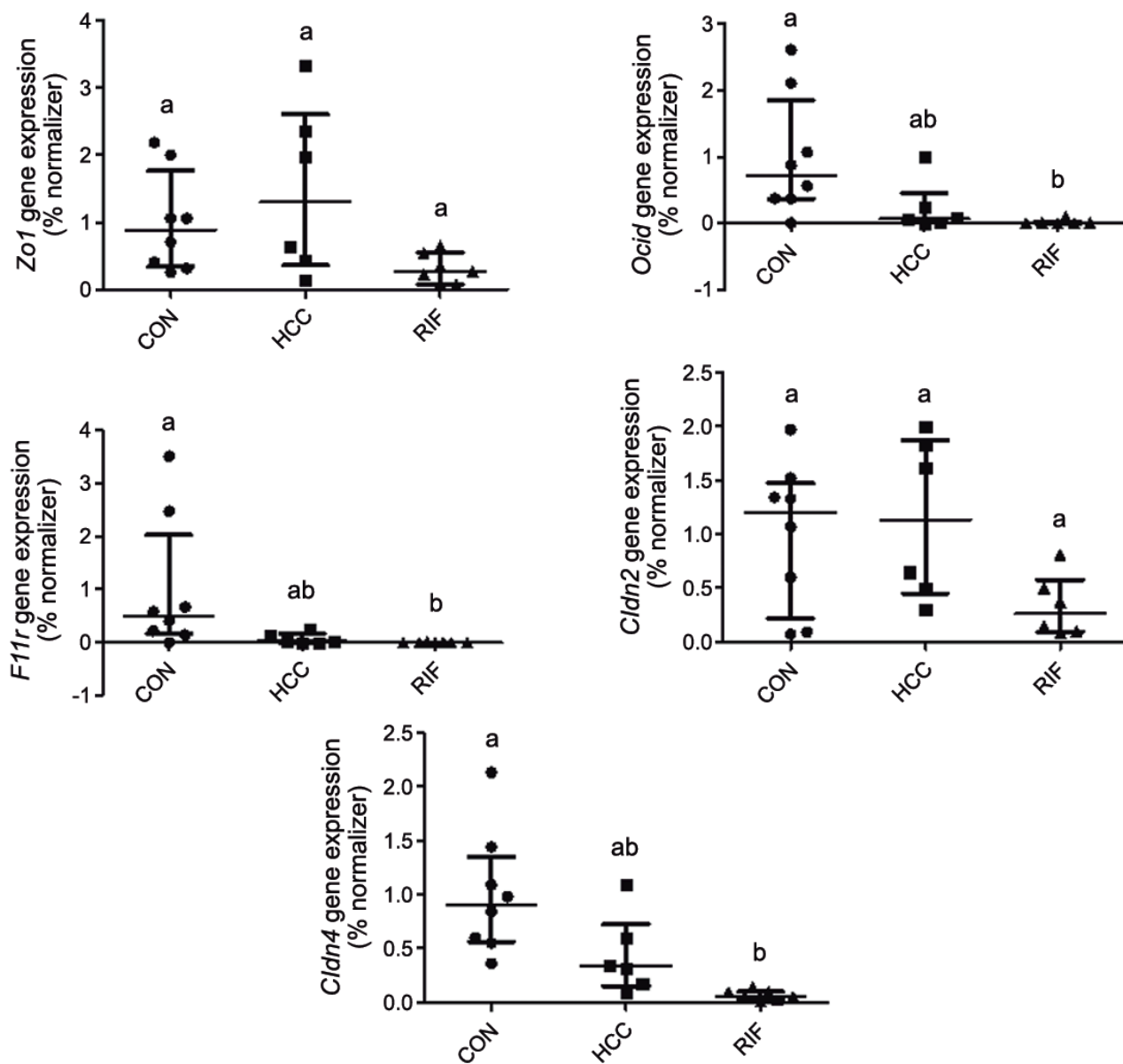
Described as means ± standard deviations or medians (minimum–maximum values); a, b: Values with the same letter are not significantly different according to a Tukey test (symmetric distribution) or Kruskal-Wallis and Dunn tests (asymmetric distribution). ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, CON: control group, HCC: hepatocellular carcinoma group, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, RIF: hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin.

Supplementary Figure 1. Hepatic gene expression of pro- and anti-inflammatory cytokines

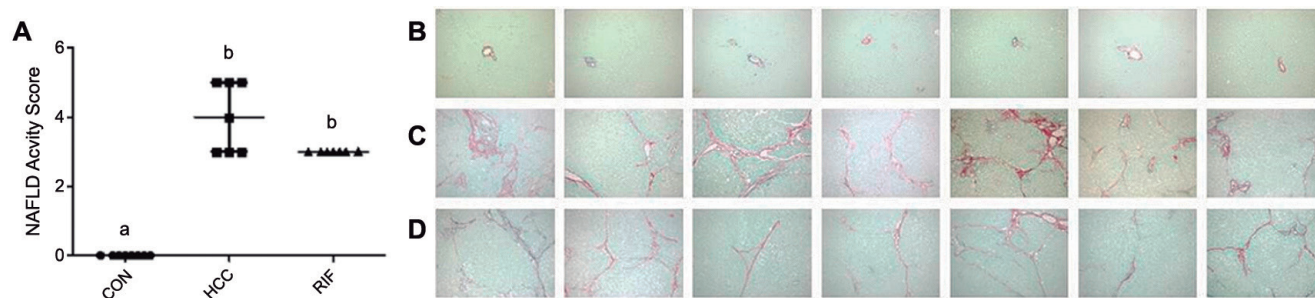


Gene expression of inflammatory cytokines in the liver. Data are described as medians and interquartiles using the Kruskal-Wallis test; a, b: values with the same letter are not significantly different from each other. CON: control group; HCC: hepatocellular carcinoma group; IL: interleukin; RIF: hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin; TNF: tumor necrosis factor.

Supplementary Figure 2. Gene expression of intestinal permeability markers

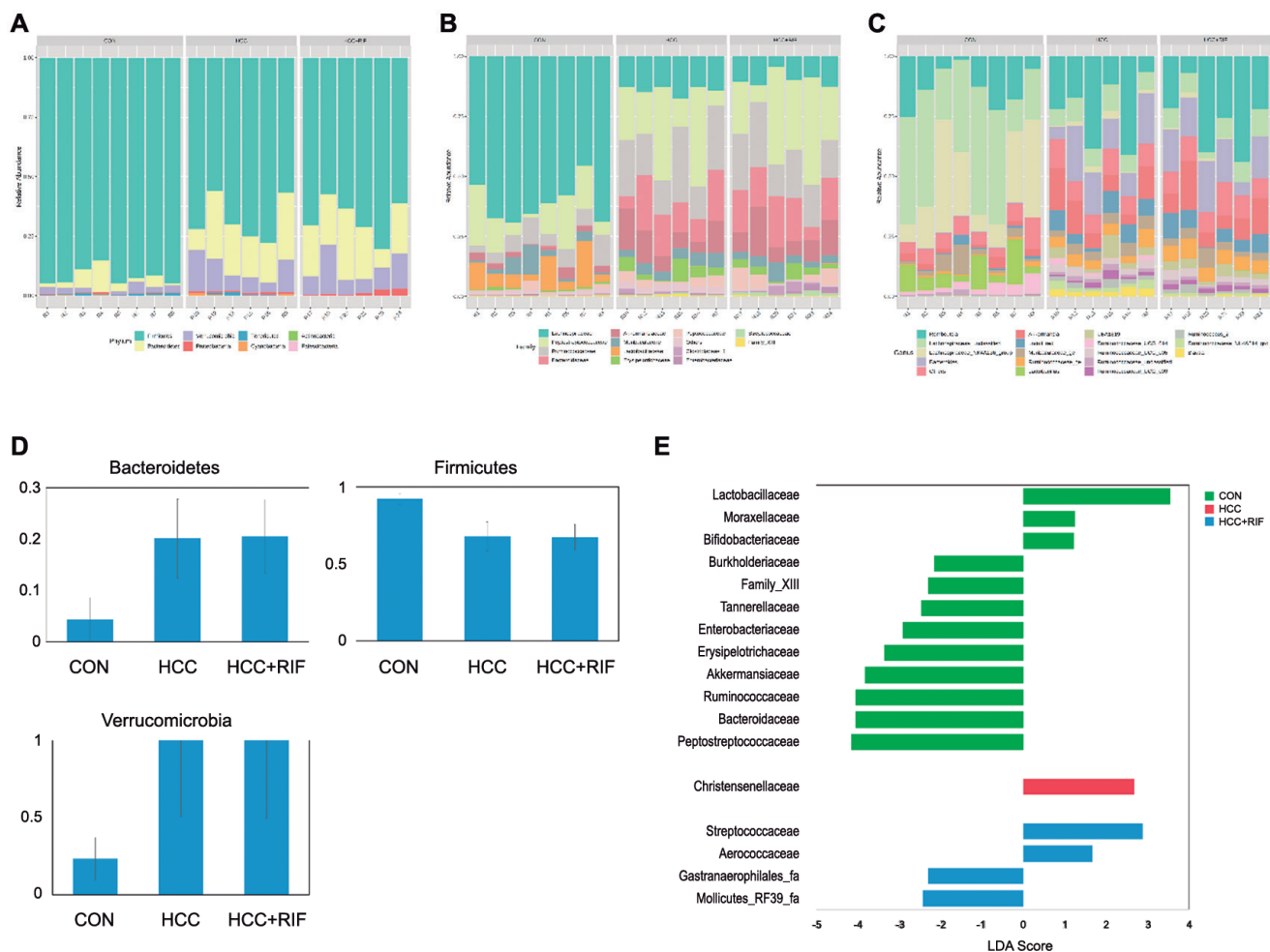


Supplementary Figure 3. Assessment of liver fibrosis



Hepatic fibrosis. (A) Liver histological evaluation: micrographs of liver sections with picosirius red staining, (B) CON group: normal hepatic parenchyma, (C) HCC group: shows areas of fibrosis, (D) same as does the RIF group (D). Picosirius staining at 20X magnification. CON: control group, HCC: hepatocellular carcinoma group, RIF: hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin.

Supplementary Figure 4. Composition of the gut microbiota in phyla, families and genera



Relative abundance of the phyla (A), families (B) and genera (C) observed in the CON, HCC and RIF groups. The relative abundance of 3 phyla changed significantly ($p < 0.05$) among all groups (D). Differentially abundant families in each group (E). Statistical confidence was assessed using the Kruskal-Wallis test. Genera were ranked by LDA score. CON: control group; HCC: hepatocellular carcinoma group; RIF: rifaximin. The acronym HCC+RIF represents the RIF (hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin) information in the image.

Supplementary Table 4. Distribution of histologic findings of fibrosis scores

Variables	CON (n = 8) %	HCC (n = 7) %	RIF (n = 7) %	<i>p</i>
Fibrosis				< 0.001
0	8 (100)*	0 (0.0)	0 (0.0)	
1	0 (0.0)	3 (42.9)	3 (42.9)	
2	0 (0.0)	4 (57.1)	4 (57.1)	

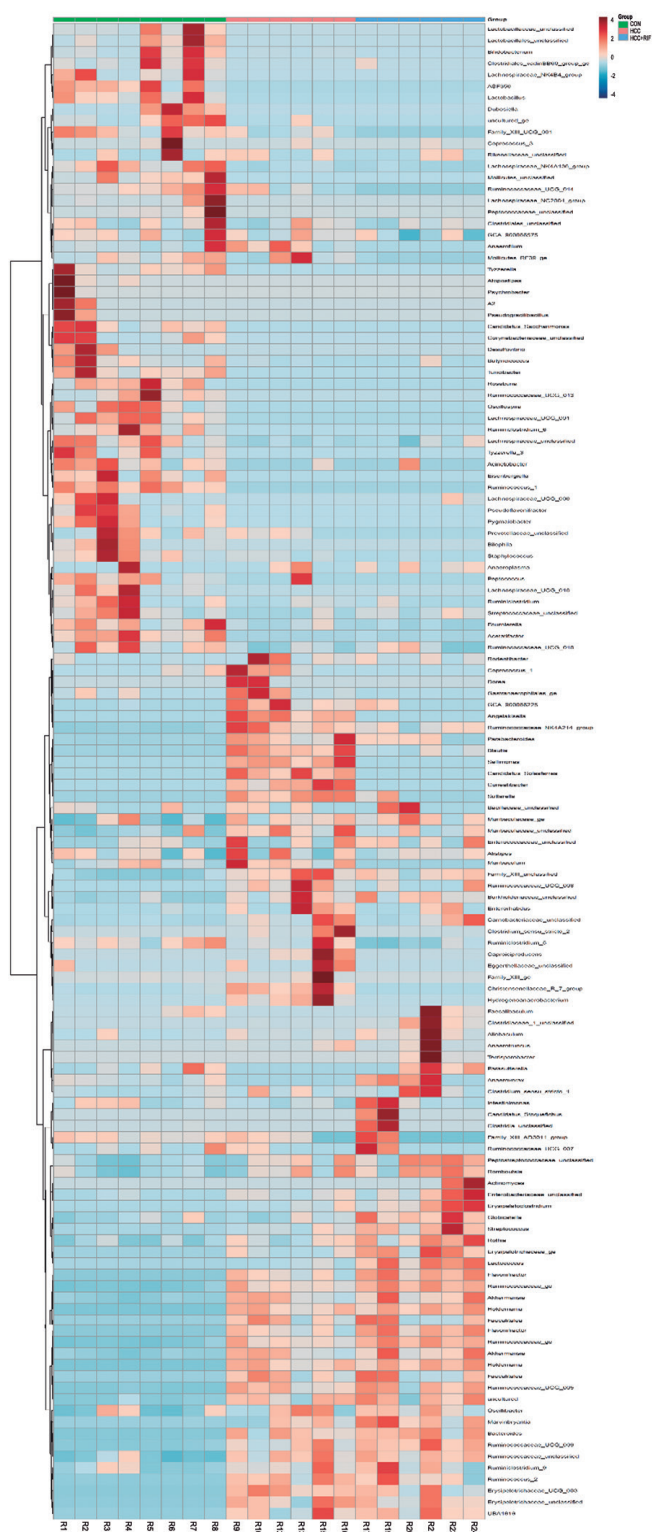
Statistically significant association by an adjusted residual test. CON: control group; HCC: hepatocellular carcinoma group; RIF: hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin.

Supplementary Table 5. Distribution of histological findings of cancer grading

Variables	CON (n = 8) %	HCC (n = 7) %	RIF (n = 7) %	<i>p</i>
Cancer grade				0.004
0	8 (100)*	0 (0.0)	3 (42.9)	
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
3	0 (0.0)	4 (57.1)	2 (28.6)	
4	0 (0.0)	3 (42.9)	2 (28.6)	

Statistically significant association by the adjusted residuals test. CON: control group; HCC: hepatocellular cancer group; RIF: rifaximin treatment group.

Supplementary Figure 5. Distribution of the 124 identified taxonomic genera among the samples








CON: control group, HCC: hepatocellular carcinoma group, RIF: rifaximin. The acronym HCC+RIF represents the RIF (hepatocellular carcinoma group treated with rifaximin) information in the image.

References

- Schloss PD, Westcott SL, Ryabin T, Hall JR, Hartmann M, Hollister EB, *et al.* Introducing mothur: Open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2009 Dec 1;75(23):7537-41. Available from: <https://aem.asm.org/content/75/23/7537>
- Rognes T, Flouri T, Nichols B, Quince C, Mahé F. VSEARCH: A versatile open source tool for metagenomics. *PeerJ* [Internet]. 2016 Oct 18;2016(10):e2584. Available from: <https://peerj.com/articles/2584>
- Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, Gerken J, Schweer T, Yarza P, *et al.* The SILVA ribosomal RNA gene database project: Improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2013 Nov 27;41(D1):D590–6. Available from: <http://academic.oup.com/nar/article/41/D1/D590/1069277/The-SILVA-ribosomal-RNA-gene-database-project>

Hepatocarcinoma: realidad epidemiológica en Tucumán, Noroeste argentino

Fernando Buabse¹  · Felipe Palazzo¹  · Ana Palazzo¹  · Dolores Murga¹  · Daniela Perez¹  · Moira Zunino¹  · Claudia Gadea²  · Carlos Garrocho²  · Juan José Rodríguez¹  · Rodrigo Segovia²  · Analía Soria²  · Pablo Berarducchi³  · Iris Aybar¹  · Marcela Ortiz Mayor¹  · Carmen Seoane¹  · Nancy Soria¹  · Daniela Lionetti¹  · Marcelo López Avellaneda²  · Germán Alanís¹  · Marcelo Ferraro²  · Santiago Villavicencio¹  · Roxana González¹ 

¹ Hospital Ángel Cruz Padilla.

² Hospital Centro de Salud Zenón J Santillán.

³ Sanatorio 9 de Julio.

Provincia de San Miguel de Tucumán, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):283-290

Recibido: 31/07/2023 / Aceptado: 22/09/2023 / Publicado online: 30/09/2023 / [https://doi.org. 10.52787/agl.v53i3.337](https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.337)

Resumen

Introducción. El carcinoma hepatocelular es el tumor hepático primario más frecuente (80% a 90%). Es el sexto tumor más frecuente y el tercero que más muertes relacionadas con el cáncer causa. El 85% se presenta en Asia y África. En Latinoamérica y la Argentina no está totalmente representada la epidemiología en la literatura. La ma-

yoría de los carcinomas hepatocelulares se presentan sobre la base de una cirrosis. **Objetivo.** Caracterizar epidemiológicamente a los carcinomas hepatocelulares en Tucumán, Argentina. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, multicéntrico, tanto del ámbito público como del privado de la provincia. El diagnóstico y tratamiento de los pacientes portadores de carcinoma hepatocelular se realizó siguiendo las guías internacionales. **Resultados.** Se incluyeron a 328 pacientes, 109 (33,23%) mujeres y 219 (66,76%) varones. De estos pacientes, 294 (89,6%) tenían hígado cirrótico. La supervivencia a 5 años fue del 6,09% (n: 20/328) en el estadio A y de 0,914% (n: 3/328) en el estadio B. **Conclusión.** Se actualizó la epidemiología del carcinoma hepatocelular en Tucumán, Argentina. Coincidentemente con la literatura, la serie estudiada mostró una mayor prevalencia en el hombre que en la mujer. La mayoría se diagnosticaron como estadio D y estuvieron asociados a enfermedad hepática subyacente.

Correspondencia: Fernando Buabse
Correo electrónico: fmbuabse@hotmail.com

Palabras claves. Carcinoma hepatocelular, epidemiología, cirrosis hepática.

Hepatocellular Carcinoma: Epidemiological Reality in Tucumán, Argentine Northwest

Summary

Introduction. Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver tumor (80 to 90%). It is the sixth most frequent tumor and the third that causes the most cancer-related deaths. 85% occurs in Asia and Africa. In Latin America and Argentina, it is not fully represented in the literature due to the socio-economic reality. Most hepatocellular carcinomas present on the basis of cirrhosis.

Objective. To characterize the epidemiology of hepatocellular carcinoma in Tucumán, Argentina. **Material and Method.** A descriptive, multicentric, study of both public and private activity in the province was carried out. Based on international guidelines, diagnosis and treatment of patients with hepatocellular carcinoma were carried out.

Results. There were 328 patients, with 109 (33.23%) women and 219 (66.76%) men. Of these patients, 294 (89.6%) had cirrhotic liver. The 5-year survival was 6.09% (n:20/328) in stage A and 0.914% (n:3/328) in stage B. **Conclusion.** The epidemiology of hepatocellular carcinoma in Tucumán, Argentina was updated; coinciding with the literature. From the epidemiological point of view it showed; a higher prevalence of the disease in males than in females; that stage D at the time of diagnosis was the most prevalent; and that the majority of patients suffered from previous liver diseases.

Keywords. Hepatocellular carcinoma, epidemiology, cirrhosis.

Abreviaturas

CHC: Carcinoma hepatocelular.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

CBP: Colangitis biliar primaria.

CEP: Colangitis esclerosante primaria.

LR: Resección hepática.

TH: Trasplante hepático.

EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado.

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.

Introducción

De acuerdo con Globocan (2020), el carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático primario más frecuente (80% a 90%) y representa un serio problema mundial de salud con 905.677 casos diagnosticados y 83.180 muertes en 2020 en todo el mundo, y una incidencia mundial ajustada por edad de 9,5 casos nuevos y 8,7 muertes por 100.000 personas-año. El CHC ocupa el sexto lugar en cuanto a frecuencia, y el tercero en muertes por causa relacionada con patologías neoplásicas en el mundo. Se prevé que 1,3 millones de personas podrían morir de cáncer de hígado en 2040 (56,4% más que en 2020).^{1,2}

La distribución e incidencia es heterogénea. El 85% de los casos se presenta en Asia, África y Melanesia (Fiji, Papúa Nueva Guinea, Islas Salomón, Vanuatu). Muchos de ellos son portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB) y, como cofactor, cuenta la exposición a aflatoxina B1. Las cifras de Occidente son bajas y su ocurrencia se asocia con el virus de la hepatitis C (VHC), el consumo de alcohol y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).³⁻⁵

Latinoamérica no presenta datos epidemiológicos completos y la información reportada es limitada. La Argentina no escapa a esta realidad y los reportes de Piñero y col. aportaron la información disponible de los últimos años. Tucumán no posee datos epidemiológicos actuales ni representativos de esta enfermedad.⁶⁻⁸

La mayoría de los CHC se presentan en el contexto de una cirrosis subyacente. De esta manera, la epidemiología global está determinada por la prevalencia de enfermedades hepáticas subyacentes específicas en diferentes regiones. Las etiologías más frecuentes a nivel mundial son la hepatitis crónica por VHB, la hepatitis crónica por VHC, el consumo de alcohol, la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), Las enfermedades metabólicas hereditarias, como la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson, las enfermedades colestásicas crónicas (colangitis biliar primaria [CBP], colangitis esclerosante primaria [CEP] y la hepatitis autoinmune [HAI]). Se estima que un tercio de los pacientes con cirrosis desarrollará CHC en el término de un año (1% al 8% de incidencia anual).⁵ Es la principal causa de muerte en pacientes con cirrosis, y predomina en el sexo masculino de 2:1 a 4:1, según las series.⁹

El CHC tiene una tasa de supervivencia estimada a 5 años de solo el 18%, lo que se debe en parte a que solo en el 30% - 40% de los pacientes se descubre tempranamente y, por lo tanto, estos son aptos para tratamientos curativos como la resección hepática (LR), la ablación o el trasplante hepático (TH).⁴ La mayoría son diagnosti-

cados en una etapa posterior, con enfermedad hepática avanzada, invasión vascular y metástasis.⁹⁻¹²

El objetivo del trabajo fue caracterizar epidemiológicamente a los pacientes con CHC en la provincia de Tucumán, Argentina, en un lapso de 20 años.

Material y métodos

Población

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, entre enero del 2001 y diciembre del 2020, en el que se incluyeron a 328 pacientes que presentaron en el examen clínico y con métodos complementarios un CHC. Los pacientes pertenecían a diferentes centros asistenciales, 4 de ellos del ámbito privado y 2 de centros públicos, de la provincia de Tucumán.

Los datos utilizados se obtuvieron a partir del seguimiento de los pacientes por cada médico especialista en cada centro.

Se consideró excluido al paciente con pérdida de seguimiento, a aquel con diagnóstico de CHC sin contacto con el sistema de salud durante seis meses.

El diagnóstico de CHC, se realizó utilizando los criterios diagnósticos radiológicos no invasivos para hígados cirróticos establecidos por las diferentes guías internacionales y sus actualizaciones (TH 2001, Barcelona 2005 y, luego, a partir del año 2012, las guías de EASL 2012 y AISF 2013).¹³⁻¹⁶

Criterios no invasivos (restringidos a pacientes cirróticos):

1. Criterios radiológicos: dos técnicas de imágenes coincidentes con una lesión focal menor de 2 cm con hipervascularización arterial y lavado portal precoz.

2. Criterios combinados: una técnica de imágenes asociada a alfa feto proteína (AFP) con una lesión focal de 2 cm con hipervascularización arterial y niveles de AFP superiores a 400 ng/ml (hasta 2005).

La cirrosis fue diagnosticada con biopsia o por evidencia clínica (signos de hipertensión portal imagenológicos, clínicos o endoscópicos). El abuso de alcohol fue interpretado de acuerdo con su historia personal, si la ingesta diaria de etanol fue > 30 g para mujeres y > 40 g para hombres, durante más de 10 años, en ausencia de otras causas de daño hepático.

Otras etiologías de hepatopatía fueron: post-NASH; de acuerdo con la AASLD y pautas metabólicas definidas, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1 antitripsina, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante. Fueron considerados criptogénicos aquellos pacientes que no eran positivos para HBsAg o anticuer-

pos anti-VHC, abuso de alcohol, enfermedades hepáticas autoinmunes o genéticas.

El dosaje de Anti-HVC, HBs Ag, Anti-HBc sirvió para detectar la etiología viral de la cirrosis. Para valorar las lesiones y sus características nos basamos en la ecografía (con doppler en trombosis portal), la resonancia magnética nuclear y la tomografía helicoidal doble fase arterial y venosa.

La enfermedad a distancia se estudió con tomografía de tórax y centellograma óseo.

Se usaron los criterios de Milán para la selección de los candidatos a trasplante hepático, y los estadios de Barcelona para establecer la clasificación pronóstica del tumor y el abordaje terapéutico.

Se utilizó la clasificación de Child-Pugh para establecer el estadio de la cirrosis.

Los valores de AFP asociados a los métodos radiológicos fueron considerados como diagnósticos > 400 ng/ml hasta 2005 y > 200 ng/ml, de acuerdo con las guías AASLD 2005.

Se estableció a la sobrevida global como el período transcurrido desde el momento del diagnóstico de la enfermedad hasta el último contacto o el fallecimiento, expresado en meses.

La decisión de elegir un tratamiento fue tomada en un ateneo interdisciplinario, teniendo en cuenta las posibles dificultades técnicas, así como las características generales.

Se realizó el análisis de los siguientes datos epidemiológicos: sexo, edad, hepatopatía en el momento del diagnóstico, diagnóstico de enfermedad hepática y oncológica simultáneo, localización intrahepática, características morfológicas tumorales, biopsia, dosaje de AFP como marcador tumoral, estadificación según Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), trombosis portal, presencia de metástasis, y sobrevida según el tratamiento multimodal y multidisciplinario.^{11,12,13}

El análisis estadístico se realizó empleando medidas de tendencia central a través de media y porcentaje.

Resultados

Fueron analizados 369 pacientes con diagnóstico de CHC y fueron excluidos del análisis 41 pacientes que no tuvieron un mínimo de 6 meses de seguimiento y desaparecieron de la consulta médica.

De los 328 pacientes incluidos en este estudio, 109 (33,23%) fueron mujeres y 219 (66,76%) varones. Además, 294 pacientes (89,6%) tenían hígado cirrótico y 34 pacientes (10,36%) hígado no cirrótico. La edad promedio fue de 64,21 años (R= 21 - 92 años).

Hepatopatía en el momento del diagnóstico

Observamos que la etiología más frecuentemente diagnosticada fue la del virus de la hepatitis C en 122 pacientes (37,19%), seguida de la alcohólica en 89 pacientes (27,13%) (Tabla 1).

Tabla 1. Etiologías de la hepatopatía

Etiología hepatopatía	N
Hígado no cirrótico	34 (10,36%)
Alcohol	89 (27,13%)
VHB	14 (4,26%)
VHC	122 (37,19%)
Idiopática	35 (10,67%)
Autoinmune	8 (2,43%)
EHNA	23 (7,01%)
Hemocromatosis	3 (0,91%)
Total	328 (100%)

Distribución de los pacientes según Sexo y Etiología

En la Tabla 2, observamos que en el sexo femenino la causa más frecuente fue el VHC, en 52 pacientes (47,70% - 52/109). En el sexo masculino, fue el alcohol, en 81 pacientes (36,98% - 81/219).

En 167 pacientes (50,91% - n= 167/328), se diagnosticó hepatopatía crónica y CHC simultáneamente.

En cuanto a la localización del tumor, resultó unilateral en 203 pacientes (61,89% - n=203/328) y bilateral en 125 pacientes (38,10% - n= 125/328) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de las etiologías según el sexo

Etiología hepatopatía	Femenino	Masculino
No cirrosis	14 (12,84%)	20 (9,13%)
Alcohol	8 (7,33%)	81 (36,98%)
VHB	6 (5,5%)	10 (4,56%)
VHC	52 (47,70%)	68 (31,05%)
Idiopática	12 (11,00%)	23 (10,05%)
Autoinmune	4 (3,66%)	4 (1,82%)
EHNA	12 (11,00%)	11 (5,02%)
Hemocromatosis	1 (0,91%)	2 (0,91%)
Total	109	219

Características morfológicas tumorales macroscópicas

- Nodular: 272 pacientes (82,9%)¹⁰

- Masivo: 22 pacientes (6,70%)

- Difuso: 19 pacientes (5,79%)

- Pedunculado: 15 pacientes (4,5%)

o Nodular: nódulos bien delimitados.

o Masivo: tumor grande, de límites irregulares, que ocupa casi completamente uno de los lóbulos hepáticos.

o Difuso: nódulos tumorales pequeños, difusamente extendidos por un lóbulo o por todo el hígado.

o Pedunculado: la mayor parte del tumor crece extra-hepático, con variable definición de un real pedículo.

Con respecto a la biopsia, en esta serie de 328 pacientes, en 112 casos (34,15%) se obtuvo la confirmación histológica de la enfermedad oncológica a través de diferentes procedimientos (resecciones quirúrgicas, biopsias percutáneas o quirúrgicas).

El dosaje de AFP como marcador tumoral resultó positivo en 121 de los pacientes (36,8% - n=121/328).

Estatificación según BCLC

- El estadio A se presentó en 70 pacientes (21,34% - n= 70/328).

- El estadio B se presentó en 75 pacientes (22,8 % - n= 75/328).

- El estadio C se presentó en 84 pacientes (25,6% - n= 84/328).

- El estadio D se presentó en 99 pacientes (30,15% - n= 99/328).

Trombosis portal

Se observó trombosis portal en 68 pacientes (20,70% - n= 68/328).

Total: 15 pacientes (22,05% - n= 15/68).

Porta derecha e izquierda: 42 pacientes (61,7% - n= 42/68).

Sectorial: 9 pacientes (13,23% - n= 9/68).

Cava mesentérica: 2 pacientes (2,9% - n= 2/68).

Metástasis

En 39 pacientes (11,8% - n= 39/328).

Pulmón: 16 pacientes (41,02% - n= 16/39).

Huesos: 9 pacientes (23,07% - n= 9/39).

Suprarrenal: 8 pacientes (20,05 % - n= 8/39).

Otros: 6 pacientes (15,3% - n= 6/39).

Trasplante hepático: fueron derivados 10 pacientes para ser trasplantados y solo 5 de ellos tuvieron el trasplante como tratamiento.

Sobrevida

Para analizar la sobrevida de estos pacientes, se los dividió en dos grupos, de acuerdo con la terapéutica utilizada.

El primer grupo estadio C y D, fueron 182 pacientes (55,48% - n= 182/328), cuyas medidas de tratamiento fueron de sostén sintomáticas (control del dolor, y punción de ascitis por necesidad), que tuvieron una sobrevida promedio de 4 meses (r= 1-10). En el grupo de pacientes en estadio C, 8 pacientes recibieron sorafenib como tratamiento sistémico.

En el segundo grupo, fueron 146 pacientes (44,51% - n= 146/328) en estadio A-B y 1 paciente en estadio C con trombosis portal tumoral en excelente estado general, al cual se le realizó una quimio embolización posterior a la colocación de un stent en vena porta. En este grupo se realizaron diferentes opciones terapéuticas, con fines paliativos o con intención curativa:

- Quimioembolizaciones con doxorubicina y lipiodol.
- Quimiolipiodol con doxorubicina-lipiodol, sin embolizar la arteria.
- Embolización hemostática.
- Alcoholización.
- Ablación por radiofrecuencia
- Resección quirúrgica.
- Trasplante hepático.
- Drenajes de vía biliar para paliar la ictericia obstructiva, en 3 pacientes.
- Ligadura quirúrgica de vena porta por trombosis portal tumoral, en 2 pacientes considerados irreseccables durante la cirugía programada.
- Colocación de stent portal en un paciente con trombosis portal tumoral previa a una quimioembolización.¹¹

Sobrevida a los 5 años

Estadio A: 6,09% (n= 20/328)

Estadio B: 0,914% (n= 3/328)

Estadio C y D: menor a 4 meses (n=183/328)

En el grupo de los pacientes con hígado no cirrótico, 12 (12/34) fueron operados con intención curativa; el resto fueron incluidos en el grupo de pacientes con tratamiento de sostén sintomático, debido a lo avanzado de la enfermedad.

Discusión

El CHC, como muchas otras patologías neoplásicas en la actualidad, es un desafío de la medicina contemporánea, dada su alta incidencia, que va en aumento. En cambio, el abordaje multidisciplinario de la enfermedad no ha mejorado los resultados en términos de sobrevida. Los resultados terapéuticos todavía son pobres, con un bajo porcentaje de curación.^{18,20}

Existen algunos estudios sobre el CHC en la Argentina en general, pero no hay registros sobre el tema en el norte argentino. En este trabajo, se estudió una serie de pacientes del Noroeste argentino con CHC, desarrollados a partir de hígados con diversas patologías asociadas.^{6,7}

Si bien estas neoplasias han sido bien caracterizadas en ciertos países, poco se sabe de los CHC en otras regiones del mundo, donde se estima que la incidencia puede ser alta.^{6,7}

En Latinoamérica, los datos epidemiológicos reportados son heterogéneos y limitados, ya que hay un acceso desigual a la atención médica, por problemas estructurales de la salud en la mayoría de los países, relacionados con la dificultad para implementar y establecer estrategias que permitan una prevención de enfermedades crónicas del hígado, la identificación de las poblaciones de riesgo, el diagnóstico precoz y las mejoras en el acceso a tratamientos paliativos y curativos. En general, los programas de vigilancia son aplicados en menos del 50 % de los pacientes y este número puede ser menor debido a que los informes provienen de instituciones académicas y no de hospitales generales.^{6,7} El trabajo de Debes y col. es el más importante reporte, con 1336 pacientes de 6 países sudamericanos, en donde se siguieron las recomendaciones de las guías internacionales (AASLD o EASL).⁸

En la Argentina, Piñero y col. publicaron un estudio de 708 pacientes mayores de 17 años, provenientes de 14 hospitales. El 87% de los pacientes tuvo hígado cirrótico, siendo el VHC la principal causa de cirrosis en el 37%, seguido por el alcohol, en el 20,8%. La edad de presentación más frecuente fue entre los 60 y los 70 años, y el 75% de los pacientes fueron varones.^{6,7}

En Tucumán, hacia el año 2005, la tasa de mortalidad por causa tumoral fue del 98,3 por 1.000.000. Este

es el único trabajo estadístico sobre cáncer en nuestra provincia. Este tiene la desventaja de que, en los tumores de hígado, no se diferenciaron los primarios de los metastásicos; por lo tanto, no hay cifras claras sobre la incidencia de CHC ni acerca de la distinción sobre sexo en la patología hepática tumoral. La tasa fue algo mayor en varones que en mujeres. Las causas más frecuentes de muerte por cáncer (según este estudio y con los sesgos que mencionamos) en hombres fueron: carcinoma broncopulmonar, próstata, esófago y estómago. En mujeres fue el cáncer de mama, de hígado, de útero, de bronquios y de colon.⁹

Los datos epidemiológicos recopilados en este estudio fueron similares a los descriptos por diversos autores.⁶⁻¹²

Para este grupo de estudio, indudablemente el CHC es un tumor agresivo que asienta en la mayoría de los casos sobre un hígado enfermo (83%), tiene la mayor frecuencia en el género masculino y su edad media se encuentra cerca de los 65 años. En lo referente a la etiología de las hepatopatías previas, coincidimos con la literatura, siendo la más frecuente la viral con el VHC, con el 35%, seguido por el alcohol, con 30%.

La sobrevida está relacionada con el estadio tumoral y la posibilidad de algún tipo de tratamiento.^{20,22}

El sistema de estadificación más utilizado a nivel mundial es el BCLC, que considera la morfología tumoral, la función hepática y el estado general del paciente, además de sugerir el tratamiento para cada estadio. En nuestro trabajo utilizamos el sistema BCLC y observamos que, coincidentemente con lo publicado a la fecha, el estadio y la posibilidad de hacer un tratamiento fueron factores que incidieron en la sobrevida de los pacientes. En estadios A y B, la sobrevida a 5 años fue de 13,02%, y en el C y el D fue menor a 4 meses, con enfermedad hepática avanzada, invasión vascular y metástasis.^{15,16,22}

Es importante la detección de la cirrosis y el seguimiento de los pacientes cirróticos para el diagnóstico temprano del CHC, para aumentar las posibilidades de curación. En este estudio, solo 44 pacientes estaban bajo screening por especialistas. Además, el 50% de estos pacientes desconocía la enfermedad de base y el diagnóstico estuvo acompañado de síntomas de enfermedad hepática avanzada y se diagnosticó la enfermedad oncológica con la hepática en forma simultánea.²³

El trabajo multicéntrico de Dirchwolf y col. en la Argentina es interesante, ya que analiza las dificultades que presenta nuestro país para realizar un diagnóstico temprano de esta enfermedad y ofrecer alternativas curativas como tratamiento, aun en pacientes que estaban bajo seguimiento de unidades de hepatología. Coincidimos que un alto número de pacientes desconocía la en-

fermedad hepática de base y la enfermedad oncológica desarrollada, y ambas fueron diagnosticadas concomitantemente.²⁴

De los tratamientos recomendados, el más difícil de adoptar fue el trasplante hepático. No solo existe escasez de órganos, sino que la principal dificultad fue la no aceptación del trasplante por cuestiones relacionadas con la distancia, el desarraigo y las dificultades operativas para el traslado familiar y del paciente. Los centros de derivación de la provincia para trasplante están a una distancia considerable y de 10 pacientes para trasplante, solo 5 pudieron finalmente hacerlo.^{15,18}

Existen limitaciones en nuestro estudio en cuanto a lo difícil que nos resulta el seguimiento estricto de estos pacientes y la asimetría en los diversos establecimientos de salud de la provincia, donde conviven centros universitarios con centros públicos y privados, con desigual complejidad y cantidad de especialistas. Creemos que en esta serie no están todos los pacientes que padecen esta patología y hay un número importante de pacientes no diagnosticados.

Otra diferencia significativa con la literatura es el pequeño número de pacientes tratados en forma sistemática con quimioterapia o inmunoterapia, debido, posiblemente, a la dificultad de tener la medicación en los centros públicos. Con respecto a la inmunoterapia, recién fue autorizada en la Argentina en el año 2021.²⁵⁻²⁷

Conclusión

Tras disponer de los datos aportados de esta serie de casos clínico patológicos, se puede concluir que:

- Se pudo actualizar la epidemiología del carcinoma hepatocelular en la provincia de Tucumán, Argentina, teniendo en cuenta que no existen datos de esta naturaleza en esta región del país. Es por eso que, coincidentemente con la literatura, la serie estudiada muestra una mayor prevalencia en el hombre que en la mujer. También en el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes fueron detectados en el estadio D.
- Coincidentemente con la literatura, la mayoría de los pacientes tuvieron hepatopatía de base, siendo la causa más frecuente la originada por el VHC.
- Se debe trabajar multi e interdisciplinariamente para lograr los mejores resultados terapéuticos.

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

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

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

Conflictos 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: Buabse F, Palazzo F, Palazzo A y col. Hepatocarcinoma: realidad epidemiológica en Tucumán, Noroeste argentino. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2023;53(3):283-290. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.337>

Referencias

- International Agency for Research and Cancer. World Health Organization. Disponible en <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>; consultado en septiembre de 2021.
- Petrick J L, Florio AA, Znaor A, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. *Int J Cancer.* 2020; 147: 317-30.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372-384.
- Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Guía de práctica clínica sobre la prevención, vigilancia, diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. Disponible en: <https://www.sahe.org.ar/es/attachment/show/45>; consultado en febrero de 2022.
- European Association For The Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908-43.
- Federico Piñero, Jaime Poniachik, Ezequiel Ridruejo, Marcelo Silva. Hepatocellular carcinoma in Latin America: *Diagnosis and treatment challenges World J Gastroenterol.* 2018;24 (37):4224-9.
- Federico Piñero et al. Adherence to Barcelona Clinic Liver Cancer therapeutic algorithm for hepatocellular carcinoma in the daily practice: a multicenter cohort study from Argentina. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2018;30:376-83.
- Debes Jose, Aaron J. Chan, Domingo Balderramo, Luciana Kikuchi, Esteban Gonzalez Ballera, Jhon E. Prieto, et al. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int.* 2018;38 (1):136-43.
- Objetivos, metas y estrategias sanitarias 2007-2016 "Salud al Bicentenario". Capítulo 4, página 124. Provincia de Tucumán. República Argentina.
- Clarinda W. Chua and Su Pin Choo. L, et al. Targeted Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Hepatology.* 2011. Article ID 348297:10.4061/2011/34829
- Sho T, Suda G, Ogawa K, et al. Early response and safety of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma in patients who do not meet IMbrave150 eligibility criteria. *Hepatol Res.* 2021;51:979-89.
- Iwamoto H, Shimose S, Noda Y, et al. Initial experience of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world clinical practice. *Cancers (Basel)* 2021;13:2786.
- Hiraoka A, Kumada T, Tada T, et al. Atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: early clinical experience. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022;5:e1464.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421-30.
- European Association for The Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908-43.
- Forner A y colaboradores. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc).* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028>
- Freddie Bray, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN. Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: *A Cancer Journal for Clinicians.* 2018;0:1-31.
- Peter R. Galle, Alejandro Forner, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology.* 2018; 69:182-236.
- Liu Y, Li H, Ye N, et al. Non-cirrhotic liver is associated with poor prognosis of hepatocellular carcinoma: a literature review. *Med Sci Monit.* 2019;25:6615-23.
- Wörns MA, Bosslet T, Victor A, et al. Prognostic factors and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:718-28.
- Smoot RL, Nagorney DM, Chandan VS, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *Br J Surg.* 2011;98:697-703.

22. Giannini EG, Marengo S, Bruzzone L, *et al.* Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis in Italy. *Dig Liver Dis.* 2013;45:164-9.
23. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>; consultado en mayo de 2021.
24. Dirchwolf M, Marciano S, Ruf AE, Singal AG, D'Ercole V, *et al.* Failure in all steps of hepatocellular carcinoma surveillance process is frequent in daily practice. *Annals of Hepatology.* 2021;25:100344.
25. Shreya Sengupta, Neehar D Parikh. Biomarker development for hepatocellular carcinoma early detection: current and future perspectives. *Hepat. Oncol.* 2017; 4(4):111-22.
26. Yukihiro Haruyama, Hiroaki Kataoka. Glypican-3 is a prognostic factor and an immunotherapeutic target in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2016;22(1):275-83.
27. Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018. DOI: [10.1038/s41571-018-0073-4](https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4)

Rol hemostático del TC-325 en la hemorragia digestiva alta tumoral: experiencia en un centro de tercer nivel

Alejandro Marcelo Suárez  · Matías Dan Federici  · Andrés Esteban Rocca 

Unidad de Endoscopia Digestiva, Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):291-300

Recibido: 01/06/2023 / Aceptado: 03/09/2023 / Publicado online: 30/09/2023 / <https://orcid.org/10.52787/agl.v53i3.327>

Resumen

Introducción. Los métodos endoscópicos convencionales demostraron tener una pobre eficacia hemostática en el tratamiento de los tumores esofagogastroduodenales sangrantes. Trabajos recientes han sugerido, por el contrario, un elevado éxito terapéutico con el uso de TC-325 (Hemospray®, Cook Medical, Winston-Salem, NC) en este subgrupo de pacientes. Su fácil aplicación y la posibilidad de hacerlo en extensas superficies permiten posicionarlo como un tratamiento prometedor para esta indicación, dada la naturaleza difusa del sangrado en este tipo de lesiones. **Objetivos.** Nuestro objetivo primario fue evaluar el rol hemostático inmediato y a las 72 horas del tratamiento con TC-325 en los pacientes con hemorragia

digestiva alta de origen tumoral que ingresaron a nuestra institución. Nos propusimos como objetivo secundario analizar su tasa de resangrado al mes y las complicaciones. **Materiales y métodos.** Análisis retrospectivo, observacional y longitudinal, realizado entre marzo de 2018 y mayo de 2022, sobre la base de los registros electrónicos de la Unidad de Endoscopia Digestiva del Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, las historias clínicas de internación y los registros de seguimiento ambulatorio del servicio de Oncología. Se incluyó a todos los pacientes con tumores digestivos altos con sangrado activo comprobado durante videoendoscopia digestiva alta (VEDA), con datos disponibles al menos para analizar nuestro objetivo primario. Se recolectaron sus variables clínicas, demográficas y endoscópicas, así como datos de laboratorio, localización tumoral y severidad del sangrado. **Resultados.** Un total de 21 pacientes, 81% hombres, y con una edad media de 65 años fueron incluidos. El síntoma de presentación más frecuente fue melena (81%), siendo la localización gástrica la más frecuente (71,4%) y el adenocarcinoma de tipo intestinal el tipo histológico más común. La hemostasia inmediata se logró en 19/21 pacientes (91%) tratados con TC-325. El 100% de los 18 enfermos que sobrevivieron a las 72 horas se mantuvieron libres de resangrado al finalizar dicho período. Asimismo, de los 16 pacientes vivos a los 30 días, solo 4 (25%) resangraron, lo cual permitió la aplicación de tratamientos hemostáticos definitivos en mejores condiciones clínicas en

Correspondencia: Alejandro Marcelo Suárez
Correo electrónico: alemar Suarez60@gmail.com

10 de ellos (3 enfermos fueron operados y otros 7 recibieron radio y/o quimioterapia). El tratamiento con Hemospray fue muy seguro, sin ninguna complicación inmediata o diferida. No obstante, por tratarse de pacientes con tumores localmente avanzados o neoplasias diseminadas, su pronóstico fue desfavorable, con una mortalidad a 1 y 6 meses del 24% y 66% respectivamente. **Conclusión.** El tratamiento de las hemorragias digestivas altas tumorales con TC-325 es muy efectivo y seguro. Su alta tasa de hemostasia inmediata y precoz sugiere un prometedor papel como terapia puente, permitiendo la aplicación posterior de tratamientos hemostáticos más definitivos. La mortalidad a mediano plazo permanece igualmente elevada, dado el estadio tumoral en general avanzado.

Palabras claves. Hemorragia digestiva alta tumoral, hemostasia endoscópica, TC-325 (Hemospray®).

Hemostatic Role of TC-325 in Tumor-Related Upper Gastrointestinal Bleeding: Experience in a Tertiary Care Centre

Summary

Introduction. Conventional endoscopic methods have shown poor hemostatic efficacy in the treatment of bleeding esophagogastroduodenal tumors. Recent studies have suggested, on the contrary, a high therapeutic success with the use of TC-325 (Hemospray®, Cook Medical, Winston-Salem, NC) in this subgroup of patients. Its easy application and its ability to cover a large surface area appear to position it as a promising treatment for this indication, given the diffuse nature of bleeding in this type of lesions. **Objectives.** Our primary aim was to evaluate the immediate and 72-hour hemostatic role of TC-325 in patients with upper gastrointestinal bleeding of tumor origin admitted to our institution. Our secondary objective was to analyze their rebleeding rate at one month and complications. **Materials and Methods.** Retrospective, observational and longitudinal analysis, conducted between March 2018 and May 2022, based on the electronic records of the Digestive Endoscopy Unit of the Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, inpatient medical records and outpatient follow-up records of the Oncology service. We included all patients with upper gastrointestinal tumors with active bleeding verified during upper digestive video en-

doscopy (UDVE), with data available at least to analyze our primary objective. Clinical, demographic and endoscopic variables were collected, as well as laboratory data, tumor location and bleeding severity. **Results.** A total of 21 patients, 81% men, with a mean age of 65 years were included. The most frequent presenting symptom was melena (81%), with gastric location being the most frequent (71.4%), and intestinal adenocarcinoma being the most common histological type. Immediate hemostasis was achieved in 19/21 patients (91%) treated with TC-325. Of the 18 patients who survived to 72 hours, 100% remained free of rebleeding at the end of this period. Furthermore, of the 16 patients alive at 30 days, only 4 (25%) rebleed, which allowed the application of definitive hemostatic treatments in better clinical conditions in 10 of them (3 patients underwent surgery and 7 others received radio and/or chemotherapy). Hemospray treatment was very safe, with no immediate or delayed complications. However, as these patients had locally advanced tumors or disseminated neoplasms, their prognosis was unfavorable, with mortality at 1 and 6 months of 24% and 66% respectively. **Conclusion.** Treatment of tumoral upper gastrointestinal bleeding with TC-325 is very effective and safe. Its high rate of immediate and early hemostasis suggests a promising role as a bridging therapy, allowing the subsequent application of more definitive hemostatic treatments. Medium-term mortality remains equally high, given the generally advanced tumor stage.

Keywords. Tumor upper gastrointestinal bleeding, endoscopic hemostasis, TC-325 (Hemospray®).

Abreviaturas

TC-325: Hemospray®, Cook Medical, Winston-Salem, NC.

VEDA: Videoendoscopia digestiva alta.

HDA: Hemorragia digestiva alta

G.B.: Score de Glasgow-Blatchford.

HC: Historia clínica.

TBQ: Tabaquismo.

HTA: Hipertensión arterial.

DBT: Diabetes mellitus.

PAS: Presión arterial sistólica.

TNE: Tumor neuroendocrino.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Introducción

Los tumores esofagogastroduodenales son responsables de hasta el 5% de las hemorragias digestivas altas.^{1,2} Su fisiopatología secundaria al daño vascular difuso por invasión tumoral directa genera un sangrado en extensas superficies, que lo hacen poco apto para su tratamiento con los métodos endoscópicos convencionales.³ Tanto la inyección como las terapias térmicas y/o mecánicas han demostrado, en serie de casos y estudios de cohorte, tener una pobre hemostasia inmediata de apenas el 40%, y una alta tasa de resangrado de alrededor del 56% a los 30 días.^{3,4} TC-325 (*Hemospray*®, Cook Medical, Winston-Salem, NC) es una tecnología hemostática emergente recientemente introducida en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta. Está compuesto por un polvo inorgánico biológicamente inerte no absorbible, que al entrar en contacto con la sangre se vuelve coherente y adhesivo, formando una barrera mecánica que detiene el sangrado. Esta última también actúa concentrando plaquetas y factores de coagulación, favoreciendo así aún más la hemostasia. Su fácil aplicación endoscópica a través de un catéter, sobre extensas superficies y sin entrar en contacto con el tejido tumoral, lo convierten en un medio atractivo para tratar estas complejas hemorragias. Recientes trabajos demuestran su alta eficacia en este subgrupo de enfermos, con tasas de hemostasia inmediata post endoscopia y a las 72 horas del 90% al 97% y del 75% al 96% respectivamente.¹⁻⁶ Aunque eliminado luego de transcurridas 24 a 48 horas, esta alta eficacia inicial permitiría detener el sangrado y estabilizar hemodinámicamente a estos pacientes, permitiendo, *a posteriori*, la aplicación de tratamientos hemostáticos más definitivos (embolización vascular, radioterapia o cirugía) en mejores condiciones clínicas.^{4,7,8} Sobre esta hipótesis, realizamos el presente trabajo, cuyo objetivo primario fue evaluar el rol hemostático inmediato y a las 72 horas de aplicado del *Hemospray*®, en el tratamiento de los pacientes con hemorragia digestiva alta de origen tumoral que ingresaron a nuestra institución. Asimismo, nuestros objetivos secundarios fueron analizar su tasa de complicaciones y resangrado al mes”.

Materiales y métodos

Diseño del estudio: Análisis retrospectivo, observacional y longitudinal sobre la base de los registros electrónicos de la Unidad de Endoscopia Digestiva del Hospital Bonorino Udaondo, de la historia clínica de internación y de los registros de seguimiento ambulatorio del servicio de Oncología.

Se incluyó a todos los pacientes con tumores esofagogastroduodenales sangrantes que, entre marzo de 2018 y mayo de 2022, hubieran recibido tratamiento hemostático con TC-325, ya sea como monoterapia o combinado con otros tratamientos endoscópicos convencionales (inyección, métodos térmicos o mecánicos) y que cumplieran los siguientes requisitos: **1)** pacientes con hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a tumores digestivos objetivada por videoendoscopia digestiva alta (VEDA), **2)** edad > 18 años, **3)** descripción explícita en el informe endoscópico de la hemostasia inmediata exitosa o fallida postratamiento con *Hemospray*®, y **4)** seguimiento pos-VEDA terapéutica de al menos 72 horas, e ideal, aunque no necesariamente, de hasta 30 días para evaluar un eventual resangrado.

Se definió hemostasia inmediata a la completa detención del sangrado inmediatamente luego del tratamiento, indicado así y en forma explícita en el correspondiente reporte endoscópico. Se definió como resangrado a la aparición de melena y/o hematemesis y/o hematoquecia asociada a inestabilidad hemodinámica en paciente previamente compensado, o caída de la concentración de Hb ≥ 2 gr/litro en 24 horas, con confirmación endoscópica en nueva endoscopia. Por el contrario, fueron excluidos todos los enfermos a los que se les realizó tratamiento con TC-325 y en los cuales se encontró causa de sangrado benigna, como así también todos aquellos con falta de datos en la historia clínica y/o seguimiento menor a 72 horas postratamiento que impidieran evaluar el objetivo primario del presente estudio.

Se consideró como complicación solo a aquellas severas y que alterarían el manejo del paciente: embolización sistémica, perforación u obstrucción intestinal, endoscopio retenido en el cardias por adherencia con el polvo hemostático, potenciales reacciones alérgicas. La oclusión temporaria del canal del endoscopio o del catéter aplicador durante el procedimiento, en cambio, no fueron considerados.

Se analizaron los siguientes datos clínicos y/o demográficos: **a.** edad; **b.** sexo; **c.** síntoma de presentación (hematemesis, melena, hematoquecia); **d.** frecuencia cardíaca; **e.** presión arterial; **f.** laboratorio al ingreso (hemograma, plaquetas, urea, coagulograma); **g.** longitud de estadía hospitalaria; **h.** aplicación posterior o no de otras terapéuticas hemostáticas definitivas como radioterapia, embolización o cirugía.

Se incluyó información endoscópica sobre los siguientes hallazgos: **1.** localización tumoral; **2.** tipo de sangrado (pulsátil en jet, babeo hemático, vaso visible, coágulo adherido); **3.** tratamiento hemostático con TC-325 como monoterapia o combinado con otras terapias endoscópicas.

picas; 4. descripción de hemostasia inmediata exitosa o fallida postratamiento.

Asimismo, en todos los pacientes en los que fue posible se calcularon los *scores* de Glasgow-Blatchford (G.B.) y Rockall, dada su importancia pronóstica y como indicadores de la gravedad de la hemorragia. El primero incluye datos clínicos, de laboratorio y comorbilidades asociadas, siendo utilizado como indicador de la necesidad de intervenciones terapéuticas para detener el sangrado. El otro incorpora la edad del paciente, datos clínicos y endoscópicos, que permiten predecir su mortalidad. Fueron considerados como pacientes de alto riesgo aquellos con un score de G.B. y de Rockall ≥ 7 puntos y ≥ 5 puntos respectivamente).^{9,10}

La recolección de datos fue realizada por M.F. y A.M.S., médicos de guardia y staff respectivamente de la Unidad de Endoscopia del Hospital de Gastroenterología C. Bonorino Udaondo, los cuales no presentaban ningún conflicto de interés para la realización del presente trabajo.

Las endoscopías fueron realizadas por médicos de guardia y/o staff de nuestra Unidad, utilizándose videogastroskopios Sonoscape HD-500 y Aohua AQL-100.

El uso de TC-325 así como el número de disparos realizados estuvieron a criterio de los endoscopistas tratantes, todos con adecuado entrenamiento previo en la utilización de este nuevo método hemostático. En todos los casos se usó el TC-325 (Hemospray, Cook Medical, Winston-Salen, North Carolina, EE. UU.) con una dosis máxima de hasta 20g por sesión.

El presente estudio fue realizado respetando los requisitos éticos, legales y jurídicos establecidos en las normas bioéticas nacionales (Ley sobre Protección de Derechos

de Sujetos en Investigaciones en Salud CABA) e internacionales (Núrenberg, Helsinki, derechos humanos).

Por las características del estudio no se tomaron consentimientos informados para la evaluación de los datos de las HC, pero todos los pacientes firmaron el consentimiento para la realización de la endoscopia. Solo los médicos participantes del estudio tuvieron acceso a los datos personales de los pacientes, los cuales fueron analizados respetando siempre su confidencialidad.

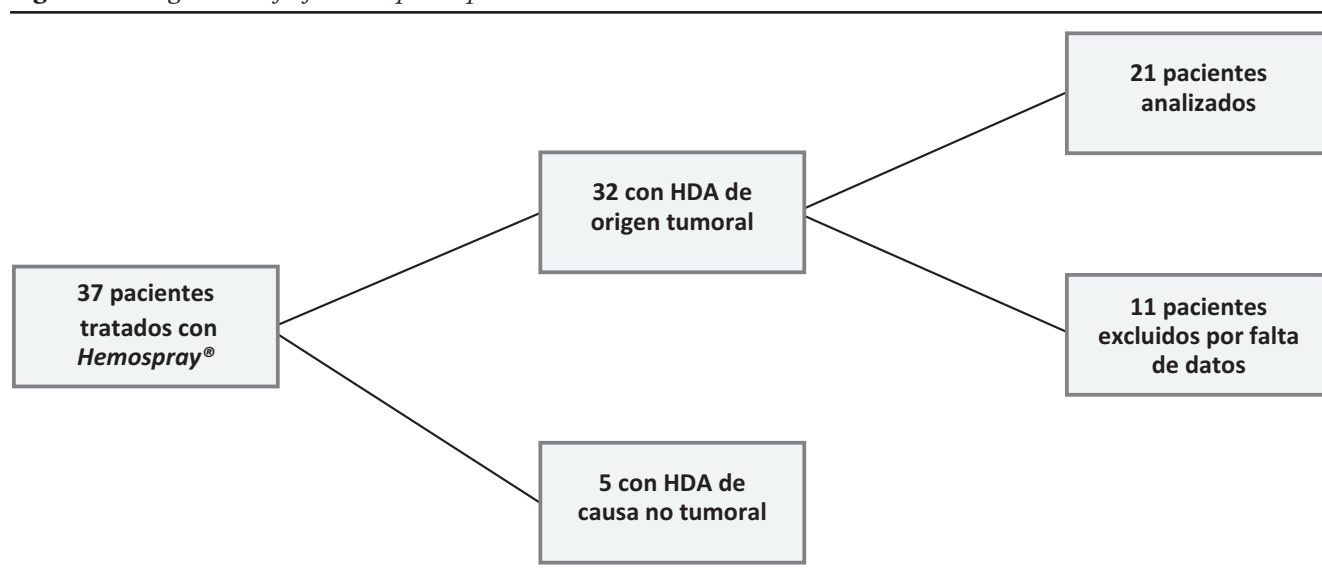
Análisis estadístico

Se utilizó el programa Microsoft Excel como gestor de la base de datos, empleándose el programa Calculate de QxMD para dispositivos móviles, a fin de calcular el puntaje de los *scores* G.B. y Rockall. Las variables categóricas se informaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas se informaron como media +/- desvío estándar (+/- DE) y/o mediana y rango intercuartílico como medida de dispersión, según distribución.

Resultados

El análisis de los registros electrónicos de nuestra unidad entre marzo de 2018 y mayo 2022 reveló un total de 37 pacientes en los que el TC-325 fue utilizado como método hemostático endoscópico durante una hemorragia digestiva alta. Cinco de ellos fueron excluidos por la etiología benigna de su sangrado, mientras que en otros 11 la falta de datos, información y/o seguimiento menor a 72 horas impidió su inclusión. De esta manera, un total de 21 pacientes quedaron seleccionados para nuestro análisis.

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes



Del total de 21 pacientes, el 81% eran hombres y con una edad media de 65 +/- 12,3 años. Asimismo, la mayoría (81%) presentaban una o más comorbilidades asociadas, con un promedio de dos comorbilidades por paciente, siendo las más prevalentes TBQ (47,6%), HTA (33,3%) y diabetes *mellitus* tipo 2 (DBT tipo 2)(23,8%). La frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial sistólica (PAS) promedio al ingreso hospitalario fueron de 91 +/- 12/min y 104 +/- 7mmHg, con un *score* de G.B. y Rockall promedio de 11,8 +/- 1,5 y 7,9 +/- 1,2 puntos respectivamente, por lo que fueron considerados como pacientes de alto riesgo. El síntoma de presentación más frecuente fue melena, en 15 pacientes (70%); hematemesis, solo en otros 2 (9%),

mientras que en los 4 pacientes restantes el sangrado tumoral fue un hallazgo inesperado de endoscopías programadas para estudio de anemia y/o síntomas digestivos. El patrón de sangrado endoscópico fue en babeo hemático en 15/21 pacientes (71%), y en los 6 restantes como grandes coágulos inicialmente adheridos a la superficie tumoral que, al removerse durante la endoscopia, comenzaron también con sangrado activo en napa. La localización tumoral gástrica fue la más frecuente (15/21, 71,4%), y el adenocarcinoma de tipo intestinal fue el tipo histológico más común (15/19, 78,8%). Los datos clínicos y demográficos, localización e histología tumoral son presentados en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Datos clínicos y demográficos. Localización e histología tumoral

Marzo 2018 - Mayo 2022 (N: 21)	
Edad media años (RIC)	65 años (43-90)
Sexo	
Mujer (%)	4/21 (19%)
Hombre (%)	17/21 (81%)
Ubicación del tumor	
Estómago (%)	15/21 (71,4%)
Esófago/ UGE (%)	4/21 (19%)
Duodeno (%)	1/21 (4,8%)
Páncreas (%)	1/21 (4,8%)
Histología	
Adenocarcinoma intestinal	15/19 (78,8%)
Adenocarcinoma poco diferenciado	7/15 (46,7%)
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	6/15 (40%)
Adenocarcinoma bien diferenciado	2/15 (13,3%)
Adenocarcinoma difuso	1/19 (5,3%)
Linfoma	1/19 (5,3%)
TNE	1/19 (5,3%)
Escamoso de páncreas	1/19 (5,3%)
Comorbilidades	
HTA	7/21 (33,3%)
TBQ	10/21 (47,6%)
EPOC	2/21 (9,5%)
DBT 2	4/21 (19%)
Dislipemia	5/21 (23,8%)
IAM	3/21 (14,2%)
Consumo de alcohol	2/21 (9,5%)
Anticoagulado	1/21 (4,8%)
Sin comorbilidades	5/21 (23,8%)

TNE: tumor neuroendocrino, HTA: hipertensión arterial, TBQ: tabaquismo, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DBT: diabetes, IAM: infarto agudo de miocardio.

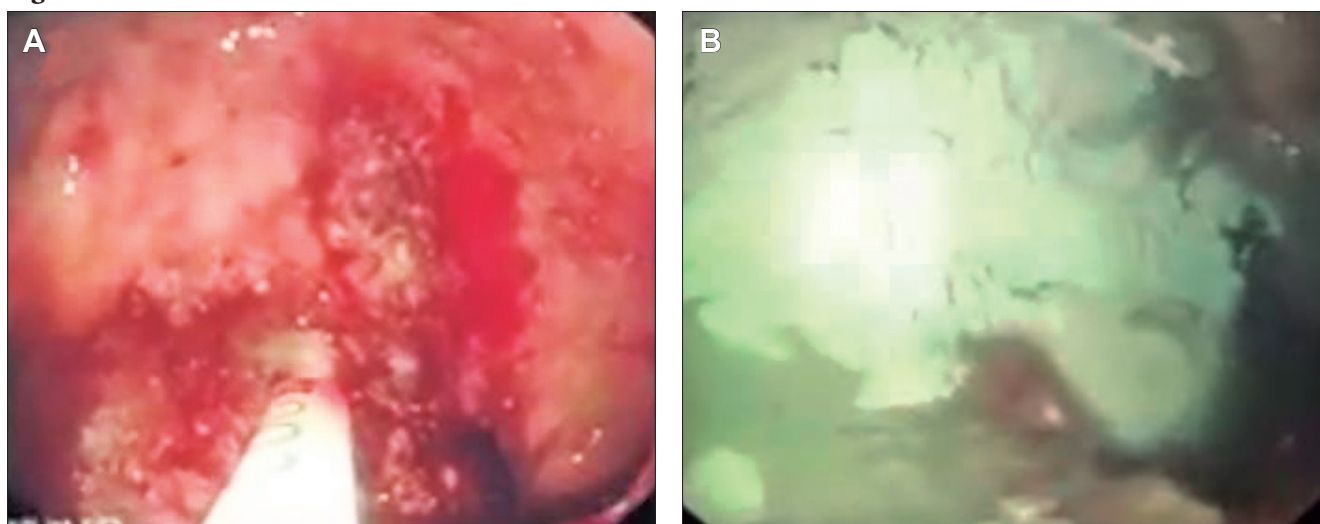
Tabla 2. Datos clínicos y demográficos. Localización e histología tumorales

Paciente	Sexo	Edad	Síntoma de presentación	Ubicación del tumor	Histología	HTO (%)	HB (g/dl)	TA (mmhg)	FC (lat/min)	Transfusiones
1	M	72	Hallazgo en endoscopia	Gástrico	Adenocarcinoma difuso	37	12,2	-	-	0
2	M	50	Hematemesis	Gástrico	Adenocarcinoma poco diferenciado	27	8,4	-	-	2
3	M	73	Melena	Gástrico	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	22	7,2	110/70	75	1
4	M	62	Hallazgo en endoscopia	UGE	Adenocarcinoma poco diferenciado	32	10,2	-	-	-
5	M	67	Hallazgo en endoscopia	Gástrico	Adenocarcinoma bien diferenciado	38	12,2	-	-	-
6	M	70	Melena	Gástrico	-	21	7	100/60	109	-
7	F	84	Melena	Duodeno	Linfoma	23	7,5	90/60	89	1
8	M	65	Melena	Gástrico	Adenocarcinoma poco diferenciado	14	4,3	110/60	101	1
9	M	65	Melena	UGE	TNE	26	8,3	110/80	100	1
10	M	90	Melena	Gástrico	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	20	5,9	110/70	97	3
11	F	74	Hallazgo en endoscopia	UGE	Adenocarcinoma bien diferenciado	40	12,9	-	-	0
12	F	66	Melena	Gástrico	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	24	7,5	100/60	91	0
13	M	79	Melena	Gástrico	Adenocarcinoma poco diferenciado	28	8,9	110/60	70	2
14	M	61	Melena	UGE	Adenocarcinoma poco diferenciado	20	6,4	90/60	102	1
15	M	46	Melena	Gástrico	Adenocarcinoma poco diferenciado	18	5,4	100/70	105	1
16	M	56	Melena	Gástrico	Adenocarcinoma poco diferenciado	33	11,3	110/65	88	0
17	M	67	Melena	Gástrico	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	12	3,9	110/60	70	5
18	M	73	Hematemesis	Gástrico	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	35	11,6	100/60	93	-
19	F	43	Melena	Gástrico	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	23	7,1	110/70	84	1
20	M	59	Melena	Gástrico	-	23	6	100/50	92	-
21	M	46	Melena	Páncreas	Escamoso de páncreas	19	6,6	100/50	102	> 10

El TC-325 fue utilizado como monoterapia en 17 pacientes (81%) y como terapia combinada con inyección de adrenalina 1/10000 en los 4 restantes. La hemostasia inmediata fue lograda en 19 de 21 pacientes (91%) tratados con TC-325 (Figura 1). Los dos pacientes con sangrado persistente tenían un adenocarcinoma gástrico y pancreático con infiltración gástrica, ambos en estadios avanzados, con anemia severa y altos requerimientos transfusionales. La hemorragia persistió pese a nuevos tratamientos con TC-325, por lo que fueron derivados para realizar radioterapia hemostática, ya fuera sola o asociada a quimioterapia. Todos los pacientes con hemostasia inicial exitosa se mantuvieron libres de recurrencia hemorrágica a las 72 horas, y solo uno de ellos falleció durante dicho período por progresión de su enfermedad y sin evidencia de resangrado. Asimismo, solo 4 de 16 enfermos vivos a los 30 días (25%) resangraron en ese lapso (2 pacientes más fallecieron antes del mes, también por progresión de su neoplasia y sin evidencia de recurrencia hemorrágica). Aun así, en 2 de esos 4 enfermos el resangrado fue incluso relativamente tardío, más allá de la semana de aplicación

del TC-325, lo que permitió en ellos, como en el resto, su estabilización y la posterior aplicación de una terapia hemostática definitiva. De esta manera, 3 pacientes fueron operados (gastrectomía total o subtotal), 7 recibieron radioterapia y/o quimioterapia, y en los 8 restantes el tratamiento paliativo fue la elección, dado el estadio avanzado de la neoplasia, el mal estado general y/o la falta de respuesta a tratamientos oncológicos previos. El tratamiento con TC-325 fue muy seguro, sin ninguna complicación inmediata o diferida que pudiera ser atribuida a su uso. No obstante, por tratarse de pacientes con tumores localmente avanzados o neoplasias diseminadas, su pronóstico fue desfavorable, con una mortalidad a 1 y 6 meses del 24% y del 66% respectivamente (este último dato solo disponible en 18 pacientes, dada la pérdida de seguimiento en los 3 restantes). La mayoría de nuestros enfermos fallecieron por progresión neoplásica, estando libres de recurrencia hemorrágica al momento del óbito. Solo 1 de nuestros 21 pacientes falleció a los 30 días como consecuencia directa de un resangrado incontrolable, siendo así la mortalidad por recurrencia hemorrágica de apenas el 4,76% durante dicho período (Tabla 3).

Figura 1.



A) Tumor de cuerpo gástrico con sangrado activo. B) Postratamiento con Tc- 325.

Tabla 3. Resultados pacientes tratados con TC-325

Variable	Resultado n (%)
Hemostasia inmediata	19/21 (91%)
Resangrado a las 72 horas	0/19 (0%)
Resangrado a 30 días	4/16 (25%)
Mortalidad a 30 días Global	5/21 (24%)
Mortalidad a 30 días relacionada con el sangrado	1/21 (4,76%)
Mortalidad a los 6 meses (*)	12/18 (66%)

(*) Tres pacientes excluidos del análisis por falta de datos más allá de los 30 días.

Discusión

La hemorragia digestiva alta secundaria a tumores gastrointestinales representa una situación clínica desafiante. Las técnicas de hemostasia endoscópica convencionales suelen fracasar debido a la naturaleza difusa del sangrado, la angiogénesis patológica del tejido tumoral y su intensa friabilidad exacerbada con su manipulación. El TC-325, dado su fácil administración en superficie extensas y aun en aquellas de difícil accesibilidad, ha sido sugerido en numerosos trabajos como un método

hemostático óptimo para el tratamiento de este tipo de lesiones.^{1-8,11} Nuestro estudio mostró una hemostasia inmediata en el 91% de los pacientes tratados, y del 100% a las 72 horas en aquellos enfermos con hemostasia inicial exitosa y sobrevivientes al final de dicho período. Asimismo, nuestra tasa de resangrado del 25% a los 30 días es comparativamente menor a las tasas de sangrado recurrente del 29% al 86% reportadas con los tratamientos de sostén y/o técnicas endoscópicas convencionales.¹²⁻²⁰ Nuestros resultados favorables se mantuvieron independientemente de la utilización de TC-325 como monoterapia o combinada con otras técnicas endoscópicas, o de la localización del tumor (gástrico, duodenal o de la unión gastroesofágica). La barrera mecánica formada por la cohesión del polvo hemostático al entrar en contacto con la sangre es la probable explicación de la detención del sangrado y de nuestras altas tasas de hemostasia inmediata y precoz. No obstante, el tiempo de residencia del TC-325 aplicado sobre la superficie tumoral es de alrededor de 24 horas,²¹ luego del cual se desprende y es eliminado, perdiendo entonces su efecto hemostático local ya descrito. Por tal motivo, sus efectos más duraderos, en particular nuestra baja tasa de resangrado al mes, son, en cambio, más difíciles de explicar. Es probable que sus efectos secundarios, estimulando la cascada de coagulación y agregación plaquetaria en el sitio de aplicación,²² sean más prolongados y favorezcan una hemostasia más duradera. También es probable que esta detención del sangrado, aunque temporaria, permita estabilizar al enfermo y ponerlo en condiciones para la aplicación de tratamientos hemostáticos más definitivos (radioquimioterapia, embolización y/o cirugía), explicándose así este efecto hemostático más prolongado. Todo es puramente especulativo y nuestro escaso número de pacientes nos impide obtener una conclusión definitiva al respecto.

Nuestros resultados coinciden, en general, con los de numerosos estudios realizados con TC-325 en similar grupo de enfermos.^{1-8,11} Hasta la fecha, el trabajo multicéntrico francés de Hussein y colaboradores² es el más grande, habiendo reunido un total de 105 pacientes con sangrado digestivo tumoral esofagogastroduodenal. Su tasa de hemostasia inmediata del 97,7% y la de resangrado del 27,7% a los 30 días son parecidas a las encontradas en nuestro trabajo. Asimismo, solo existen actualmente dos estudios controlados y aleatorizados que comparan este tratamiento versus el manejo conservador en este grupo de enfermos. Uno de ellos,⁵ un ensayo piloto, controlado y aleatorizado de 20 pacientes, mostró una tasa de hemostasia inmediata del 90% en la cohorte TC-325 versus 40% en el grupo de atención

estándar, lo que sugiere que este nuevo polvo hemostático es una prometedora modalidad terapéutica. El otro estudio, con un total de 59 enfermos incluidos, no pudo, por el contrario, demostrar ninguna diferencia significativa en las tasas de resangrado y/o mortalidad a 30 días entre ambos grupos.⁶ Futuros trabajos comparativos con mayor seguimiento y número de pacientes serán necesarios antes de confirmar estos resultados y recomendar su uso. No obstante, no impresiona que el mejor manejo de estas hemorragias tumorales disminuya su mortalidad. A pesar de la terapéutica, esta última permanece elevada debido a la patología de base (cáncer avanzado), el estadio avanzado de estas neoplasias y su casi inevitable progresión a mediano plazo.^{1-8,11} Esto explica la elevada mortalidad a los 6 meses, del 66% de nuestros pacientes, similar a las reportadas en otros estudios, en los cuales la mayoría de los enfermos habían fallecido al finalizar dicho período.⁵ Finalmente, es de destacar la ausencia de complicaciones asociadas con el uso de TC-325, tanto en nuestro estudio como en el resto de los trabajos previamente citados. Casi ningún efecto adverso mayor ha sido descrito hasta la fecha, convirtiéndolo de esta manera en un tratamiento muy seguro. Recientemente, un caso de endoscopio retenido por el *Hemospray*[®] ha sido descrito en un paciente con un tumor cardíaco con sangrado activo.²² La ubicación de la lesión obligó a realizar la terapéutica con el endoscopio en retroflexión, por lo que la cubierta del instrumental fue también inevitablemente rociada con el polvo hemostático. Esto impidió el retiro del endoscopio al finalizar el tratamiento, requiriendo intubación del paciente y ARM por 48 horas antes de poder retirar el instrumental sin inconvenientes. Nosotros no hemos tenido esta complicación, pero nuestra escasa cantidad de tumores cardíacos nos impide nuevamente extraer mayores conclusiones.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son su carácter retrospectivo y el escaso número de pacientes incluidos. Un sesgo en la recolección de datos es posible, dada la frecuente falta de información en algunas historias clínicas examinadas, con pacientes cuyo seguimiento se perdió y/o no hay indicación de su causa directa de muerte. Es de esperar que la implementación de la historia clínica electrónica, próxima a realizarse en nuestro hospital, mejore en el futuro este inconveniente. No obstante, creemos que nuestro estudio tiene el valor de mostrar las dificultades y los resultados reales de la atención y el tratamiento de estos complejos enfermos en un hospital público de referencia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Finalmente, en el contexto actual de recursos limitados y necesaria asignación racional de

los mismos, una mayor experiencia como así también estudios de costo/efectividad serán necesarios antes de establecer el verdadero rol terapéutico en nuestro medio de este novedoso método hemostático.

Conclusión

Nuestros datos muestran que el TC-325 tiene un prometedor papel potencial como monoterapia de primera línea en el tratamiento endoscópico de las hemorragias digestivas altas de origen maligno. La alta tasa de hemostasia inmediata y precoz, así como su baja frecuencia de resangrado, sugieren su utilidad como puente hacia una terapia hemostática más definitiva. Se requieren más ensayos controlados y aleatorizados para confirmar estos resultados.

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

Propiedad Intelectual. Los autores declaran que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son originales y 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: Federici M, Suárez A M. Rol hemostático del TC-325 en la hemorragia digestiva alta tumoral: experiencia en un centro de tercer nivel. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(3):291-300. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.327>

Referencias

1. Arena M, Masci E, Eusebi LH, Iabichino G., *et al*. Hemospray for the treatment of acute bleeding due to upper gastrointestinal tumours. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49:514-7.
2. Hussein M, Alzoubaidi D, O'Donnell M, De La Serna A, *et al*. Hemostatic powder TC-325 treatment of malignancy-related upper gastrointestinal bleeds: International registry outcomes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021, 36:3027-32.
3. Pittayanon R, Rerknimitr R, Barkun A. Prognostic factors affecting outcomes in patients with malignant GI bleeding treated with a novel endoscopically delivered hemostatic powder. *Gastrointest. Endosc*. 2018;87:994-1002.
4. Meng ZW, Marr KJ, Mohamed R, James PD. Long-Term effectiveness, safety and mortality associated with the use of TC-325 for malignant-related upper gastrointestinal bleeds: A multicenter retrospective study. *Journal of Canadian Association of Gastroenterology*. 2019,2(2):91-7.
5. Chen YI, Wyse J, Lu Y, Martel M, Barkun A. TC-325 hemostatic powder versus current standard of care in managing malignant GI bleeding: a pilot randomized clinical trial. *Gastrointest. Endosc*. 2020;91:321-8.
6. Costa Martins B, Abnader Machado A, Corsato Scomparin R, Andrade Paulo G, Safatle-Ribeiro A, *et al*. TC-325 hemostatic powder in the management of upper gastrointestinal malignant bleeding: a randomized controlled trial. *Endosc Int Open*. 2022;10:E1350-E1357.
7. Pittayano R, Prueksapanich P, Rerknimitr R. The efficacy of Hemospray in patients with upper gastrointestinal bleeding from tumor. *Endoscopy International Open*. 2016;04:E933-E936.
8. Chen YI, Barkun A, Soulellis C, Mayrand S, Ghali P. Use of the endoscopically applied hemostatic powder TC-325 in cancer-related upper GI hemorrhage: preliminary experience. *Gastrointest. Endosc*. 2012;75(6):1278-81.
9. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, *et al*. Comparison of risk score systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicenter prospective study. *BMJ*. 2017;356: i6453.
10. Wang CH-Y, Qin J, Wang J, Sun CH-Y, Cao T, Zhu D-D. Rockall score in predicting outcomes of elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(22):3466-72.
11. Leblanc S, Vienne A, Dhooge M, Coriat R, Chaussade S, Prat F. Early experience with a novel hemostatic powder used to treat upper GI bleeding related to malignancies or after therapeutic interventions. *Gastrointest. Endosc*. 2013;78(1):169-75.
12. Haddara S, Jacques J, Leclaire S, Branche J, *et al*. A novel hemostatic powder for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter study (the "GRAPHE" registry). *Endoscopy*. 2016;48(12): 1084-95.
13. Song IJ, Kim HJ, Lee JA, *et al*. Clinical outcomes of endoscopic hemostasis for bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer. *J Gastric Cancer*. 2017;17:374-83.
14. Loftus EV, Alexander GL, Ahlquist DA, *et al*. Endoscopic treatment of major bleeding from advanced gastroduodenal malignant lesions. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:736-40.
15. Savides TJ, Jensen DM, Cohen J, *et al*. Severe upper gastrointestinal tumor bleeding: endoscopic findings, treatment, and outcome. *Endoscopy*. 1996;28:244-8.

16. Sheibani S, Kim JJ, Chen B, *et al.* Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:144-50.
17. Chang YT, Wang HP, Huang SP, *et al.* Clinical application of argon plasma coagulation in endoscopic hemostasis for non-ulcer non-variceal gastrointestinal bleeding: a pilot study in Taiwan. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:441-3.
18. Martins BC, Wodak S, Gusmon CC, *et al.* Argon plasma coagulation for the endoscopic treatment of gastrointestinal tumor bleeding: a retrospective comparison with a non-treated historical cohort. *United Eur Gastroenterol J.* 2016;4:49-54.
19. Akhtar K, Byrne JP, Bancewicz J, *et al.* Argon beam plasma coagulation in the management of cancers of the esophagus and stomach. *Surg Endosc.* 2000;14:1127-30.
20. Chen YI, Barkun AN. Hemostatic powders in gastrointestinal bleeding: a systematic review. *Gastrointest Endosc Clin North Am.* 2015;25:535-52.
21. Thosani N, Rao B, Ghouri Y, *et al.* Role of argon plasma coagulation in management of bleeding GI tumors: evaluating outcomes and survival. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25(Suppl 1):38-42.
22. Raymond Shi Liang Yii, Kee Huat Chuah, Keat Seong Poh, Peng Choong Lau *et al.* Retained Endoscope: An Unexpected but Serious Complication of Hemospray. *Digestive Diseases and Sciences.* 2022;67:344-7.
23. Karna R, Deliwala S, Ramgopal B, Mohan BP, Kassab L, *et al.* Efficacy of topical hemostatic agents in malignancy-related GI bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2023;97:202-8.
24. Paoluzi OA, Cardamonea C, Aucello A, Neri B, Grasso E, Giannella M, Di Iorio L, *et al.* Efficacy of hemostatic powders as monotherapy or rescue therapy in gastrointestinal bleeding related to neoplastic or non-neoplastic lesions. *Scand J of Gastroenterol.* 2021;56(12):1506-13.

Cuerpos extraños de difícil extracción en pediatría

Carlos Mario Mendez-Nieto¹  · Lucía Casas-Guzik²  · Roberto Cervantes-Bustamante³ 
Flora Elva Zárate-Mondragón³ 

¹ Departamento de Endoscopia, Hospital Angeles, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

² Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Infantil Eva Sámano de López Mateos, Morelia, Michoacán, México.

³ Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):301-308

Recibido: 21/07/2023 / Aceptado: 15/09/2023 / Publicado online: 30/09/2023 / [https://doi.org. 10.52787/agl.v53i3.336](https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.336)

Resumen

La ingesta de cuerpos extraños es una emergencia y uno de los accidentes con mayor morbimortalidad en pediatría. Algunos, por sus características y localización, representan un desafío para la resolución endoscópica, por lo que es importante contar con diversos accesorios y habilidades técnicas. El objetivo de este artículo es presentar una serie de casos de ingesta de cuerpos extraños de difícil extracción que requirieron técnicas no convencionales y que puedan servir de guía para el tratamiento de casos semejantes.

Palabras claves. Cuerpo extraño, laringoscopia, esofagoscopia rígida, endoscopia flexible.

Difficult-to-Extract Foreign Bodies in Pediatric Patients

Summary

The ingestion of foreign bodies is an emergency and one of the accidents with the highest morbidity and mortality in pediatrics. Due to their characteristics and location, some represent a challenge for endoscopic extraction, so it is important to have various accessories and technical skills to achieve extraction. The objective of this article is to present a series of cases of ingestion of difficult-to-extract foreign bodies that required unconventional techniques and that could serve as a guide for the treatment of similar cases.

Keywords. Foreign body, laryngoscopy, rigid esophagoscopy, flexible endoscopy.

Introducción

La ingesta de cuerpos extraños en la población pediátrica continúa siendo una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias y una causa importante de morbimortalidad.¹ El adecuado diagnóstico y tratamiento evitará, en la mayoría de los casos, complicaciones graves y, en muchas ocasiones, se requerirá de habilidad

Correspondencia: Lucía Casas-Guzik
Correo electrónico: dra.luciacasaguzik@gmail.com

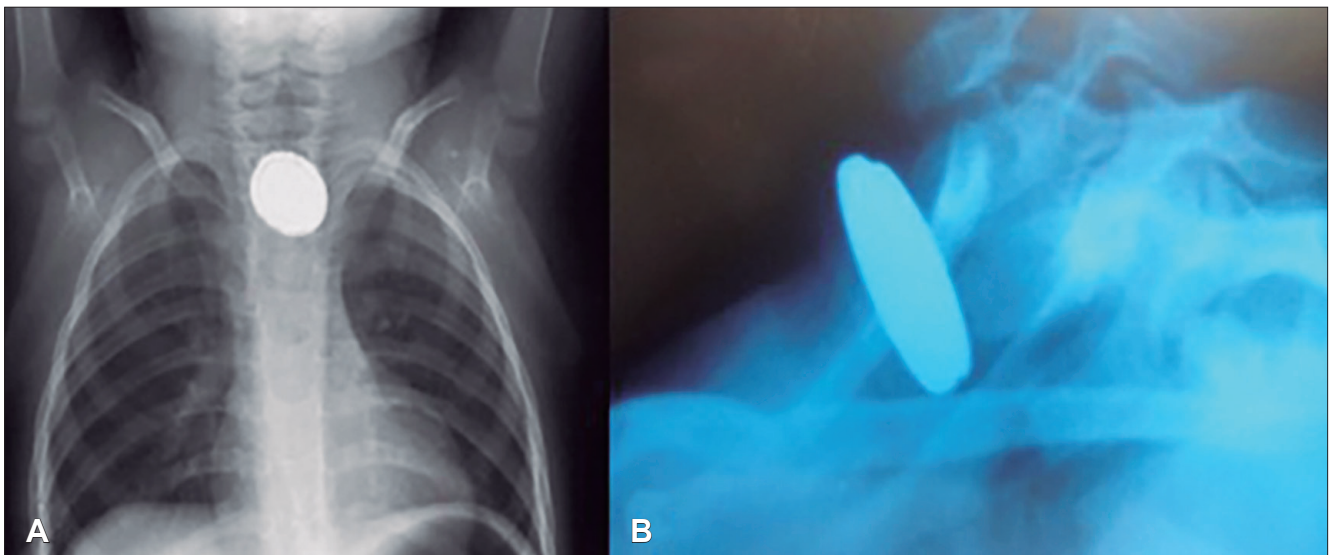
técnica por parte del endoscopista, así como diferentes accesorios para lograr la resolución. El plan terapéutico dependerá de las características del paciente, del objeto ingerido y de su localización en el sistema gastrointestinal.²⁻⁴ Sin embargo, debido a la complejidad de muchos de ellos, en ocasiones, es necesario improvisar durante los procedimientos para lograr su extracción.

El objetivo de este artículo es presentar diferentes métodos para extraer cuerpos extraños en una serie de casos de pacientes en edad pediátrica. Todas las extracciones se realizaron con consentimiento de los padres, bajo sedación o anestesia, y en ningún caso hubo complicaciones inherentes al procedimiento.

Caso 1

Masculino de 2 años de edad, previamente sano, con ingesta de pila de botón de litio de 8 horas de evolución, quien al momento de su ingreso presentaba vómitos, odinofagia y sialorrea. Se solicitó una radiografía anteroposterior y lateral de cuello y tórax, en la cual se evidenció el cuerpo extraño en el tercio superior del esófago (Figura 1). Se intentó la extracción mediante endoscopio flexible con pinza de dientes de ratón, cocodrilo, red y asa, sin éxito, por lo que se decidió efectuar laringoesofagoscopia rígida, utilizando un laringoscopio con hoja recta larga y una pinza de caimán tipo Hartman, lográndose su extracción al primer intento, sin complicaciones (Figura 2).

Figura 1.



Radiografía anteroposterior y lateral de cuello y tórax con evidencia de objeto redondo, radiopaco, con doble contorno (A) y signo del *step off* (B), sugestivo de pila de botón.

Figura 2.

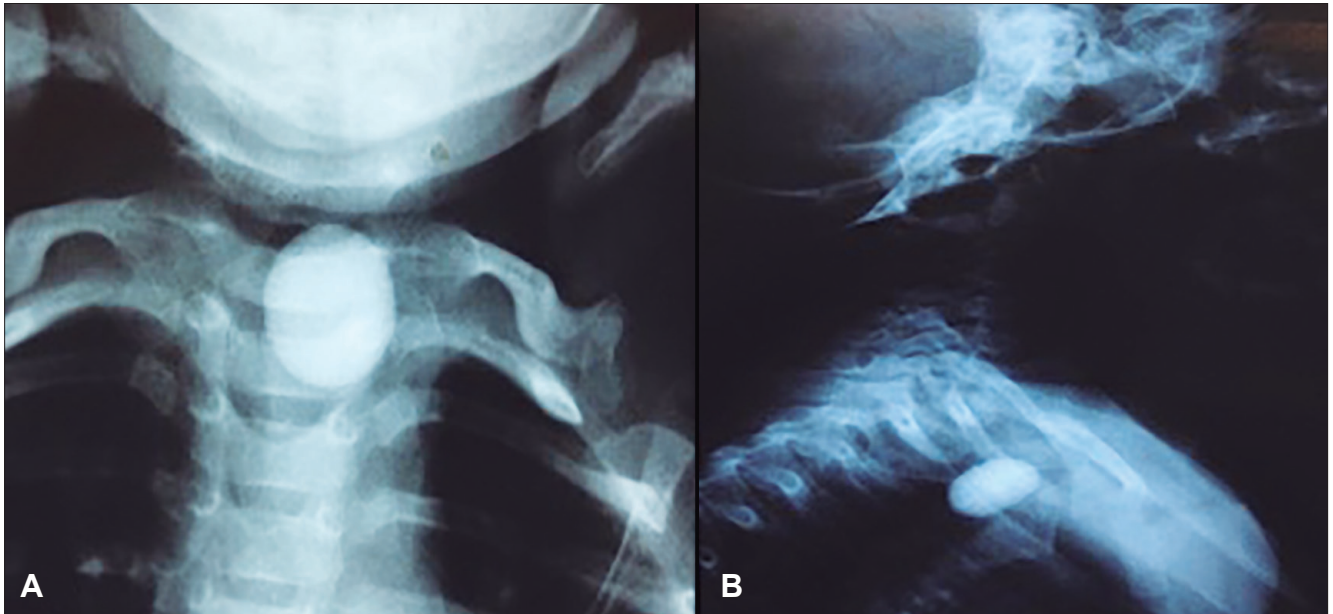


A. Laringoscopio con hoja recta, larga y pinza de caimán tipo Hartman. B. Laringoesofagoscopia rígida con paciente bajo anestesia general. C. Pila de botón, de litio, de 25 mm de diámetro.

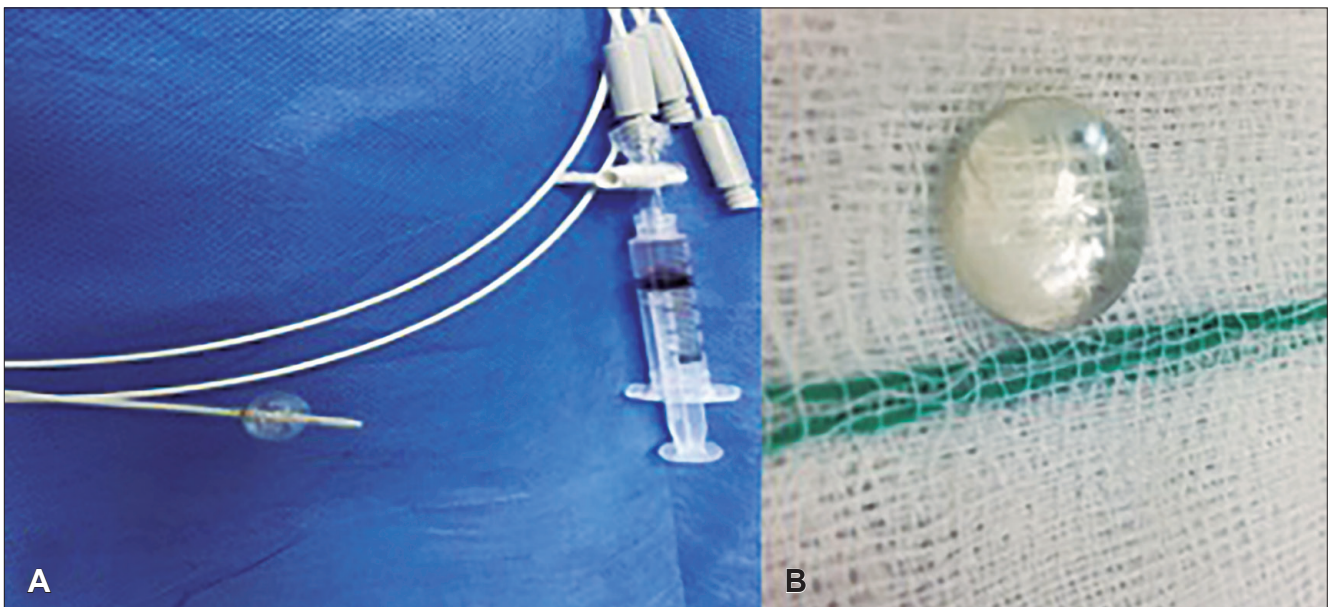
Caso 2

Femenino de 1 año y 10 meses de edad con ingesta de cuerpo extraño de 12 horas de evolución, con presencia de sialorrea y vómitos. Los cuidadores desconocían el objeto extraño que había ingerido. Se solicitaron radiografías simples anteroposterior y lateral de tórax, en las que se evidenció la presencia de un cuerpo extraño ovalado y radiopaco, con sospe-

cha inicial de ser una moneda (Figura 3). Se realizó endoscopia flexible tras la intubación del paciente, encontrándose un objeto ovalado transparente, de vidrio. Se pasó, a través del canal de trabajo, un balón para litos de vía biliar, el cual se insufló distal al cuerpo extraño para extraerlo a la par del endoscopio a través de la orofaringe, bajo anestesia general, sin complicaciones (Figura 4).

Figura 3.

Radiografía anteroposterior (A) y lateral (B) de cuello y tórax con objeto ovalado y radiopaco en tercio superior del esófago.

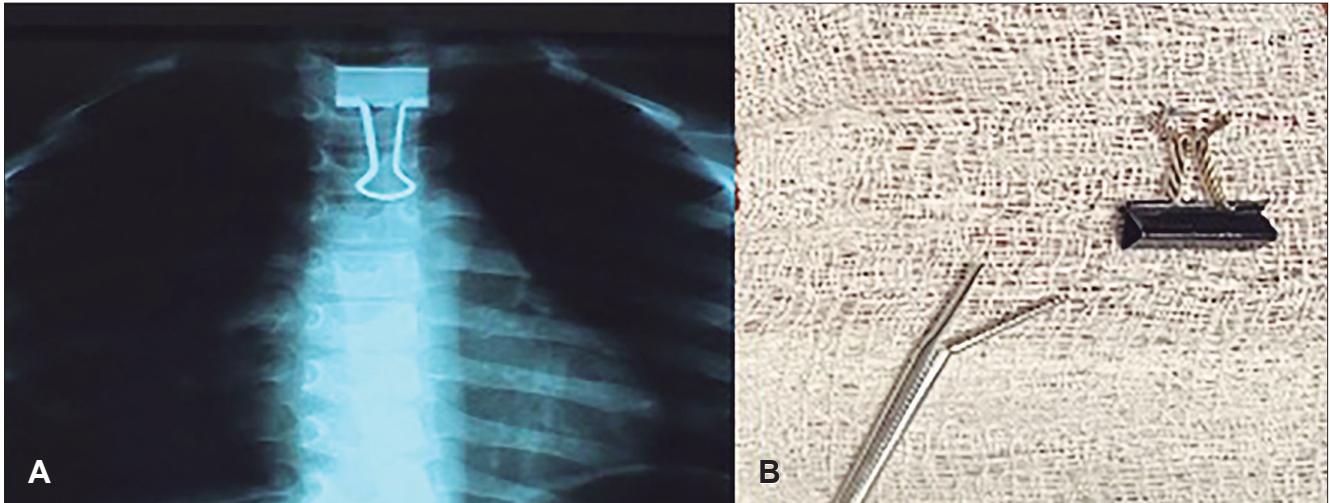
Figura 4.

A. Balón para litos de vía biliar. B. Objeto de vidrio, ovalado, transparente.

Caso 3

Masculino de 8 años de edad, previamente sano, que ingirió un clip metálico de carpeta, tras lo cual presentó vómitos, odinofagia y sialorrea. En la radiografía anteroposterior de cuello y tórax se observó un objeto radiopaco compatible con el clip de carpeta. Se realizó endoscopia

flexible no pudiéndose extraer el objeto con pinza de dientes de ratón, cocodrilo, red ni asa, por lo que se decidió realizar, bajo anestesia general, laringoesofagoscopia rígida con laringoscopio y hoja recta larga, así como pinza de caimán tipo Hartman, lográndose extraerla al primer intento, sin complicaciones (Figura 5).

Figura 5.

A: Clip de carpeta metálico en tercio superior del esófago. B: Extracción del clip de carpeta sin complicaciones.

Caso 4

Masculino de 3 años de edad que ingirió un collar de imanes y acudió de inmediato, asintomático, a valoración por el servicio de urgencias de una institución carente de servicio de gastroenterología y endoscopia. Se solicitaron radiografías simples anteroposterior y lateral de abdomen, en las que se observó el cuerpo extraño en el estómago. Fue enviado a su casa con pautas de alarma y la indicación de verificar si el cuerpo extraño era eliminado con las evacuaciones. Los cuidadores decidieron acudir para una segunda opinión a las 72 horas, cuando se evidenció que el cuerpo extraño continuaba en el mismo lugar. Se decidió realizar endoscopia en ese momento para evitar la progresión de los imanes al intestino y, con ello, complicaciones, y se encontraron los

imanes unidos en forma lineal desde el antro gástrico hasta el bulbo duodenal, en segunda y tercera porción del duodeno. Se realizó la extracción de 20 imanes mediante el uso de pinza de dientes de ratón, cocodrilo, red y asa, quedando el resto inalcanzables en la segunda y la tercera porción del duodeno. El paciente quedó hospitalizado en observación (día 4), con manejo conservador, asintomático. Se solicitó una nueva radiografía simple de abdomen a las 24 horas (día 5), encontrándose los imanes cerrados formando un collar. El paciente continuaba asintomático. Se decidió realizar laparotomía exploratoria, en la cual se evidenciaron tres perforaciones en tercera porción de duodeno y en yeyuno. Se extrajeron exitosamente el resto de los imanes y el paciente se recuperó sin más complicaciones (Figura 6).

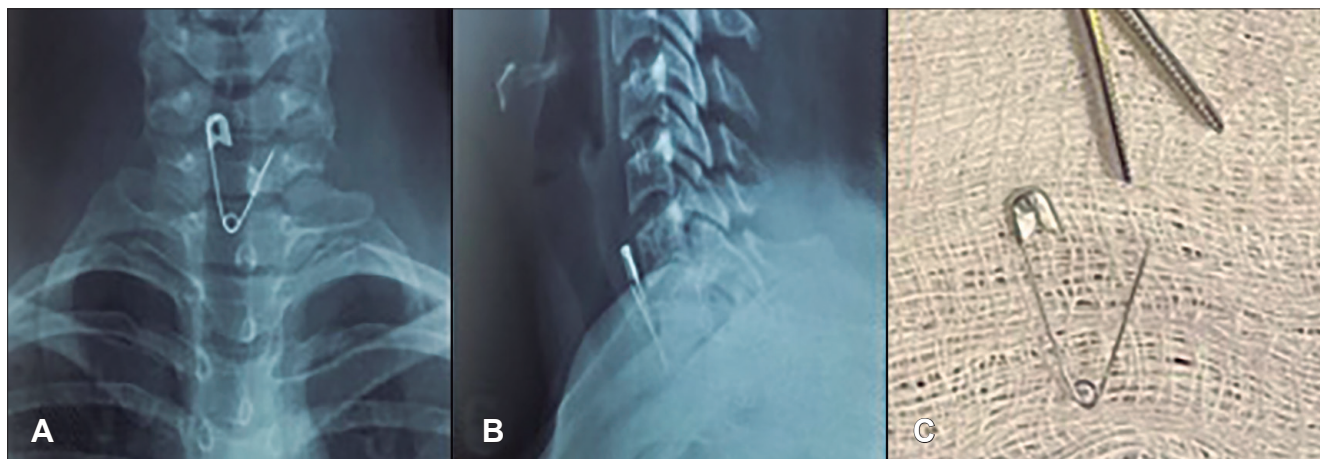
Figura 6.

A. Radiografía simple anteroposterior y lateral de abdomen el día de la ingesta del collar de imanes, los cuales se observan a nivel de estómago. B. Extracción endoscópica de 20 imanes a nivel de antro gástrico y bulbo duodenal. C. Laparotomía exploratoria en la que se observa un imán a través de la pared intestinal.

Caso 5

Femenino de 2 años de edad, conocida sana, quien ingirió un seguro metálico abierto. Acudió al servicio de urgencias, en donde se solicitaron radiografías simples anteroposterior y lateral de cuello y tórax, en las cuales se observó el cuerpo extraño en el tercio superior del

esófago. Se realizó endoscopia flexible, y se encontró el extremo punzocortante impactado en la mucosa, lo que dificultó la extracción. Finalmente, se extrajo mediante laringoesofagoscopia rígida con laringoscopio y hoja recta larga mediante una pinza de caimán tipo Hartman, sin complicaciones (Figura 7).

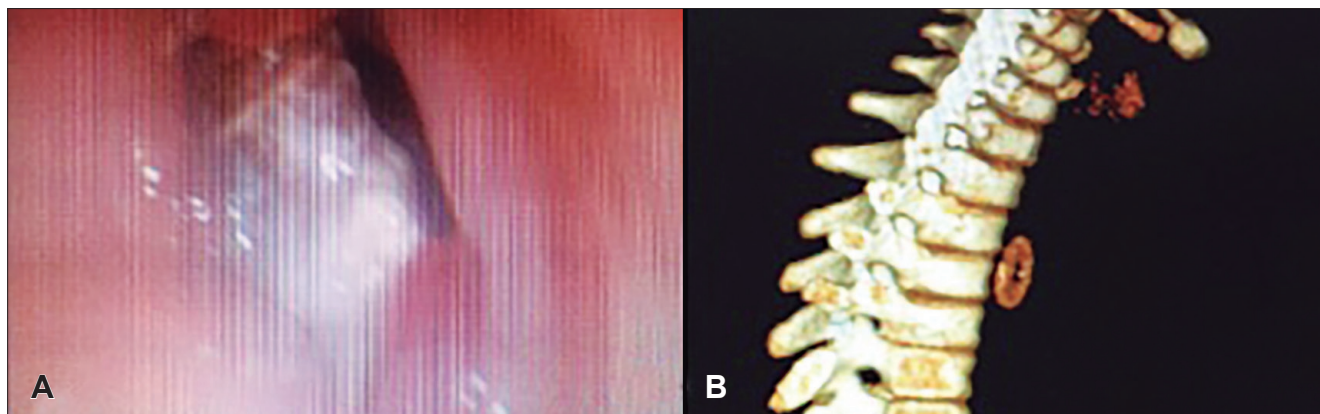
Figura 7.

Radiografía simple anteroposterior (A) y lateral (B) de cuello en la cual se observa un seguro abierto en el tercio superior del esófago. Extracción del seguro con pinza caimán tipo Hartman, sin complicaciones (C).

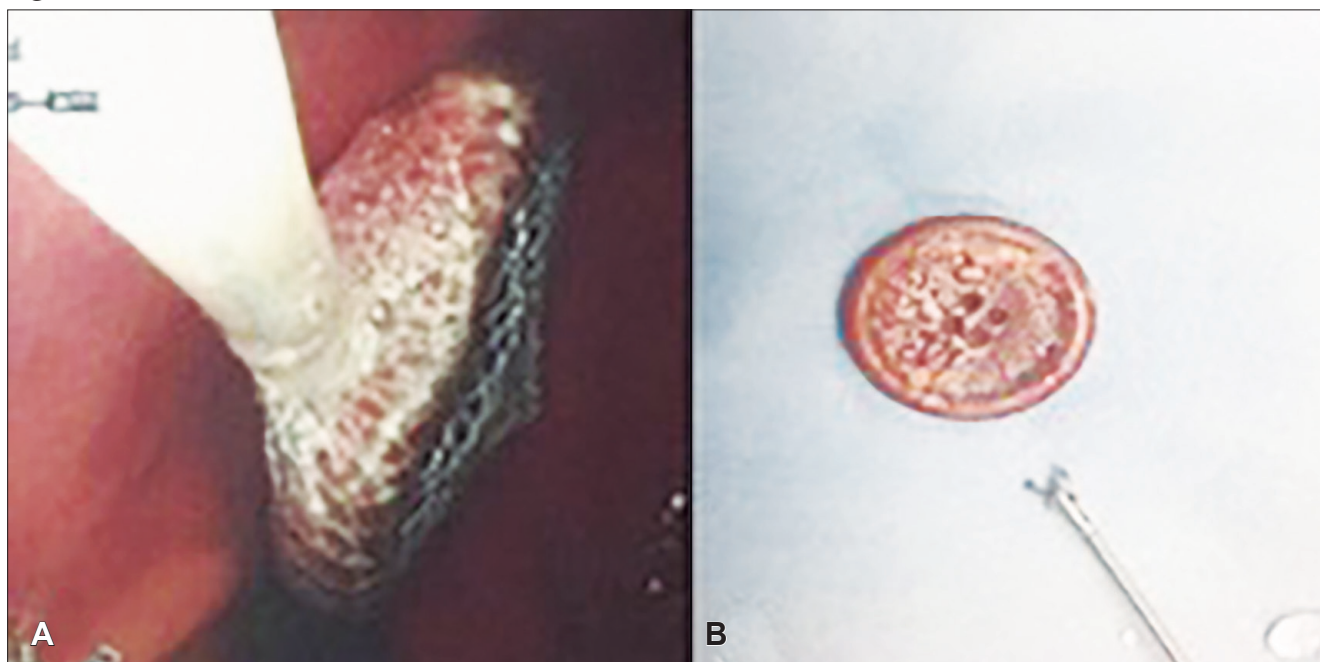
Caso 6

Femenino de 12 años de edad con cuadro clínico de un año de evolución, caracterizado por hiperreactividad bronquial y disfagia progresiva, inicialmente a sólidos y, posteriormente, a líquidos. Fue referida a endoscopia para descartar alteraciones a nivel esofágico, en la cual se visualizó, a nivel del tercio medio esofágico, la mucosa edematosa, ulcerada, con impactación de alimento y un aparente cuerpo extraño que no permitía el paso del endoscopio de 9 mm. Se reinterrogó a la madre, quien refirió que hacía 12 meses había ingerido el botón de un abrigo y acudió a valoración a una institución carente de servicio de gastroenterología y

endoscopia, en la cual, al no observarse el botón en las radiografías, la egresaron sin tratamiento. Se decidió realizar una tomografía computada con reconstrucción de cuello, con la cual se descartaron complicaciones y se evidenció el botón de abrigo en el tercio medio del esófago (Figura 8). Se inició manejo por 72 horas con ayuno, para disminuir la cantidad de alimento impactado, esteroide para desinflamar la mucosa y lograr una extracción más fácil, e inhibidor de bomba de protones como medida de protección gástrica ante el ayuno. Se realizó nuevamente endoscopia, en la cual se movilizó el botón de 30 mm de diámetro al estómago y se extrajo mediante una red (Figura 9).

Figura 8.

A. Tercio medio esofágico con disminución de la luz, edema, impactación de alimento y objeto extraño que no permite el paso del endoscopio de 9 mm. B. Reconstrucción de tomografía computada en la cual se observa un botón en tercio medio esofágico.

Figura 9.

Extracción mediante red (A) de botón de abrigo (B).

Discusión

La ingesta de cuerpos extraños sigue siendo uno de los principales accidentes en la edad pediátrica. Afortunadamente, entre el 80% y el 90% de los objetos continúan su paso a través del tubo digestivo y son evacuados sin complicaciones. Entre un 10% y 20% requieren extracción endoscópica y menos del 1%, extracción quirúrgica.^{1,2}

Todo paciente con sospecha de ingesta de cuerpo extraño debe ser referido a un servicio de urgencias para su valoración primaria y la solicitud de radiografías anteroposterior y lateral de cuello, tórax, abdomen y pelvis, así como tomografía computada en caso de sospecha de complicaciones o si se sospecha la ingesta de un objeto radiolúcido.²

El tiempo idóneo para realizar la extracción endoscópica depende del tipo de objeto ingerido, la edad del paciente (debido a las diferencias anatómicas del paciente adulto y del pediátrico) y si se acompaña o no de síntomas. Se denomina emergencia cuando debe extraerse en menos de 2 horas, urgencia en menos de 24 horas y no urgente o electivo en menos de 72 horas.^{3,4} Las pilas de botón en esófago son una emergencia en cualquier edad debido a que pueden erosionar la mucosa, por mecanismos químicos, eléctricos y por presión, en tan solo 30 minutos y causar complicaciones graves como perforación esofágica, fístula aortoesofágica o esófagotraqueal.^{3,4} Cuando se encuentran en el estómago o el intestino, son una urgencia si el paciente es adulto. En el caso de un

paciente pediátrico, la extracción será urgente si no tiene síntomas, es menor de 5 años de edad y la pila es mayor o igual a 20 mm de diámetro, y emergente si tiene síntomas. Por otro lado, los imanes múltiples en cualquier parte del aparato gastrointestinal son una urgencia, independientemente de la edad. En caso de ingesta de un imán único (confirmado por radiografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis anteroposterior y lateral) en un paciente pediátrico, se requerirá una extracción de emergencia si se acompaña de síntomas. Los punzocortantes en el esófago son una emergencia, mientras que en el estómago o el intestino son urgentes en la población adulta. En la población pediátrica, se considera emergencia si ocasiona síntomas, y urgencia si no es así, independientemente del sitio del aparato gastrointestinal donde se encuentre. Los objetos romos menores de 2 - 2,5 cm de diámetro en el esófago serán urgentes, mientras que en el estómago o el intestino serán no urgentes en la población adulta. En la población pediátrica, sin importar en dónde se encuentre, la extracción será emergente si ocasiona síntomas y urgente si no es así. En cuanto a los objetos romos mayores de 5-6 cm, siempre serán urgentes, tanto en adultos como en pacientes pediátricos. Por último, en caso de impactación alimentaria, la extracción será urgente a menos que se acompañe de síntomas o una obstrucción completa, en cuyo caso, será emergente, sin importar la edad del paciente.^{3,4}

La primera opción de manejo para extraer un cuer-

po extraño en la vía digestiva superior es la endoscopia flexible; sin embargo, en ocasiones, el cuerpo extraño se encuentra impactado en la mucosa y no es posible su extracción con pinzas. En estos casos, puede realizarse esofagoscopia rígida con visión directa y uso de pinzas especiales con mayor fuerza en la mordida, con lo cual, en la mayoría de los casos, se logra de manera efectiva la extracción, con una seguridad semejante a la endoscopia flexible.^{2,5,6} En el paciente del caso 1, al no lograrse la extracción de manera exitosa mediante endoscopia flexible, optamos por efectuar laringoesofagoscopia rígida con visión directa, utilizando un laringoscopio con hoja recta de tamaño mayor al que le correspondería para la edad, y con pinzas de caimán tipo Hartman. La extracción mediante laringoesofagoscopia rígida directa solo deberá efectuarse por personal médico capacitado en caso de enfrentarse a un cuerpo extraño impactado en el tercio superior esofágico a nivel del músculo cricofaríngeo.^{5,6} En el paciente del caso clínico 3, con una extracción semejante, se obtuvieron también buenos resultados, como en referencias de procedimientos similares.^{5,6} En cuanto a los objetos punzocortantes localizados en esófago (seguros abiertos, agujas, huesos de pollo, picadientes), deben extraerse lo más pronto posible, idealmente en menos de 2 horas posterior a la ingesta, para disminuir el riesgo de perforación. La extracción utilizando el tambor de una ligadura de várices esofágicas para evitar mayor daño a la mucosa o mediante laringoscopia rígida con visión directa son opciones en caso de que se encuentren impactados a nivel del músculo cricofaríngeo,^{2,7} tal como se realizó en el paciente del caso 5, a quien se logró extraerle con éxito un seguro abierto impactado en la mucosa esofágica proximal.

Para la extracción de objetos contundentes (monedas), anteriormente solían extraerse con sondas urinarias o bujías esofágicas por fluoroscopia;^{8,9} sin embargo, debido a que no se realiza bajo visualización directa y tampoco hay forma de revisar si hubo alguna lesión remanente, conllevan un mayor riesgo de complicaciones graves, por lo que no son estrategias recomendadas actualmente. Existen reportes de extracciones de cuerpos extraños en esófago con catéteres de doble balón, con buenos resultados.¹⁰ En la paciente del caso 2, se realizó la extracción con un balón para litos de vía biliar, de forma efectiva y segura.

La ingesta de imanes, como en el paciente del caso 4, es una urgencia, y estos deben ser extraídos lo más pronto posible para lograr que aún estén al alcance del endoscopio flexible. En caso de que se encuentren inalcanzables mediante esta técnica, se puede intentar la extracción mediante enteroscopia, o bien optar por un manejo conservador, con extrema vigilancia del paciente y valoración por cirugía pediátrica² ante el riesgo de complicaciones

graves como necrosis, fístulas, perforaciones, peritonitis, obstrucción y vólvulos.^{11,12}

El retraso en el diagnóstico y tratamiento, como sucedió en el paciente del caso 4, aumenta la morbilidad e incluso la mortalidad. En este caso, el diagnóstico fue oportuno en el primer día de la ingesta. Sin embargo, por desconocimiento de las posibles complicaciones, se retrasó la extracción hasta el tercer día de la ingesta, haciendo imposible la extracción de todos los imanes y propiciando perforaciones intestinales y la necesidad de procedimiento quirúrgico.

Finalmente, ante la sospecha de un cuerpo extraño radiolúcido, se pueden buscar signos indirectos de compresión en las radiografías anteroposterior y lateral o solicitarse una tomografía computada.² En la paciente del caso 6, el diagnóstico se retrasó 12 meses ya que, al no verse el objeto en las radiografías, no se indicó la extracción endoscópica. Afortunadamente, este caso clínico atípico se resolvió de forma satisfactoria, sin complicaciones graves.

Conclusión

El diagnóstico oportuno y la habilidad endoscópica representan la base de un buen tratamiento y de la disminución de complicaciones. Asimismo, es necesario contar con todo el material disponible para lograr resolver cualquier eventualidad y que el personal médico de urgencias, pediatras, gastroenterólogos y endoscopistas estén actualizados en las guías endoscópicas de extracción de cuerpo extraño para brindar atención de forma oportuna y, con ello, disminuir la morbilidad.

Consentimiento para la publicación. *Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.*

Propiedad Intelectual. *Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y 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: Mendez-Nieto C M, Casas-Guzik L, Cervantes-Bustamante R y col. Cuerpos extraños de difícil extracción en pediatría. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(3):301-308. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.336>

Referencias

- Gatto A, Capossela L, Ferretti S, Orlandi M, Pansini V, Curatola A, *et al*. Foreign Body Ingestion in children: Epidemiological, Clinical Features and Outcome in a Third Level Emergency Department. *Children (Basel)*. 2021;8(12):1182. DOI: [10.3390/children8121182](https://doi.org/10.3390/children8121182)
- Thomson M, Tringali A, Dumonceau J, Tavares M, Tabbers M, *et al*. Pediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):133-53. DOI: [10.1097/MPG.0000000000001408](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001408)
- Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, Häfner M, Hartmann D, *et al*. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48:489-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-100456>
- Kramer RE, Lerner DG, Lin T, Manfredi M, Shah M, Stephen TC, *et al*. Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(4):562-74. DOI: [10.1097/MPG.0000000000000729](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000729)
- Ominato H, Kumai T, Harabuchi Y. Removal of Coin Cell Lithium Battery Lodged in the Pediatric Pharyngoesophageal Junction by Rigid Esophagoscopy; a Case Report. *Arch Acad Emerg Med*. 2022;10(1):e4. DOI: [10.22037/aaem.v10i1.1430](https://doi.org/10.22037/aaem.v10i1.1430)
- Yang W, Miland D, Wolter NE, Propst EJ, Chan Y. Systematic review of rigid and flexible esophagoscopy for pediatric esophageal foreign bodies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;139:110397. DOI: [10.1016/j.ijporl.2020.110397](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110397)
- Mitra A, Bajpai M. Impacted Sharp Oesophageal Foreign Bodies-A Novel Technique of Removal with the Paediatric Bronchoscope. *J Trop Pediatr*. 2016;62(2):161-4. DOI: [10.1093/tropej/fmv075](https://doi.org/10.1093/tropej/fmv075)
- Campbell JB, Quattromani FL, Foley LC. Foley catheter removal of blunt esophageal foreign bodies. Experience with 100 consecutive children. *Pediatr Radiol*. 1983;13:116-8. DOI: [10.1007/BF01624392](https://doi.org/10.1007/BF01624392)
- Bonadio WA, Jona JZ, Glicklich M, Cohen R. Esophageal bougienage technique for coin ingestion in children. *J Pediatr Surg*. 1988;23(10):917-8. DOI: [10.1016/s0022-3468\(88\)80384-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(88)80384-1)
- You P, Katsiris S, Julie E, Strychowsky J. Double Fogarty balloon catheter technique for difficult to retrieve esophageal foreign bodies. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;47(72):1-4. DOI: [10.1186/s40463-018-0318-3](https://doi.org/10.1186/s40463-018-0318-3)
- Cho J, Sung K, Lee D. Magnetic foreign body ingestion in pediatric patients: report of three cases. *BMC Surg*. 2017;17:73. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0269-z>
- Altokhais T. Magnet Ingestion in Children Management Guidelines and Prevention. *Front. Pediatr*. 2021;9:727988. DOI: [10.3389/fped.2021.727988](https://doi.org/10.3389/fped.2021.727988)

Pseudo-obstrucción intestinal crónica asociada a displasia neuronal intestinal tipo A

Josué Vázquez Arizmendi  · Ulises Palacios Morejón  · Brenda Martínez Luna  · Carlos Domínguez Álvarez  · Orlando Zamora Santana  · Daniela Ariza Acuña 

Hospital Hermanos Ameijeiras, Cuba.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):309-313

Recibido: 05/04/2023 / Aceptado: 11/09/2023 / Publicado online: 30/09/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.317>

Resumen

Introducción. La pseudo-obstrucción intestinal crónica es una entidad clínica de múltiples causas. Entre ellas se encuentra la displasia neuronal intestinal, una enfermedad poco frecuente que presenta dos subtipos: A y B. **Objetivo.** Presentar el caso clínico de una paciente con diagnóstico de gastroparesia idiopática asociada a displasia neuronal intestinal tipo A. **Caso clínico.** Paciente femenina de 30 años, con diagnóstico de gastroparesia idiopática de larga evolución, múltiples ingresos hospitalarios y pérdida de peso significativa. Evolucionó con un síndrome de pinzamiento aorto-mesentérico que fue tratado quirúrgicamente, con lo que tuvo una mejoría temporal de los síntomas. Al recurrir los síntomas, se realizó una yeyunostomía para alimenta-

ción. En esta intervención quirúrgica se tomaron biopsias de estómago y de yeyuno, llegando al diagnóstico de displasia neuronal intestinal tipo A. **Conclusión.** Ante la presencia de síntomas de pseudo-obstrucción intestinal o diagnóstico de gastroparesia idiopática, es necesario considerar el compromiso del plexo nervioso gastrointestinal. La obtención de una muestra adecuada de tejido y su evaluación con técnicas apropiadas son primordiales para diagnosticar la etiología neurogénica de la entidad.

Palabras claves. Pseudo-obstrucción, síndrome de pinzamiento aorto-mesentérico, síndrome de Wilkie, displasia neuronal intestinal, hipoganglionosis.

Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction Associated with Type A Intestinal Neuronal Dysplasia

Summary

Introduction. Chronic intestinal pseudo-obstruction is a clinical entity with multiple causes. One of them is intestinal neuronal dysplasia, a rare disease with two subtypes: A and B. **Objective.** To present a clinical case of a patient diagnosed with idiopathic gastroparesis associated with type A intestinal neuronal dysplasia. **Clinical case.** A 30-year-old female patient with a diagnosis of idiopathic gastroparesis of a long evolution, with multiple hospitalizations and sig-

Correspondencia: Josué Vázquez Arizmendi
Correo electrónico: dr.josueva@gmail.com

nificant weight loss. She developed a aorto-mesenteric compass syndrome that was treated surgically with partial and temporary improvement. A jejunostomy was performed for feeding when symptoms recurred. During this surgical procedure, gastric and jejunal biopsies were performed and a diagnosis of intestinal neuronal dysplasia type A was made.

Conclusion. *In the presence of symptoms of intestinal pseudo-obstruction or a diagnosis of idiopathic gastroparesis, it is necessary to consider the involvement of the gastrointestinal plexus. Obtaining an adequate tissue sample and evaluating it with appropriate techniques is of paramount importance to diagnosing the neurogenic etiology of the entity.*

Keywords. *Pseudo-obstruction, aorto-mesenteric compass syndrome, Wilkie syndrome, intestinal neuronal dysplasia, hypoganglionosis.*

Abreviaturas

POIC: Pseudo-obstrucción intestinal crónica.

DNI: Displasia neural intestinal.

Introducción

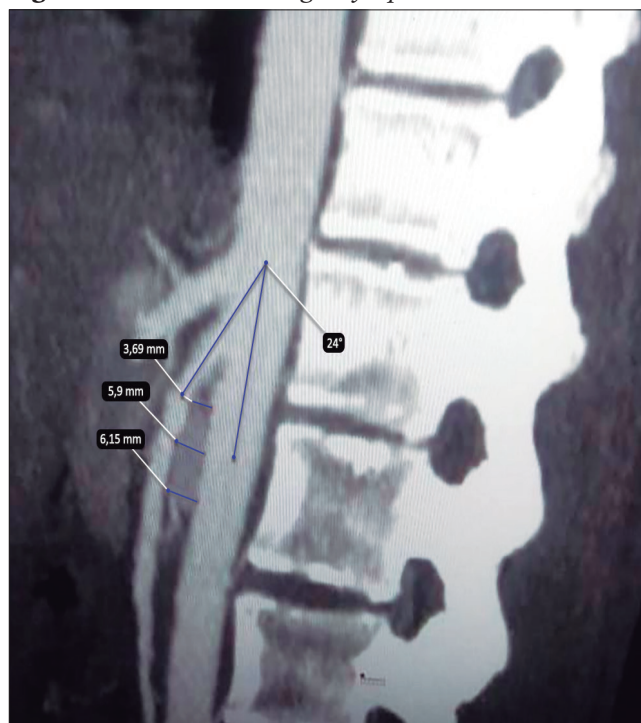
La pseudo-obstrucción intestinal crónica (POIC) es una enfermedad inusual caracterizada por una alteración de la motilidad intestinal, que predomina en las primeras etapas de la vida.^{1,2,5} Su fisiopatología puede ser neuropática, miopática o mensesquimomatosa (por lesión de las células de Cajal).¹ La neuropatía gastrointestinal puede ser de causa inflamatoria, en la que se produce un daño de las células ganglionares entéricas por una respuesta inmunológica; o neurodegenerativa, en la que existen cambios morfológicos de la arquitectura celular y agotamiento axonal.¹ La displasia neural intestinal (DNI) es una entidad clínica infrecuente y poco conocida. Su diagnóstico, tanto clínico como histológico, es complejo.^{2,3} Se pueden diferenciar dos subtipos: A y B. El primero es infrecuente, representando entre el 5% y el 15% de los casos de displasia. Histológicamente se caracteriza por presentar una innervación simpática aplásica o hipoplásica, inflamación de la mucosa y ausencia de ganglios. El paciente puede presentar heces con sangre, diarrea y obstrucción intestinal.³ La DNI tipo B representa aproximadamente el 95% de los casos de displasia y se caracteriza histológicamente por hiperplasia del plexo submucoso parasimpático con presencia de ganglios ectópicos. Se presenta clínicamente con estreñimiento y megacolon.^{2,3} El diagnóstico definitivo de la DNI es histológico, apoyado por estudios complementarios.^{1,2,3,4}

El siguiente caso clínico tiene como objetivo presentar una paciente con diagnóstico de gastroparesia idiopática asociada a DNI tipo A, que en el transcurso de la enfermedad presentó episodios de pseudo-obstrucción intestinal, por lo que fue intervenida quirúrgicamente.

Caso clínico

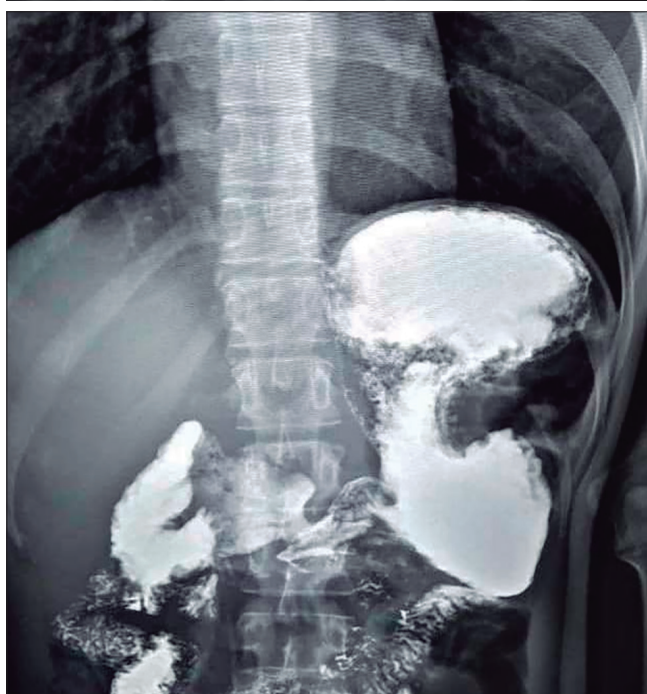
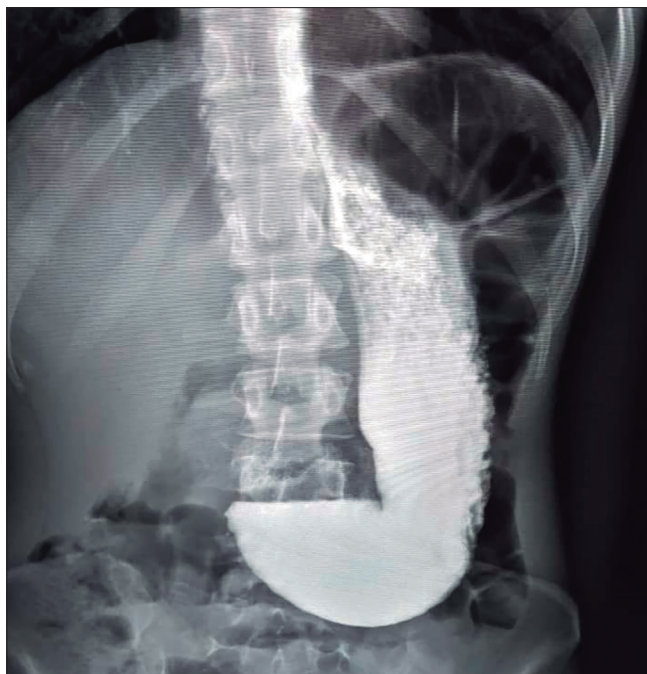
Paciente femenina de 30 años que había comenzado 16 años atrás con episodios recurrentes de náuseas y vómitos posprandiales que ocasionaron múltiples ingresos hospitalarios. En el año 2014 se realizó el diagnóstico de gastroparesia idiopática y desnutrición tipo marasmo. En el año 2021 perdió 12 kg aproximadamente en el transcurso de seis meses. En base a los hallazgos de un ultrasonido Doppler y una tomografía computada con contraste (Figura 1), se diagnosticó síndrome de pinzamiento aorto-mesentérico (síndrome de Wilkie). Se decidió realizar tratamiento quirúrgico con sección del ligamento de Treitz y duodenoyeyunostomía en Y de Roux, evolucionando sin complicaciones.

Figura 1. Reducción de ángulo y espacio aorto-mesentéricos



Al año siguiente reaparecieron los episodios eméticos y progresó el deterioro nutricional. Se realizó un nuevo estudio contrastado del tracto digestivo superior y una endoscopia digestiva alta. En estos estudios se observó un pobre vaciamiento del estómago y del duodeno en su segunda porción, a pesar de que la duodeno-yeyunostomía realizada previamente permanecía permeable (Figura 2).

Figura 2. Tránsito intestinal: vaciamiento lento del estómago. Ligeramente dilatación de la primera y segunda porción del duodeno. Reflujo duodeno gástrico. Comunicación quirúrgica duodeno-yeyunal



Se decidió realizar una yeyunostomía para alimentación. En dicha intervención quirúrgica se tomaron biopsias de las paredes gástrica y yeyunal. El informe histológico fue compatible con DNI tipo A. Mediante técnicas inmunohistoquímicas se encontró: CD117 no evaluable; proteína ácida glial fibrilar (GFAP), enolasa neuroespecífica (NSE) y neurofilamento (NF) positivos (Figuras 3 y 4).

Figura 3. Corte histológico de mucosa yeyunal teñido con hematoxilina y eosina. Obsérvese la hipertrofia de la capa muscular propia (estrella negra) y la alteración del plexo mientérico (flecha)

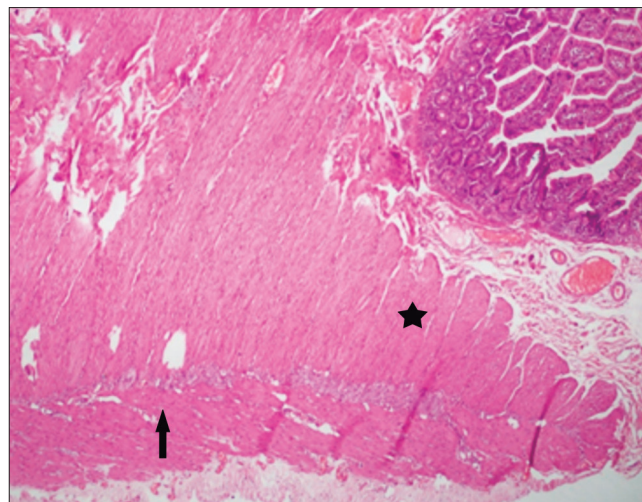
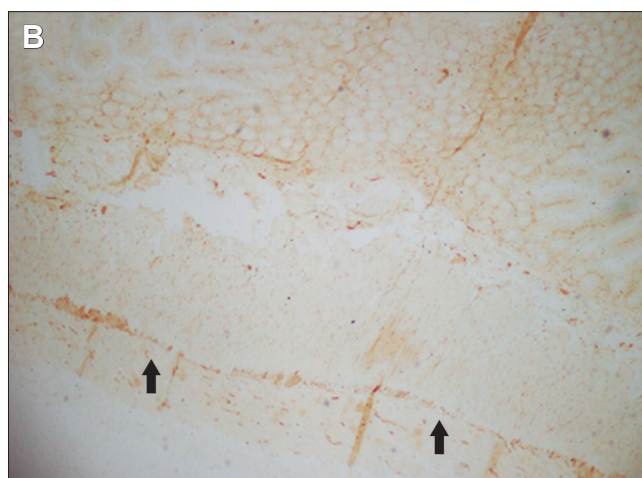
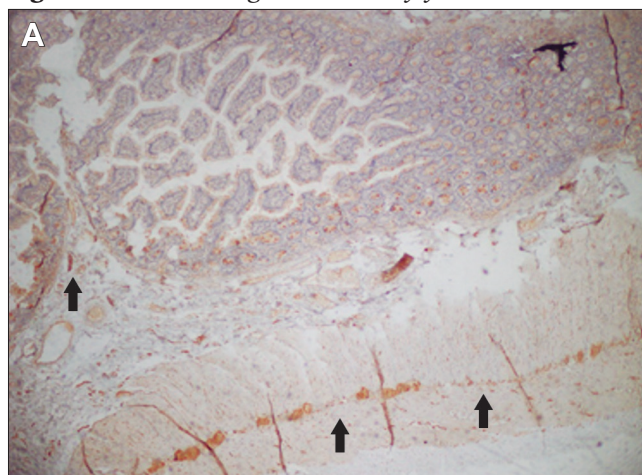


Figura 4. Corte histológico de mucosa yeyunal



A: Inmunohistoquímica con GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein, por sus siglas en inglés). B: Inmunohistoquímica con NSE (neuron specific enolase, por sus siglas en inglés). Llama la atención la hipoplasia de los plexos submucoso y mientérico (flechas negras)

Luego de iniciar la alimentación por yeyunostomía la paciente evolucionó con distensión abdominal y meteorismo durante las dos primeras semanas, síntomas que progresivamente desaparecieron. Seis meses más tarde se comenzó con alimentación vía oral fraccionada con buena tolerancia.

Discusión

La POIC es una enfermedad infrecuente y de etiología diversa. Los pacientes pueden presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento y diarrea. En ocasiones el cuadro clínico simula una oclusión intestinal mecánica.¹ La DNI es una etiología infrecuente de POIC que afecta el sistema entérico-ganglionar. Si bien existen diferencias clínicas e histológicas entre los dos subtipos (A y B), no existe consenso para su diagnóstico.^{2,3,4,5} En ocasiones se confunde la DNI tipo B con la enfermedad de Hirschsprung a pesar de que, histológicamente, ambas enfermedades tienen características que las distinguen entre sí.^{2,3,4,5,9,10} La búsqueda de la proteína SOX 2 en sangre periférica es prometedora como un método no invasivo para el diagnóstico de la DNI.¹⁰ El tratamiento se basa en reducir los síntomas y corregir las complicaciones. Se pueden indicar procinéticos, protectores de la mucosa gástrica, antibióticos, apoyo nutricional y psicológico. El trasplante intestinal es controvertido.^{1,2,3,4,5}

La pérdida de peso significativa presentada por la paciente puede explicar el desarrollo del síndrome de pinzamiento aorto-mesentérico que se resolvió mediante la liberación del ángulo de Treitz y la derivación digestiva.^{1,6,7,8}

Conclusión

En presencia de síntomas de pseudo-obstrucción intestinal o de gastroparesia idiopática es necesario considerar el compromiso del plexo nervioso intestinal. La obtención de una muestra adecuada de tejido y su evaluación con técnicas apropiadas son primordiales para diagnosticar la etiología neurogénica de la entidad. La DNI se sospecha con poca frecuencia debido a su baja prevalencia, a la escasa información disponible y a las dificultades para realizar el diagnóstico. Es necesario conocer más sobre esta enfermedad y tenerla en cuenta como diagnóstico diferencial para poder realizar su confirmación histopatológica y ofrecer opciones terapéuticas que beneficien a estos pacientes.

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: Vázquez Arizmendi J, Palacios Morejón U, Martínez Luna B y col. Pseudo-obstrucción intestinal crónica asociada a displasia neuronal intestinal tipo A. Acta Gastroenterol Latinoam. 2023;53(3):309-313. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.317>

Referencias

- Egal A, Jouët P, Lamarque D. Pseudo-obstruction intestinale chronique de l'adulte. *Rev Med Internet*. 2018;39(10):792-799. DOI: [10.1016/j.revmed.2018.03.010](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.03.010)
- Rajalakshmi, T., Makhija, P., Babu, M.K. *et al*. Intestinal neuronal dysplasia type A. *Indian J Pediatr*. 2003;70,839-841. <https://doi.org/10.1007/BF02723812>
- Terra SA, Gonçalves AC, Lourenção PLTA, Rodrigues MAM. Challenges in the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia type B: A look beyond the number of ganglion cells. *World J Gastroenterol*. 2021;27(44):7649-7660. DOI: [10.3748/wjg.v27.i44.7649](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i44.7649)
- Terra SA, de Arruda Lourenção PL, G Silva M, A Miot H, Rodrigues MAM. A critical appraisal of the morphological criteria for diagnosing intestinal neuronal dysplasia type B. *Mod Pathol*. 2017;30(7):978-985. DOI: [10.1038/modpathol.2017.4](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.4)
- Cendón G, López M, Jimenez M, Alonso L, Asencio De A. Displasia neuronal intestinal asociada a otras malformaciones congénitas. *Cir. Pediatr*. 2007;20(3). <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-056264>
- Salas S, E. Jiménez T, JP. Manejo del Síndrome de Arteria Mesentérica Superior, Current Treatment of Superior Artery Mesenteric Syndrome. *ciencia y salud [internet]*. 2021;4(6) <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v4i6.227>

7. Galiano-Gil J, Hernández-Ortíz Y, Oharriz-Gallo Á, Hernández-Gil R. Síndrome de Wilkie. *Revista Cubana de Cirugía*. 2022;61(1). <http://www.revcirugia.sld.cu/index.php/cir/article/view/1112>
8. García-Frade-Ruiz LF, Mundo-Gallardo LF, Solís-Ayala E. Síndrome de Wilkie. *Med. interna Méx.* 2017;33(2):254-258.
9. Boschini Paéz M, Vargas Hernández MP, Miranda Solís L. Enfermedad de Hirschsprung: actualización en diagnóstico y tratamiento. *Rev.méd.sinerg.*2020;5(7):e406.
10. Liu YR, Ba F, Cheng LJ, Li X, Zhang SW, Zhang SC. Efficacy of Sox10 Promoter Methylation in the Diagnosis of Intestinal Neuronal Dysplasia From the Peripheral Blood. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(12):e00093. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000093. PMID: 31789936; PMCID: PMC6970557.

Videocápsula endoscópica como herramienta diagnóstica de divertículo de Meckel en pediatría: a propósito de un caso

Ana María Acevedo Forero¹  · Adriana Prada-Rey¹  · Viviana Parra-Izquierdo²  · Juan Sebastián Frías-Ordoñez³  · Manuel Alonso Ardila Báez⁴  · Cristian Florez-Sarmiento⁵  · Jesús David Castillo⁶ 

¹ Gastroenterología pediátrica, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

² Gastroenterología y reumatología, Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

³ Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

⁴ Medicina interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

⁵ Gastroenterología, Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

⁶ Gastroadvanced IPS, Bogotá, Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):314-319

Recibido: 21/01/2023 / Aceptado: 21/08/2023 / Publicado online: 30/09/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.296>

Resumen

El divertículo de Meckel es una anomalía congénita común del intestino delgado causada por la falta de cierre completo del conducto onfalomesentérico. La mayoría de los pacientes no presentan síntomas y su diagnóstico se realiza de forma incidental en estudios de imágenes médicas. El síntoma más común es el sangrado rectal indoloro, pero puede presentarse de diferentes formas. Existen varias herramientas diagnósticas para el divertículo de Meckel sintomático, como la gammagrafía de Meckel, pero la forma más precisa de diagnosticarlo es a través de la visualización directa, como la videocápsula endoscópica, que es útil para determinar la causa de la hemorragia en el intestino delgado.

Palabras claves. Divertículo ileal, cápsula endoscópica, niño, hemorragia gastrointestinal, diagnóstico.

Videocapsule Endoscopy as a Diagnostic Tool for Meckel's Diverticulum in Pediatrics: a Case Report

Summary

Meckel's diverticulum is a common congenital anomaly of the small intestine caused by incomplete obliteration of the omphalomesenteric duct. Most patients are asymptomatic, and the diagnosis is usually made incidentally on imaging studies. The most common symptom is painless rectal bleeding; however, the presentation can be varied. There are different diagnostic tools for symptomatic, among which the most sensitive is Meckel's scan. However, direct visualization is the way to make an accurate diagnosis, which can be done through video capsule endoscopy, a useful tool to clarify the etiology of bleeding in the small intestine.

Keywords. Meckel's diverticulum, capsule endoscopies, child, gastrointestinal hemorrhage, diagnosis.

Abreviaturas

DM: Divertículo de Meckel.

VCE: Videocápsula endoscópica.

Introducción

El divertículo de Meckel (DM) es una anomalía congénita común del intestino delgado. La mayoría de los pa-

Correspondencia: Ana María Acevedo Forero
Correo electrónico: ana.acevedo1@unisabana.edu.co

cientes son asintomáticos y su diagnóstico, generalmente, se obtiene de forma incidental en estudios imagenológicos. El síntoma más común es el sangrado rectal indoloro; sin embargo, su presentación puede ser variada.^{1,2}

Existen diferentes herramientas diagnósticas para el DM sintomático dentro de las cuales la más sensible es la gammagrafía de Meckel. No obstante, la visualización directa del DM es la forma de realizar un diagnóstico preciso, lo cual podría realizarse a través la videocápsula endoscópica (VCE), una herramienta útil para aclarar la etiología de la hemorragia en el intestino delgado.²⁻⁶

La VCE puede ser una herramienta de primera elección para diagnosticar el DM en niños, especialmente en aquellos con una gammagrafía de Meckel negativa, o cuando esta no es tolerada o no se encuentra disponible.⁶ Presentamos un caso de un adolescente con presentación clínica usual de DM en quien se confirmó el diagnóstico mediante el uso de videocápsula endoscópica.

Caso clínico

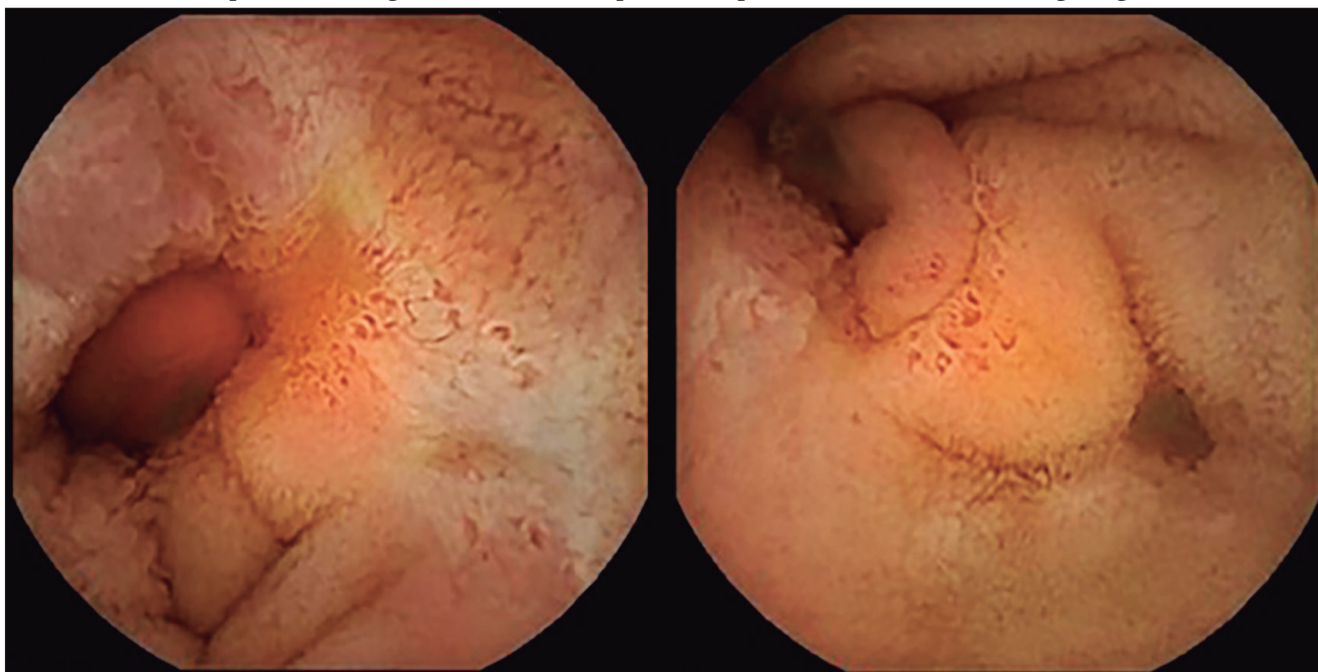
Paciente masculino de 17 años de edad, quien fue llevado a valoración médica por su madre ya que presentaba cuadro clínico de un día de evolución, consistente en deposiciones líquidas con restos de sangre. En la última ocasión presentó hematoquezia asociada a dolor abdominal tipo cólico en mesogastrio, emesis alimentaria, sensación de mareo, astenia y adinamia. Al ingreso presentó un episodio de lipotimia y una deposición melénica abundante. Al examen físico, se encontraba hemodinámica-

mente inestable, taquicárdico, con soplo sistólico grado II multifocal y palidez mucocutánea; se registró abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin signos de irritación peritoneal.

Dentro de los laboratorios realizados al ingreso, se encontró hemograma con evidencia de anemia normocítica-normocrómica, con descenso de 6 gr/dl, hemoglobina previa de 12,5 gr/dl, con requerimiento de soporte transfusional; tiempos de coagulación normales y directo de materia fecal con presencia de hematíes. Las imágenes diagnósticas iniciales realizadas fueron una ecografía abdominal, en la que se observó moderada distensión de asas intestinales en hemiabdomen inferior, y una radiografía abdominal simple, que evidenció presencia de moderada cantidad de materia fecal en el marco colónico, sin hallazgos sugestivos de obstrucción.

Durante la observación clínica presentó persistencia de deposiciones melénicas, por lo que se realizaron endoscopías digestivas alta y baja, que no evidenciaron sitios de sangrado activo en la mucosa evaluada. Por sospecha de origen de sangrado en intestino delgado, se indicó la realización de VCE, que evidenció en íleon proximal, a las 8 horas y 30 minutos, una lesión ulcerada con mucosa edematizada y estimas de sangrado reciente, dando la impresión de imagen diverticular con episodios de protrusión de mucosa. Estos hallazgos fueron sugestivos de DM, sin descartarse masa intraluminal. La cápsula se retuvo en esta ubicación hasta las 9 horas y 11 minutos, evidenciando, además, restos melénicos distales (Figura 1).

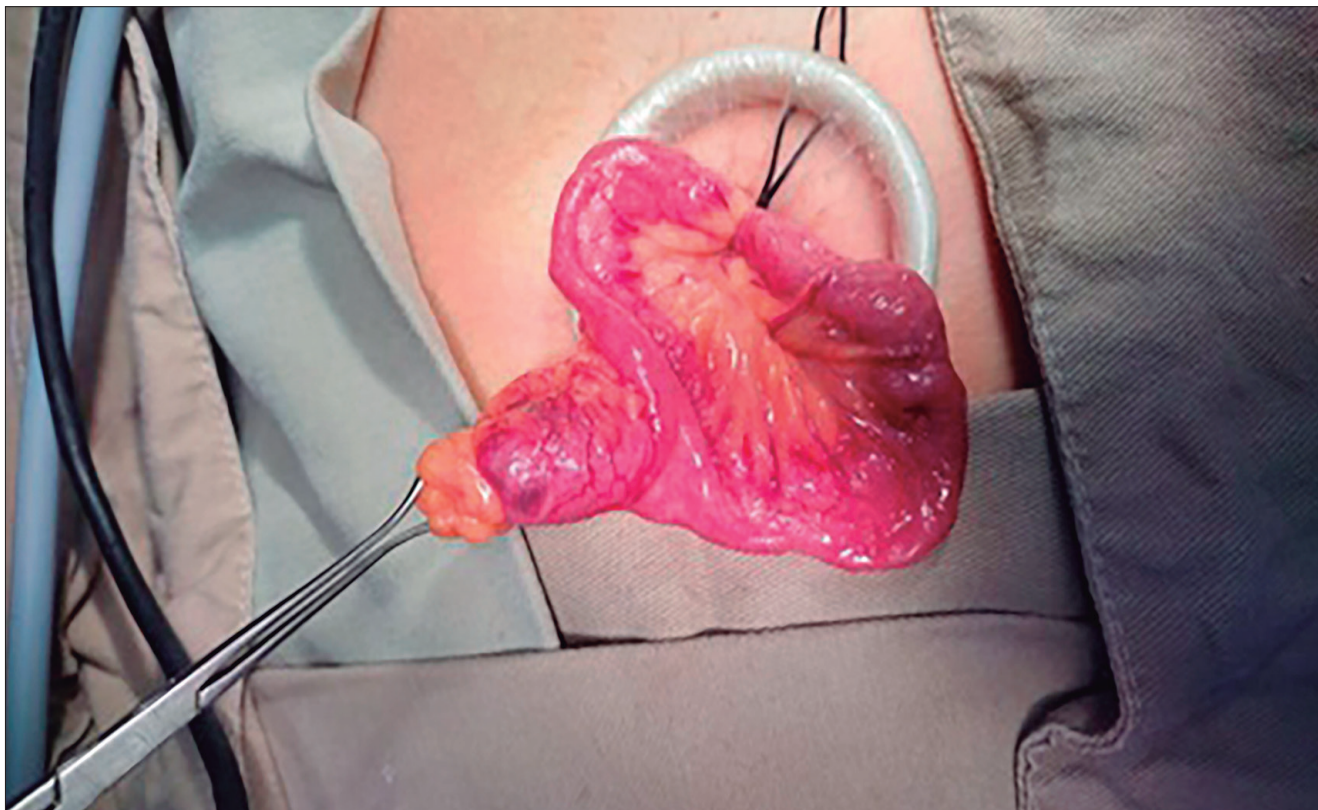
Figura 1. Videocápsula endoscópica. Lesión ulcerada en íleon proximal, con mucosa edematizada y estimas de sangrado reciente, dando la impresión de imagen diverticular con episodios de protrusión de mucosa. Hallazgos sugestivos de DM



Con esta sospecha diagnóstica fue llevado a laparoscopia por cirugía pediátrica, con hallazgos de divertículo de Meckel ulcerado en el borde antimesentérico del íleon distal a 50 cm de la válvula ileocecal, de base ancha de aproximadamente 3,5 cm y longitud de 4 cm con

inflamación leve; se realizó la resección y anastomosis de íleon distal (Figura 2). El paciente presentó una posterior mejoría clínica y la resolución del sangrado digestivo. En el análisis histológico de la pieza, se encontró mucosa heterotópica de tipo gástrico.

Figura 2. Divertículo de Meckel en el borde antimesentérico del íleon distal, a 50 cm de la válvula ileocecal



Discusión

El DM es la anomalía congénita más común del tracto gastrointestinal, causado por la obliteración incompleta del conducto onfalomesentérico en el embrión en desarrollo, que resulta en la formación de un divertículo en el intestino delgado.¹

Se presenta en el 2% de la población, con mayor frecuencia en los niños menores de 2 años. Afecta predominantemente a los hombres, con una relación hombre mujer de 2:1.² Corresponde al 50% de las hemorragias digestivas bajas en menores de 2 años.³

La localización usual es el íleon distal, 45-100 cm proximal a la válvula ileocecal (media de 52,4 cm) y su longitud es de aproximadamente 5,08 cm; sin embargo, se describe una media ponderada de 3,05 cm.² Es considerado como un verdadero divertículo, pues contiene todas las capas de la pared del intestino delgado, y puede tener

mucosa ectópica dentro de las paredes en un 15%, la cual puede corresponder a mucosa gástrica, pancreática, duodenal, yeyunal, colónica o una combinación de mucosas.⁴

En lo que refiere a la presentación clínica, usualmente los pacientes son asintomáticos.⁵ La proporción del DM sintomático es del 4,2%-9,0%,² y por lo general se diagnostica dentro de los primeros 10 años de vida, con una edad promedio de 2,5 años, presentándose con sangrado rectal indoloro. Los niños suelen presentar las heces clásicas de color “jalea de grosella”, mientras que los adolescentes y los adultos presentan más frecuentemente melenas.³

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar síntomas se incluyen una edad menor de 50 años, el sexo masculino, un divertículo mayor de 2 cm de longitud, la presencia de tejido ectópico, un divertículo de base ancha y bandas fibrosas adheridas al divertículo.⁷

Dentro de las complicaciones del DM en los niños, el 46,7% con DM sintomático presenta obstrucción, el 25,3% presenta hemorragia gastrointestinal (con anemia secundaria) y el 19,5% presenta inflamación.^{2,4} La obstrucción del intestino delgado ocurre debido a la invaginación intestinal seguida de bandas y vólvulo.⁴

La secreción de ácido de la mucosa gástrica ectópica dentro del divertículo puede provocar hemorragia digestiva y dolor abdominal. Se ha encontrado una mayor densidad de fibras nerviosas en las paredes del DM revestidas con mucosa intestinal en comparación con las áreas revestidas con mucosa gástrica ectópica y las paredes del íleon, lo cual conduce a una peristalsis local más intensa, con mayor frecuencia de invaginación intestinal u obstrucción intraluminal.⁸ La menor densidad de las fibras nerviosas en casos de heterotopia gástrica, asociada a una mayor producción de ácido que aumenta con la edad, determina un drenaje menos efectivo del contenido diverticular, favoreciendo el contacto de la mucosa intradiverticular con la secreción ácida. Los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica y la intensa actividad peristáltica en la zona con mucosa entérica ofrecen cierta protección frente a la aparición de lesiones ulcerativas intradiverticulares, que suelen observarse cerca del divertículo, en la mucosa ileal. La disminución de la densidad de fibras nerviosas mientéricas, relacionada con la edad, explica la mayor frecuencia de complicaciones del DM en los niños.^{8,9}

En referencia a las herramientas diagnósticas, la radiografía simple de abdomen es de muy bajo rendimiento e incluso los estudios con contraste baritado rara vez llenan el divertículo. En pacientes con hemorragia activa, se puede utilizar una gammagrafía de glóbulos rojos marcados (RBC, por sus siglas en inglés) para detectarlo. La tomografía computarizada de abdomen y pelvis podría mostrar inflamación u obstrucción en el divertículo, e incluso la angiografía podría identificar la fuente de hemorragia gastrointestinal y la arteria vitelina, remanente de la arteria onfalomesentérica.¹⁰

La prueba más sensible es la gammagrafía con radio-núclidos (gammagrafía de Meckel), un estudio nuclear que se realiza mediante la administración de tecnecio-99m, el cual es absorbido por la mucosa gástrica heterotópica permitiendo la visualización del DM, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95%;¹¹ sin embargo, hay estudios que reportan una sensibilidad baja, de hasta el 15,3%.⁶ La absorción del contraste se puede mejorar usando cimetidina, ranitidina o glucagón.¹¹ Los hallazgos de la gammagrafía pueden estar influenciados por varios factores, como hemorra-

gia, inflamación y malformaciones vasculares del tracto gastrointestinal; además, no todos los divertículos contienen tejido ectópico que absorbe el tecnecio, y su disponibilidad en todos los centros limita su uso generalizado.¹¹

La visualización directa del DM es la forma de realizar un diagnóstico preciso; esto podría realizarse por medio de laparoscopia y laparotomía diagnóstica, o a través de endoscópica del intestino delgado, como la enteroscopia de doble balón y la VCE.

La VCE es una herramienta no invasiva, que evita la anestesia general y las radiaciones ionizantes.¹² Fue aprobada en el año 2004 para su uso en pacientes de 10 a 18 años y, finalmente, en el año 2009, para niños mayores de 2 años.¹³ Sin embargo, su realización es factible en lactantes de 8 meses o más o en lactantes que pesen más de 8 kg.^{13,14} La indicación más frecuente en pediatría es la enfermedad inflamatoria intestinal, para el diagnóstico y evaluación de la extensión de la enfermedad; sin embargo, existen otras indicaciones claras de esta, como la hemorragia digestiva oscura, la mal absorción, las enteropatías perdedoras de proteínas, el dolor abdominal crónico recurrente, los pólipos de intestino delgado, los tumores y, en general, como en el adulto, todas las situaciones en las que exista sospecha de patología del intestino delgado. La principal contraindicación es la sospecha de obstrucción intestinal.¹³

Los hallazgos comunes de VCE del DM incluyen signo del doble lumen, tabique interluminal o "signo del diafragma", úlcera, sangre visible, orificio tipo diverticular, cavidad, estructura hueca, lesión estenosante, ocasional visualización directa de la mucosa gástrica ectópica y pólipo solitario. Entre otros signos se describen la desaparición parcial de la mucosa normal en el intestino delgado o la retención de la cápsula en un extremo ciego anormal del intestino delgado.¹⁵ La formación polipoide puede confundirse con un tumor intestinal; se observa en el 18% de los casos. Las úlceras circunferenciales con estenosis luminal pueden recordar a una úlcera causada por un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, una enteropatía o la enfermedad de Crohn; se puede observar en 13% de los pacientes.^{15,16}

El patrón endoscópico más frecuente en el DM es el signo del doble lumen (69%),⁶ siendo este fuertemente sugestivo de DM, lo que debe conducir a la indicación de procedimientos de imagen complementarios o enteroscopia de doble balón para establecer el diagnóstico preoperatorio. Según estudios, la enteroscopia de doble balón es una modalidad poderosa en la detección de DM, en comparación con otras modalidades convencionales.¹⁷

La VCE puede ser una herramienta de primera elección para diagnosticar el DM en niños, especialmente en aquellos con una gammagrafía de Meckel negativa o cuando esta no fue tolerada.¹² Se desconoce la sensibilidad y la especificidad de VCE en el diagnóstico de DM; sin embargo, en un estudio de cohorte en el que se utilizó la cirugía como prueba estándar de oro, el valor predictivo positivo de VCE fue del 81,8%.^{6,16}

Dentro de las complicaciones de la VCE, se describe la retención de la cápsula, relacionada más con la patología subyacente que con la edad del paciente,¹³ como en el caso del DM, pues esta puede pasar por la abertura del divertículo antes de que pueda grabarlo, o la cámara puede estar orientada en la dirección incorrecta al pasar la boca de este.¹⁷ Diferentes estudios demuestran que la eficacia tanto de la VCE como de la enteroscopia con doble balón es similar.¹⁸ La retención de cápsulas ocurre solo en el 2% de los pacientes, aunque hay reportes de hasta el 17,1%.^{6,16} Por otra parte, los resultados de la VCE podrían verse obstaculizados por la edad de los pacientes y la limpieza del tracto intestinal.¹²

El manejo del DM sintomático se realiza de acuerdo con el estado clínico del paciente, estableciendo la necesidad de hidratación endovenosa y soporte transfusional. El tratamiento definitivo es la escisión quirúrgica, mediante una técnica laparoscópica o abierta, dado que el sitio usual de sangrado suele ser del íleon adyacente.^{12,16,18}

Conclusión

La VCE es un método diagnóstico no invasivo de gran utilidad para la detección etiológica de hemorragia a nivel de intestino delgado. En nuestro caso, fue de utilidad para lograr el diagnóstico de un DM ante la falta de disponibilidad de una gammagrafía de Meckel.

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: Acevedo Forero A M, Prada-Rey A, Parra-Izquierdo V y col. Videocápsula endoscópica como herramienta diagnóstica de divertículo de Meckel en pediatría: a propósito de un caso. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(3):314-319. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.296>

Referencias

1. Jan ZU, Ahmed N, Aziz N, Tariq M, Khattak D, Asghar MS. Meckel's diverticulum containing enterolith mimicking acute appendicitis. *Int J Surg Case Rep*. 2022;98:1-2.
2. Hansen CC, Søreide K. Systematic review of epidemiology, presentation, and management of Meckel's diverticulum in the 21st century. *Med (United States)*. 2018;97(35):12-3.
3. Rattan KN, Singh J, Dalal P, Rattan A. Meckel's diverticulum in children: Our 12-year experience. *African J Paediatr Surg*. 2016;13(4):170-4.
4. Azhar M, Zamir N, Taqvi SR, Shaikh M. Spectrum of Omphalomesenteric Duct Related Anomalies and Their Surgical Management in Children. *Cureus*. 2021;33880254.
5. Chen Q, Gao Z, Zhang L, Zhang Y, Pan T, Cai D, et al. Multifaceted behavior of Meckel's diverticulum in children. *J Pediatr Surg*. 2018;53(4):676-81.
6. García-Compeán D, Jiménez-Rodríguez AR, Del Cueto-Aguilera ÁN, Herrera-Quiñones G, González-González JA, Maldonado-Garza HJ. Meckel's diverticulum diagnosis by video capsule endoscopy: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2018;6(14):791-9.
7. Chan CK, Pham T, Bhagat Y V, Fulton W, Kianmajd M. Incidental Meckel's Diverticulum With Neuroendocrine Tumor. *Cureus*. 2022;1-2.
8. Nissen M, Sander V, Rogge P, Alrefai M, Tröbs RB. Meckel's Diverticulum in Children: A Monocentric Experience and Mini-Review of Literature. *Children*. 2022;9(1):35053658.
9. De la Cruz Ku G, Nelson E, Calderon R, Hemmati P, Kim B. Meckel's Enterolith Causing Small Bowel Obstruction: A Useful Solution to a Unique Problem. *Cureus*. 2021;1-2.
10. Bhattarai HB, Bhattarai M, Shah S, Singh A, Yadav SK, Yadav BK, et al. Meckel's diverticulum causing acute intestinal obstruction: A case series. *Clin Case Reports*. 2022;10(11):1-2.
11. Almas T, Alsubai AK, Ahmed D, Ullah M, Murad MF, Abdulkarim K, et al. Meckel's diverticulum causing acute intestinal obstruction: A case report and comprehensive review of the literature. *Ann Med Surg*. 2022;78:1-2.

12. Wu J, Huang Z, Wang Y, Tang Z, Lai L, Xue A, *et al.* Clinical features of capsule endoscopy in 825 children: A single-center, retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(43):e22864.
13. Cohen SA, Oliva S. Capsule Endoscopy in Children. *Front Pediatr*. 2021;9:1-2.
14. Friedlander JA, Liu QY, Sahn B, Kooros K, Walsh CM, Kramer RE, *et al.* NASPGHAN capsule endoscopy clinical report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(3):485-94.
15. Lin L, Liu K, Liu H, Wu J, Zhang Y. Capsule endoscopy as a diagnostic test for Meckel's diverticulum. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(1):122-7.
16. Hideshima K, Watanabe T, Miyashima Y, Kumei S, Kume K, Yoshikawa I, *et al.* Meckel's Diverticulum Bleeding Missed by the First but Detected by the Second Capsule Endoscopy. *J UOEH*. 2021;43(1):75-80.
17. Chang KC, Chang CH, Chou JW, Wu YH, Huang PJ, Cheng KS. Meckel's diverticulum diagnosed by double-balloon enteroscopy: A single-center retrospective study in Taiwan. *JGH Open*. 2022;6(1):63-8.
18. Kuru S, Kismet K. Meckel's diverticulum: Clinical features, diagnosis and management. *Rev. Esp. Enfermedades Dig*. 2018;110(11):726-32.

Uso de Hemospray® en la hemorragia digestiva alta por isquemia gástrica

Manuel Alejandro Mahler  · Florencia Soldano Malvar  · Tomás Manuel Pérez  · Juan Eduardo Pizzala  · Sebastián Durán  · María del Pilar Mancini  · Fernando Giménez  · Dante Manazzoni  · Víctor Hugo Abecia  · Mariano Marcolongo 

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

Acta Gastroenterol Latinoam 2023;53(3):320-323

Recibido: 13/03/2023 / Aceptado: 06/09/2023 / Publicado online: 30/09/2023 / <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.310>

Resumen

Presentamos el caso de un paciente con antecedente de adenocarcinoma irreseccable de páncreas que requirió cirugía de derivación biliodigestiva con reconstrucción en Y de Roux. Debido a la presencia de cavernomatosis portal y de episodios recurrentes de hemorragia digestiva alta se realizó una cirugía de devascularización gástrica. Luego del 5 años el paciente presentó un episodio de hemorragia digestiva alta. En la videoendoscopia alta se evidenció un vaso visible en la gastroenteroanastomosis, se colocó un clip hemostático y cesó el sangrado. A los 5 días el paciente presentó un nuevo episodio de hematemesis con un paro cardiorespiratorio. Luego de la reanimación avanzada se realizó una nueva videoendoscopia digestiva alta en la que se observó, sobre la curvatura mayor gástrica, un área de mucosa congestiva,

friable, con depósitos de fibrina y sangrado profuso en napa que se interpretó como gastropatía isquémica. Esta zona había sido evaluada en la endoscopia previa y presentaba características normales. Se realizó tratamiento endoscópico con polvo hemostático TC-325 (Hemospray®), Cook y cesó el sangrado. El paciente evolucionó favorablemente luego del tratamiento aplicado.

Palabras claves. Hemorragia digestiva alta, hemorragia digestiva recurrente, Hemospray®, polvo hemostático TC-325, hipertensión portal.

Use of Hemospray® in Upper Gastrointestinal Bleeding due to Gastric Ischemia

Summary

We present a case of a patient with a history of unresectable pancreatic adenocarcinoma who required biliodigestive diversion surgery with Roux-en-Y reconstruction. Due to the presence of portal cavernomatosis, and recurrent episodes of upper gastrointestinal bleeding, gastric devascularization surgery was performed. The patient experienced an initial episode of gastrointestinal bleeding with cardiopulmonary arrest as a complication. After

Correspondencia: Manuel Alejandro Mahler
Correo electrónico: manuel.mahler@hospitalitaliano.org.ar

resuscitation, an upper gastrointestinal endoscopy was performed which showed a visible vessel at the gastroenteroanastomosis; a hemostatic clip was placed, and the bleeding stopped. After 72 hours, the patient presented a new episode of hematemesis which led to another upper gastrointestinal endoscopy revealing an area of congestive, friable mucosa with deposits of fibrin and profuse bleeding on the greater gastric curvature; the suspected diagnosis was ischemic gastropathy. This area had been recently evaluated by endoscopy and had shown normal characteristics. Endoscopic treatment was performed using TC-325 hemostatic powder (Hemospray®, Cook), and the bleeding stopped. The patient responded well to the applied treatment and had a favorable outcome.

Keywords. Upper gastrointestinal bleeding, recurrent gastrointestinal bleeding, portal hypertension, TC-325 hemostatic spray.

Abreviaturas

VEDA: Videoendoscopia digestiva alta.

Introducción

La gastropatía isquémica es un evento infrecuente y poco descrito en la bibliografía. A su vez, la hemorragia digestiva no es la forma más frecuente de presentación. El tratamiento endoscópico de la hemorragia activa por gastropatía isquémica es desafiante, ya que la misma se presenta en forma difusa, sin un sitio claro de sangrado. En este aspecto es donde el polvo hemostático TC-325 (Hemospray®, Cook) resulta una herramienta terapéutica muy útil para el control del sangrado.

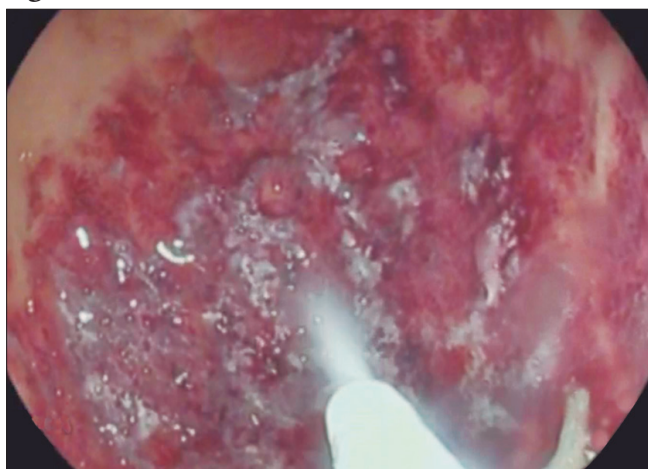
Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 60 años de edad, con antecedentes de hipertensión portal por cavernoma de la porta secundario a un adenocarcinoma pancreático estadio II B, tratado inicialmente con radio y quimioterapia. Por múltiples episodios de colangitis se decidió colocar un *stent* biliar metálico no cubierto. Evolucionó tórpidamente y presentó numerosos episodios de sangrado digestivo que se interpretaron como secundarios a la migración del *stent*. Posteriormente, se realizó doble derivación biliodigestiva en Y de Roux (gastroenteroanastomosis y hepaticoyeyunoanastomosis). Debido a la persistencia de sangrados digestivos (cuyo origen no se pudo confirmar) se realizó una esplenectomía y una desvascularización gástrica.

Luego de 5 años sin episodios de hemorragia digestiva, presentó melena y hematemesis, sin descompensación hemodinámica. Se realizó una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) donde se evidenció la presencia de un vaso visible con sangrado profuso en napa en la anastomosis gastroentérica; se trató con una inyección de solución de adrenalina y un clip hemostático. A la vez se observaron várices esofágicas grandes con signos rojos, sin evidencia de sangrado reciente. El paciente evolucionó favorablemente sin necesidad de vasopresores. A los 5 días del episodio, presentó una hemorragia digestiva alta con descompensación hemodinámica y un paro cardiorrespiratorio que requirió maniobras de reanimación avanzada. Se realizó una nueva VEDA en la que se evidenció un gran coágulo adherido sobre la curvatura mayor gástrica. Se logró removerlo y se observó, debajo del mismo, un área de aproximadamente 15 cm de mucosa edematosa, friable, congestiva con depósitos de fibrina y sangrado en napa profuso en forma difusa que comprometía el tercio medio superior y parte del techo gástrico; que se interpretó como gastropatía isquémica y se interpretó como gastropatía isquémica (Figura 1). Se realizó lavado minucioso del área, coagulación con polvo hemostático TC-325 (Hemospray®, Cook) y se constató el cese del sangrado (Figuras 2 y 3). El paciente evolucionó favorablemente sin nuevos episodios de hemorragia ni descompensación hemodinámica. A los 10 días se decidió realizar una nueva VEDA para reevaluar el área afectada. Se observó mucosa pálida con disminución de pliegues y petequiado subepitelial. Se tomaron biopsias que informaron la presencia de mucosa oxíntica conservada y la ausencia de actividad inflamatoria en la lámina propia. Luego de 3 meses de seguimiento no presentó nuevos episodios de hemorragia digestiva (Figura 4 y Video 1).

Figura 1.



Figura 2.**Figura 3.****Figura 4.**

Discusión

La gastropatía isquémica es una patología infrecuente debido al gran aporte vascular que posee el estómago.¹⁻² Es una entidad poco reportada, ya que tanto clínica como endoscópicamente es difícil de reconocer. Solo

algunos casos fueron reportados en la bibliografía, en pacientes con factores predisponentes como aterosclerosis, vasculitis, vólvulo gástrico, coagulación intravascular diseminada, postoperatorio y *shock*. Fue descrita también luego de procedimientos endoscópicos como la disección submucosa y la inyección de agentes esclerosantes y adrenalina.

Dentro de las características clínicas el dolor abdominal es el principal síntoma (65%) seguido por la hemorragia digestiva (47%).³ En cuanto a la etiología se mencionan las causas vasculares locales, la hipoperfusión y la obstrucción mecánica. Entre las causas vasculares locales se encuentran la estenosis del tronco celíaco, las alteraciones vasculares postquirúrgicas y la trombosis portal. La hipoperfusión se puede presentar en pacientes con *shock* hemodinámico, como en el caso que presentamos. La hernia paraesofágica, el vólvulo gástrico y la obstrucción del tracto de salida gástrico son ejemplos de obstrucción mecánica como causa de gastropatía isquémica.

Lo que predomina en la visualización endoscópica es la mucosa congestiva y hemorrágica con o sin ulceración o necrosis. El sector más comúnmente afectado es la curvatura mayor, pero puede verse en cualquier parte del estómago. En cuanto a los estudios por imágenes, la tomografía con angiografía es la mejor elección cuando hay un diagnóstico de sospecha. Los hallazgos más frecuentes son la presencia de neumatosis gástrica y de gas en la vena porta.

El tratamiento de esta patología puede ser uno conservador (con inhibidores de bomba de protones y antibióticos) o intervencionista (con colocación de *stents* vasculares, cirugías vasculares, *shunts* o resecciones gástricas).

La hemorragia digestiva como forma de presentación clínica puede ser de difícil manejo endoscópico ya que el sangrado generalmente es de carácter difuso. Esto impide realizar un tratamiento hemostático dirigido. Por lo tanto, éste suele ser poco eficaz y con frecuencia resulta en procedimientos quirúrgicos ulteriores.

En nuestro caso optamos por realizar coagulación con polvo hemostático TC-325 (Hemospray®, Cook). El mismo ha demostrado ser un complemento efectivo para las alternativas existentes para el tratamiento endoscópico de la hemorragia digestiva.⁴⁻⁶ Dentro de las ventajas de este procedimiento se encuentran la simplicidad de uso, la practicidad, el acceso a lesiones de difícil localización y el tratamiento de grandes áreas en una sola sesión.

El polvo hemostático TC-325 (Hemospray®, Cook) se coloca mediante un catéter seco. Al activarlo, se libera una mezcla de polvo de celulosa microfibrilar y dióxido de titanio que forma una capa adhesiva que cubre la zona de sangrado. Actúa mediante la combinación de absor-

ción de agua, actividad trombogénica y taponamiento mecánico. Resulta eficaz en el control inmediato de la hemorragia digestiva tumoral y en la gastropatía isquémica, así como puente para otros tratamientos. La hemostasia inmediata se alcanza en el 90-100% de los casos con una tasa de sangrado recurrente del 20%.⁷⁻⁹ En la gastropatía isquémica, el sangrado es de difícil manejo y no siempre se logra la hemostasia por su carácter difuso y por presentarse sobre un tejido friable.

Conclusión

Ante el sangrado por gastropatía isquémica el polvo hemostático TC-325 (Hemospray®, Cook) resulta una herramienta útil y eficaz para lograr hemostasia inmediata y como puente para tratamientos definitivos posteriores.

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

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las figuras y el video 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: Mahler M A, Soldano Malvar F, Pérez T M y col. *Uso de Hemospray® en la hemorragia digestiva alta por isquemia gástrica. Acta Gastroenterol Latinoam. 2023;53(3):320-323. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.310>*

Referencias

1. Lanciault G, Jacobson ED. The gastrointestinal circulation. *Gastroenterology*. 1976;71(5):851-873.
2. Tang SJ, Daram SR, Wu R, Bhaijee F. Pathogenesis, diagnosis, and management of gastric ischemia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):246-52.e1.
3. Sharma A, Mukewar S, Chari ST, Wong Kee Song LM. Clinical Features and Outcomes of Gastric Ischemia. *Dig Dis Sci*. 2017;62(12):3550-3556.
4. Haddara S, Jacques J, Leclaire S, et al. A novel hemostatic powder for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter study (the "GRAPHE" registry). *Endoscopy*. 2016;48(12):1084-1095.
5. Barkun AN, Adam V, Lu Y, Chen YI, Martel M. Using Hemospray Improves the Cost-effectiveness Ratio in the Management of Upper Gastrointestinal Nonvariceal Bleeding. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(1):36-44.
6. Sinha R, Lockman KA, Church NI, Plevris JN, Hayes PC. The use of hemostatic spray as an adjunct to conventional hemostatic measures in high-risk nonvariceal upper GI bleeding (with video). *Gastrointest Endosc*. 2016;84(6):900-906.e3.
7. Chen YI, Barkun AN, Soulellis C, Mayrand S, Ghali P. Use of the endoscopically applied hemostatic powder TC-325 in cancer-related upper GI hemorrhage: preliminary experience (with video). *Gastrointest Endosc*. 2012;75(6):1278-1281.
8. Leblanc S, Vienne A, Dhooge M, Coriat R, Chaussade S, Prat F. Early experience with a novel hemostatic powder used to treat upper GI bleeding related to malignancies or after therapeutic interventions (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2013;78(1):169-175.
9. Arena M, Masci E, Eusebi LH, et al. Hemospray for treatment of acute bleeding due to upper gastrointestinal tumours. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):514-517.

Solución del caso: Causa infrecuente de lesión hepática en paciente joven

Viene de la página 255

Se realiza punción con aguja fina y gruesa -en la cual la muestra no resulta redituable para anatomía patológica.- Los estudios bacteriológicos, técnica de Ziehl-Neelsen y citometría de flujo son negativos. La paciente es evaluada por un equipo multidisciplinario y, debido a una alta sospecha de malignidad, se decide la resolución quirúrgica, por lo que se realiza una hepatectomía derecha reglada de los segmentos V, VI, VII, VIII y colecistectomía.

Los resultados histológicos de la pieza quirúrgica informan un infiltrado linfoplasmocitario, eosinófilos, marcada fibrosis que adopta un patrón de tipo “estoriforme” y tromboflebitis obliterativa. En la inmunohistoquímica se observa un promedio de 156 células plasmáticas IgG4 positivas. Dichos hallazgos histológicos son sugestivos de pseudotumor inflamatorio relacionado a IgG4 (Figuras 3 y 4).

Figura 3. Se observa parénquima hepático con infiltración por numerosas células plasmáticas, que se disponen de manera difusa y en grupos. Dichas células se acompañan de marcada fibrosis colágena, que en algunas áreas adopta un patrón de tipo “estoriforme”

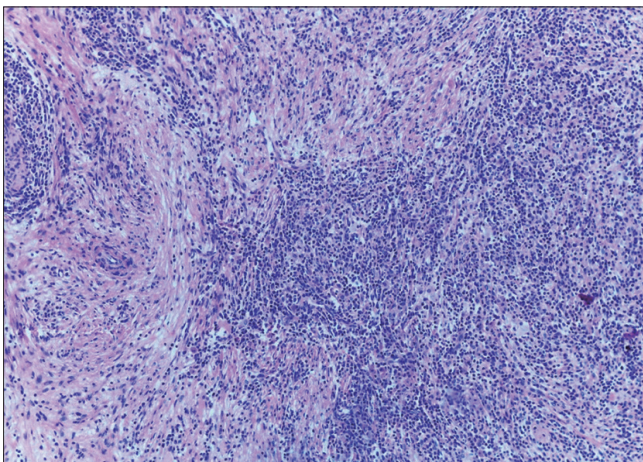
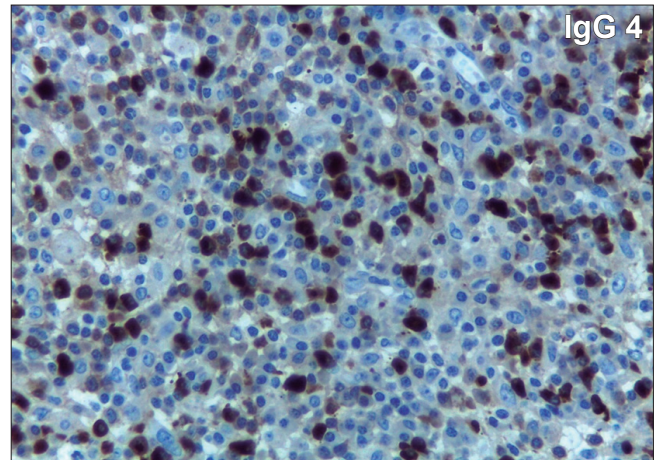


Figura 4. Técnica de IgG4. Se observa un promedio de 156 células plasmáticas. La relación IgG4/IgG fue mayor al 68%, 84% y 75% en tres sectores



La enfermedad relacionada con IgG4 es una afección inflamatoria crónica caracterizada por la infiltración tisular de linfocitos y células plasmáticas secretoras de IgG4, y la presencia de fibrosis estoriforme. Generalmente tiene una respuesta rápida al tratamiento con corticoides. Presenta diversas manifestaciones inflamatorias como pancreatitis autoinmune, colangitis esclerosante, sialoadenitis, dacrioadenitis, entre otras; y formas raras de lesiones sólidas conocidas como pseudotumores relacionados con IgG4.

La sintomatología es variable y a menudo causada por el efecto de ocupación de espacio dentro del órgano afectado. Los pacientes pueden ser asintomáticos o bien presentar síntomas constitucionales como astenia, pérdida de peso, linfadenopatías y fiebre. Los estudios imagenológicos no son específicos, al ser lesiones hipo e hipervascularizadas con distintos patrones de realce que imitan patologías malignas.

El pseudotumor inflamatorio puede desarrollarse en el pulmón, el bazo, el páncreas y, raramente, en el hígado. Esta última localización se encuentra restringida a limitados reportes de casos. La cirugía se reserva principalmente para la persistencia de síntomas a pesar del tratamiento farmacológico, crecimiento de la lesión, compromiso del hilio hepático con riesgo de hipertensión portal, o incertidumbre diagnóstica.

Debido a la posibilidad de afectación multiorgánica y recurrencia, es vital el seguimiento exhaustivo y multidisciplinario.

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: Andruetto J, Volpacchio M, Cabral C y col. Causa infrecuente de lesión hepática en paciente joven. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(3):324-325. <https://doi.org/10.52787/agl.v53i3.340>

Referencias

1. Deshpande, V, *et al*. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology*. 2012;25(9):1181-92.
2. Maccagno, A, Grosser, B, Füzesi, L, Konukiewitz, B, Vlasenko, D, Weckermann, D, Raab, S, Zenk, J, Agaimy, A, Märkl, B. IgG4-related pseudotumours: a series of 12 cases and a review of the literature. *Pathology*. 2022;54(5):563-72.
3. Chougule, A, Bal, A. IgG4-related inflammatory pseudotumor: A systematic review of histopathological features of reported cases. *Modern Rheumatology*. 2017;27(2):320-5.
4. Zen Y, Fujii T, Sato Y, Masuda S, Nakanuma Y. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod. Pathol*. 2007;20(8):884-94.
5. Zhang, Y, Lu, H, Ji, H, Li, Y. Inflammatory pseudotumor of the liver: A case report and literature review. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2015;4(3):155-8.

ACTA
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 53 N°3 año 2023