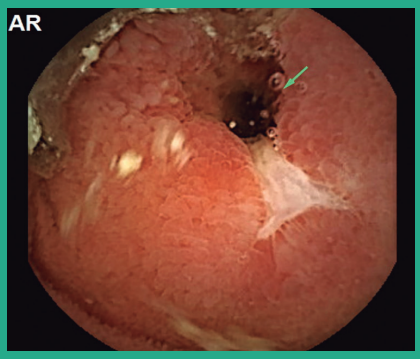
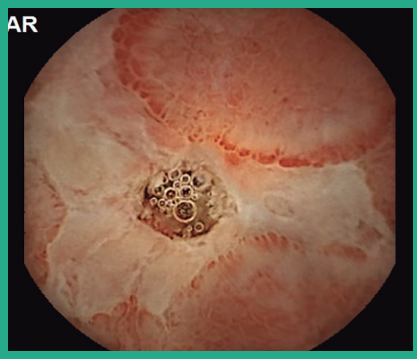
ISSN 0120-9957
ISSN 2500-7440 (En línea)
DOI: https://doi.org/10.22516/issn.2500-7440

Volumen 34 No. 3
Julio-Septiembre
2019

Revista Colombiana de Gastroenterología

www.revistagastrocol.com
www.gastrocol.com · www.scielo.org.co





Trabajos originales

- Papel de la ecoendoscopia en la evaluación de la dispepsia no investigada
- Efectividad de las vitaminas C y E como tratamiento adyuvante a la terapia triple estándar para *Helicobacter pylori* en una cohorte de la Amazonía peruana
- Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico por pH-metría en recién nacidos prematuros con síntomas sugestivos
- Caracterización de pacientes con hepatitis C crónica
- Un ensayo clínico piloto de la efectividad clínica de dos presentaciones de esomeprazol

Revisiones de tema

- Rol de los antiespasmódicos en el manejo del síndrome de intestino irritable (SII)
- Fisiopatología de la hepatitis C y diabetes *mellitus*. Hacia la cura de dos epidemias en el siglo XXI

Reportes de caso

- Esofagitis eosinofílica
- Heterotopia pancreática en pólipo gástrico
- Síndrome de Budd-Chiari de aparición en el puerperio
- Uncinariasis: una causa poco común de hemorragia digestiva y anemia severa
- Embolización venosa transcatéter de várices gástricas con *coils*
- Heterotopia de mucosa gástrica en el intestino delgado, hallazgo en videocápsula endoscópica

A. C. G.
Asociación Colombiana de Gastroenterología
Fundada en 1947

RCG
Revista Colombiana de Gastroenterología Vol. 34 No. 3 Julio-Septiembre 2019 Págs. 231-336

ISSN 0120-9957 - ISSN 2500-7440 (En línea)
DOI: https://doi.org/10.22516/issn.2500-7440

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología

Volumen 34 - Número 3
Julio - Septiembre 2019

Director - Editor

JAIME ALVARADO BESTENE, MD.

Editores Fundadores

Paulo Emilio Archila, MD.

Germán Liévano, MD.

Comité Editorial

Everson Luiz de Almeida Artifon, MD, PhD. (Brasil)
Camilo Blanco, MD, MSc. (Colombia)
Raúl Cañadas Garrido, MD. (Colombia)
Guillermo de la Mora, MD, MSc. (México)
Javier Hernández, MD, MSc. (Colombia)
Luis Fernando Jaramillo, MD, MSc. (Colombia)
Luis Eduardo Linares, MD. (Colombia)
Jorge Iván Lizarazo, MD. (Colombia)
Fauze Maluf-Filho, MD, PhD. (Brasil)
Carolina Olano MD, MSc. (Uruguay)
Rolando José Ortega Quiróz, MD. (Colombia)
John Ospina Nieto, MD. (Colombia)
Alejandro Piscoya, MD, PhD. (Perú)
Eduardo Valdivieso, MD, MSc. (Colombia)
José Fernando Vera Ch., MD, MSc. (Colombia)

Comité Científico

Todd Barón, MD, MSc. (USA)
Oscar Alberto Bernal A., MD, PhD. (Colombia)
Fabiola Cabra T., MD, PHD. (Colombia)
Henry Cohen, MD, MSc. (Uruguay)
Néstor Chopita, MD. (Argentina)
Fabián Emura, MD, PhD. (Colombia)
Óscar Gutiérrez, MD. (Colombia)
Luis Jorge Hernández, MD, PhD. (Colombia)
Édgar Jaramillo, MD. (Suecia)
Carlos Olimpo Mendivil, MD, PhD. (Colombia)
Raúl Monserat, MD. (Venezuela)
José Pinhata Otoch, MD, PhD. (Brasil)
Álvaro J. Ruíz MD, MSc, FACP. (Colombia)
Fernando Sierra, MD, MSc. (Colombia)
Claudio Teixeira, MD, MSc. (Brasil)
Guido Villa-Gómez, MD. (Bolivia)

Asistente Editorial

Olga Mejía Bustos

Traducción

Theodore Adrian Zuur

La Revista Colombiana de Gastroenterología está distribuida bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947

Junta Directiva 2017 - 2019

Presidente
Fabio Leonel Gil Parada, MD. Bogotá
Primer Vicepresidente
Fabian Juliao Baños, MD. Medellín
Segundo Vicepresidente
Jacobo Alfonso Feris Aljure, MD. Barranquilla
Secretario
Gustavo Adolfo Reyes Medina, MD. Bogotá
Director Financiero
Alejandro Concha Mejía, MD. Bogotá
Vocal
Fernando García del Risco, MD. Cartagena
Vocal
Luis Fernando Pineda Ovalle, MD. Bogotá
Editor Libro Temas Escogidos de Gastroenterología
Rodrigo de Jesús Castaño Llano, MD. Medellín
Editor página Web
Adriana Pardo Jaramillo, MD. Bogotá

Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
Presidente
Arecio Peñaloza Ramírez, MD
Secretario
Camilo Blanco, MD

Asociación Colombiana de Hepatología
Presidente
Mauricio Orrego, MD, FAASLD
Secretario
Mónica Tapias, MD

Asociación Colombiana de Coloproctología
Presidente
Nairo J. Senejoa N., MD
Secretario
Juan Carlos Reyes M., MD

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
Publicación Oficial de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, con la colaboración de las
Asociaciones Colombianas de Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología · ISSN 0120-9957
Carrera 19c No.86 - 14, of. 203, Tel.: (571) 616 8315 / 5300422 / 5300423 / 6169950 / 6160345 Fax: (571) 616 2376.
Correo electrónico: revistagastro@cable.net.co Bogotá, D. C., Colombia.

Indexada en Publindex - Índice Nacional de Publicaciones Seriadas Científicas y Tecnológicas Colombianas de Colciencias -,
LILACS - Índice de la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud -, Scielo Colombia - Biblioteca Virtual Scientific Electronic Library Online -, EBSCO Publishing y
en el Sistema de Información Científica Redalyc - Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal -.

- Las opiniones expresadas en los artículos firmados son las de los autores y no coinciden necesariamente con las de los editores de la Revista Colombiana de Gastroenterología. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas como elección de productos, dosificación y métodos de empleo, corresponden a la experiencia y al criterio de los autores.
- Todos los textos incluidos en la **Revista Colombiana de Gastroenterología** están protegidos por derechos de autor. Conforme a la ley, está prohibida su reproducción por cualquier medio mecánico o electrónico, sin permiso escrito del Editor.

Precio de la subscripción: $80.000.oo - Precio del ejemplar: $20.000.oo

DISTRIBUNA Editorial
www.libreriamedica.com

Coordinación editorial:
Grupo Distribuna
Carrera 9 B n.º 117 A - 05. Tel.: (571) 213-2379 • 215-8335 • 620-2294
Bogotá, Colombia
Impresión: Gente Nueva. **Corrección:** Ligia Villarraga
Diagramación: Marcela Torres Caballero

www.libreriamedica.com

Volumen 34 No. 3
Julio-Septiembre
2019

Revista Colombiana de Gastroenterología

Trabajos originales

Papel de la ecoendoscopia en la evaluación de la dispepsia no investigada en una población colombiana 231
The role of endoscopic ultrasound in evaluating patients with dyspepsia in a Colombian population
Martín A. Gómez Zuleta, William Otero Regino, Óscar Ruíz Morales.

Efectividad de las vitaminas C y E como tratamiento adyuvante a la terapia triple estándar para *Helicobacter pylori* en una cohorte de la Amazonía peruana 237
Effectiveness of vitamins C and E adjuvant to standard triple therapy for Helicobacter pylori in a cohort from the Peruvian Amazon
Wildor Samir Cubas, Rómulo Reyes Cahuila, Heriberto Arévalo Ramírez, Antonio M. Quispe.

Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico por pH-metría en recién nacidos prematuros con síntomas sugestivos 244
Prevalence of gastroesophageal reflux disease found by pH measurements in preterm infants with suggestive symptoms
Carlos Alberto Velasco Benítez, Ernesto León Vallejo Mondragón, Mauricio Alberto Arévalo Sanabria.

Caracterización de pacientes con hepatitis C crónica tratados en un hospital de alta complejidad de Medellín 249
Characterization of patients with chronic hepatitis C treated in a high complexity hospital in Medellín
Mónica Ledezma-Morales, Juan Carlos Restrepo G., Pedro Amariles, María Camila Trillos A., Rubén Darío Vargas R.

Un ensayo clínico piloto de la efectividad clínica de dos presentaciones de esomeprazol 261
Clinical effectiveness of two esomeprazole presentations in a pilot trial
Carlos Arturo Rojas, Mario Sepúlveda Copete, Jairo Alberto García Abadía, Héctor Raúl Echavarría Abad, Fernando Rosso Suárez, Andrés Fernando Jiménez, Andrés Mauricio Castro Llanos.

Revisiones de tema

Rol de los antiespasmódicos en el manejo del síndrome de intestino irritable (SII) 269
The role of antispasmodics in managing irritable bowel síndrome
Valeria Atenea Costa Barney, Alan Felipe Ovalle Hernández.

Fisiopatología de la hepatitis C y diabetes *mellitus*. Hacia la cura de dos epidemias en el siglo XXI 277
Pathophysiology of Hepatitis C and Diabetes Mellitus: Towards the cure of two epidemics in the 21st century
Harold Muñoz Díaz, Adán Lúquez Mindiola, Andrés Gómez Aldana.

Reportes de caso

Esofagitis eosinofílica: reporte de un caso 288
A case report of eosinophilic esophagitis
Pedro Rosales Torres, Rafael Pila Pérez, Rafael Pila Peláez, Pedro León Acosta, Yudenia Toledo Cabarcos.

Heterotopia pancreática en pólipo gástrico. Presentación de caso 293
A case of heterotopic pancreas in a gastric polyp
Pedro Rosales Torres, Rafael Pila Pérez, Pedro León Acosta, Rafael Pila Peláez.

Síndrome de Budd-Chiari de aparición en el puerperio: reporte de caso y revisión de la literatura 297
Case report and literature review of Budd-Chiari syndrome during the puerperium
Gabriel Sebastián Díaz, Carlos Alberto Salgado, Adolfo Zuluaga, Estefanía Orozco, Juan Ignacio Marín.

Uncinariasis: una causa poco común de hemorragia digestiva y anemia severa 303
Ancylostomiasis: a rare cause of gastrointestinal bleeding and severe anemia
Edwar Jassir Rozo O., Ledmar Jovanny Vargas R., Jessica Paola Jiménez W., Erika Tatiana Szemmelveisz N.

Embolización venosa transcatéter de várices gástricas con *coils* 307
Transcatheter venous coil embolization of gastric varices
Oscar Rivero Rapalino, Camilo Barragán Leal, Diego Salcedo Miranda, Laura Quintero Rojas.

Heterotopia de mucosa gástrica en el intestino delgado, hallazgo en videocápsula endoscópica. Reporte de caso 314
An endoscopic videocapsule finding of heterotopia of the gastric mucosa of the small intestine
Santiago Castaño Quintero, Natalia Calvache, Mauricio Sepúlveda, Catalina Maldonado, Pedro Tomás Argüello, Juliana Escobar, Carlos Arturo Rojas.

Carta al editor

Carta al editor 319
Letter to the editor
Valeria Atenea Costa Barney, Alexander Castañeda Ladino.

Respuesta a la carta al editor 322
Response to the letter to the editor
Gabriel Mosquera-Klinger, Kenny Gálvez Cárdenas, Alejandro Ocampo Hincapié.

Portada: *Videocápsula endoscópica. Estenosis ulcerada concéntrica, rodeada de mucosa edematizada.*
Cortesía de los autores: Santiago Castaño Quintero, Natalia Calvache, Mauricio Sepúlveda, Catalina Maldonado, Pedro Tomás Argüello, Juliana Escobar, Carlos Arturo Rojas.
Artículo: Heterotopia de mucosa gástrica en el intestino delgado, hallazgo en videocápsula endoscópica. Reporte de caso

Papel de la ecoendoscopia en la evaluación de la dispepsia no investigada en una población colombiana

The role of endoscopic ultrasound in evaluating patients with dyspepsia in a Colombian population

Martín A. Gómez Zuleta,[1*] William Otero Regino,[2] Óscar Ruíz Morales.[3]

[1] Especialista en gastroenterología y medicina interna. Hospital Universitario Nacional de Colombia, Hospital Occidente de Kennedy, Unidad de gastroenterología y endoscopia (UGEC). Bogotá, D. C., Colombia.
[2] Profesor titular de medicina, coordinador de gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Clínica Fundadores. Bogotá, D. C., Colombia.
[3] Especialista en gastroenterología y medicina interna. Universidad San Martín, Hospital Occidente de Kennedy, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

***Correspondencia:** martinalonsogomezz@gmail.com.

Fecha recibido: 25/03/18
Fecha aceptado: 29/08/18

Resumen

La dispepsia se define como un dolor o molestia abdominal superior que se considera originado en el tracto gastrointestinal superior. Muchas enfermedades y condiciones clínicas pueden producir dispepsia como la úlcera péptica, cáncer gástrico o esofágico, medicamentos, litiasis biliar, pancreatitis, cáncer de páncreas, entre otras. Por una parte, tradicionalmente la dispepsia solo se evalúa con la endoscopia digestiva y su producción solo es del 27 %. Por otra parte, la ecoendoscopia (ECE), al combinar una imagen endoscópica y una imagen ecográfica, podría ampliar el rango diagnóstico al detectar más causas de dispepsia que puedan ayudar a tratar al paciente de manera más oportuna. **Objetivo:** evaluar si la ECE aumenta el rendimiento diagnóstico que tiene la endoscopia (27 % en nuestro medio) en el enfoque inicial de la dispepsia no investigada (DPNI). **Materiales y métodos:** estudio prospectivo, de prevalencia analítica en pacientes adultos con DPNI, que consultaron a una institución universitaria de Colombia. Los pacientes incluidos consultaron a la unidad de gastroenterología durante el período comprendido entre enero a octubre del 2016 y se programaron para endoscopia digestiva alta (EDA). Bajo sedación guiada por anestesiólogo primero se realizó la fase endoscópica evaluando el esófago, estómago y duodeno; después se realizó la fase ecográfica y se inició el examen de manera retrógrada evaluándose el páncreas en su totalidad, la vía biliar extrahepática, la vesícula biliar, el tronco celíaco, el lóbulo izquierdo del hígado y la región mediastinal. Todas las anormalidades se anotaban en el formulario de ingreso del paciente. **Resultados:** En total se incluyeron a 60 pacientes, de los cuales el 65 % son de sexo femenino con un promedio de edad de 40,8 (desviación estándar: 12,5). Los hallazgos en la fase endoscópica de la ECE fueron principalmente gastritis crónica en 43 pacientes (71,6 %), el resto tenía una lesión estructural (17 pacientes): esofagitis en 5 (8,3 %), úlcera gástrica en 2 (3,3 %), úlcera duodenal en 5 (8,3 %), cáncer gástrico en 4 (6,6 %) y lesión subepitelial gástrica (GIST) en 1 (1,6 %). Los hallazgos en la fase ecográfica de la ECE fueron colelitiasis en 11 (18,3 %), coledocolitiasis en 1 (1,6 %) y pancreatitis crónica en 5 (8,3 %). Aunque solo el 28,3 % (17) de los pacientes con dispepsia tuvo un hallazgo estructural en la fase endoscópica, 18 pacientes (30 %) presentaron algún hallazgo positivo en la fase ecográfica, es decir que el rendimiento subió a un 58,3 % (p <0,001). **Conclusión:** este estudio, aunque pequeño, sugiere que la ECE como método inicial de enfoque en la evaluación de la dispepsia podría llegar a ser útil dado que aumenta el rendimiento diagnóstico en este grupo de pacientes, pasando de un 28,3 % a 58,3 %, lo cual es muy significativo si se tiene en cuenta que estos pacientes con dispepsia y endoscopia negativa usualmente se catalogan como funcionales y solo se les formula medicamentos. Sin embargo, se deben reconocer las fallas metodológicas del estudio y consideramos que es una exploración inicial y deben plantearse estudios más grandes y controlados para confirmar este trabajo; además, se debe tener en cuenta el costo del examen, que es mucho mayor que el de la EDA.

Palabras clave

Ecoendoscopia, evaluación, dispepsia, cáncer gástrico.

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

Abstract

Dyspepsia is defined as upper abdominal pain or discomfort that is considered to originate in the upper gastrointestinal tract. Many diseases and clinical conditions can cause dyspepsia. Among others, they include peptic ulcers, gastric and esophageal cancer, medications, biliary lithiasis, pancreatitis, and pancreatic cancer. Traditionally, dyspepsia is only evaluated with digestive endoscopy whose diagnostic yield is only 27%. On the other hand, endoscopic ultrasound combines an endoscopic image and an ultrasound image thereby potentially broadening diagnostic range to detect more of the causes of dyspepsia allowing treatment of patients in a timelier manner. **Objective**: To evaluate whether endoscopic ultrasound increases the diagnostic yield of endoscopy (27% in our environment) in the initial approach to previously unstudied dyspepsia. **Materials and methods:** This is a prospective study of analytical prevalence in adult patients with previously unstudied dyspepsia who were examined at a university institution in Colombia. The patients included were seen in the gastroenterology unit from January to October 2016 and underwent upper digestive endoscopy and endoscopic ultrasound. Under anesthesiologist-guided sedation, the stomach and duodenal esophagus were first evaluated endoscopically. Then retrograde endoscopic ultrasound was used to evaluate the pancreas in its entirety, the extra hepatic bile duct, the gallbladder, the celiac trunk, the left lobe of the liver and the mediastinal region. All abnormalities were noted on the patient's admission form. **Results:** In total we included 60 patients of whom 65% were female and whose average age of was 40.8 years (SD: 12.5). The findings in the endoscopic phase of the endoscopic ultrasound were mainly chronic Gastritis 43 patients (71.6%), the rest had a structural lesion (17 patients): esophagitis 5 (8.3%), gastric ulcer 2 (3.3%), duodenal ulcer 5 (8.3%), gastric cancer, 4 (6.6%), gastric subepithelial lesion (GIST) 1 (1.6%). In the endoscopy phase, we found 11 cases of cholelithiasis (18.3%), one case of choledocholithiasis (1.6%), and five cases of chronic pancreatitis (8.3%). Only 17 patients of these patients (28.3%) had a structural finding in the endoscopy phase, but 18 additional patients (30%) had some positive finding in the ultrasound phase. In other words, the diagnostic yield rose to 58.3% ($p < 0.001$). **Conclusion:** Although this study's sample size is small, it suggests that using endoscopic ultrasound in the initial evaluation of dyspepsia could be useful since it increased diagnostic yield in this group of patients from 28.3 to 58.3%. This is very significant because patients with dyspepsia and negative endoscopy are usually classified as functional and only treated with medications. However, in recognition of the methodological limitations of this study, it should be considered an initial exploration. Larger, controlled studies should be considered to confirm this work. Another factor that should be considered is the cost of endoscopic ultrasound which is much higher than the upper digestive endoscopy.

Keywords

Endoscopic ultrasound, evaluation, dyspepsia, gastric cáncer.

INTRODUCCIÓN

La dispepsia es un síndrome clínico caracterizado por dolor o malestar en el abdomen superior (1). Afecta por lo menos al 20 % de la población mundial (2) y tiene múltiples causas incluidas patologías benignas y malignas (3, 4). De manera incorrecta, con frecuencia, se reemplaza por las denominaciones *gastritis crónica* o *enfermedad acidopéptica*. En algunos países se ha encontrado que la incidencia anual de la dispepsia es aproximadamente del 1 % y se calcula que una de cada dos personas consultará en algún momento de su vida por síntomas dispépticos. Representa el 5 % de la consulta en medicina general y aproximadamente del 20 % al 30 % de la consulta en gastroenterología (5-7) y afecta negativamente la calidad de vida (8). Cuando un paciente tiene dispepsia y no se le ha estudiado su causa, se denomina *dispepsia no investigada* (DPNI) (8). El enfoque de los pacientes adultos incluye la endoscopia digestiva alta (EDA) y, ocasionalmente, ecografía abdominal superior (EAS) (1, 3). Con base en los resultados, la dispepsia puede ser secundaria u orgánica si hay alteraciones evidentes, o dispepsia funcional (DPF) si el examen no muestra alteraciones que expliquen los síntomas (2, 3).

La utilización temprana de la endoscopia es costo-efectiva (9, 10). El momento de la EDA varía entre los diferentes lugares. En los países desarrollados, se recomienda después de los 55 años y en los que están en vías de desarrollo con alta incidencia de cáncer gástrico, a los 35 años (3). En Colombia no se han realizado estudios de costo-efectividad en esta entidad, pero sí estudios de prevalencia de lesiones endoscópicas en pacientes con DPNI. Hace más de 10 años en un estudio prospectivo de pacientes con DPNI se encontró que el 73 % tenía DPF (11). Otra investigación colombiana en pacientes con DPNI encontró colelitiasis en el 21 % (12).

Globalmente, el rendimiento de la EDA como único método para identificar causas orgánicas no supera el 30 % (1, 11). Por lo anterior, es necesario utilizar otros métodos que tengan mayor sensibilidad ya que, conforme se profundiza en el estudio de esos pacientes, se encuentran causas

desconocidas hasta entonces. Al respecto, recientemente se ha descrito la dispepsia secundaria a *Helicobacter pylori* (13), una nueva entidad que en el pasado se desconocía y estaba involucrada dentro de la categoría de DPF. Actualmente se ha demostrado que aproximadamente el 5 % de los pacientes con *H. pylori* se puede curar de la dispepsia si se erradica la infección (13, 14). Este nuevo hallazgo demuestra la necesidad de seguir investigando etiologías desconocidas que podrían explicar los síntomas dispépticos. Con el enfoque diagnóstico tradicional cuando la EDA es negativa, el diagnóstico es DPF y si no se realizan más estudios se trata al paciente con inhibidores de la bomba de protones (IBP), procinéticos o antidepresivos, entre otros (8), durante varios meses, lo cual puede enmascarar patologías no identificadas con probables complicaciones por las mismas.

La ecoendoscopia (ECE) es un examen que combina la imagen de una EDA convencional con la imagen ecográfica y, cuando se utiliza el equipo radial, la imagen ecográfica evalúa un rango de alrededor de 6 cm de todo el esófago, estómago y duodeno (15). Dado que el ecoendoscopio radial Pentax es frontal (diferente al equipo de Olympus, que es oblicuo), se puede hacer una endoscopia idéntica a una endoscopia convencional; luego se puede hacer la fase ecográfica. Esta visibilidad, más allá del lumen gastrointestinal superior, permitiría diagnosticar más patologías que pudieran asociarse con la dispepsia. Teniendo en cuenta la alta frecuencia de la dispepsia, así como la falta de investigaciones en nuestro medio diferentes a la EDA sobre otras etiologías de esta, se decide realizar el presente trabajo utilizando la ECE dentro del estudio de los pacientes con DPNI con el objetivo de evaluar si este examen aumenta el rendimiento diagnóstico de 27 % que tiene la endoscopia en nuestro medio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de prevalencia analítica en pacientes adultos con DPNI, que consultaron a una institución universitaria de Colombia. Los pacientes incluidos habían consultado a la unidad de gastroenterología durante el período comprendido entre enero a octubre del 2016 y se programaron para EDA. Con la aceptación del paciente y previa firma de consentimiento, en vez de introducir el endoscopio estándar se utilizó el ecoendoscopio Pentax. La dispepsia se definió con base en los criterios de ROMA IV, la cual define la dispepsia como la presencia de síntomas superiores de plenitud posprandial, saciedad temprana y dolor o quemazón epigástrica. Si no hay lesión estructural en la endoscopia se define como *dispepsia funcional* (DPF) (8). Las indicaciones de endoscopia se tomaron de acuerdo con la guía de dispepsia de la Asociación Colombiana de Gastroenterología (ACG), que recomienda realizar la EDA a todos los pacientes mayores 35 años con DPNI, independientemente de tener o no síntomas de alarma (16). Se excluyeron del estudio a los pacientes que tuvieran contraindicación para realizar una endoscopia con sedación, pacientes con EDA previa, pacientes con antecedentes de cirugías gastrointestinales previas (incluidas las colecistectomías) y pacientes a quienes se les hubiera realizado colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o estudios de imágenes del abdomen tales como ecografías, resonancia magnética (RM) o tomografía axial computada (TAC). La ECE se realizó en la forma usual (17).

Se describe brevemente el procedimiento: bajo sedación administrada por un anestesiólogo, se realizó una ECE radial con un ecoendoscopio marca Pentax, que a diferencia del equipo Olympus, tiene una visión frontal que permite hacer una endoscopia idéntica a un endoscopio convencional. Primero se realizó la fase endoscópica en la que se evaluó el esófago, estómago y duodeno, de acuerdo con el protocolo descrito por Yao (18), que consiste básicamente en la evaluación de 21 zonas en el tercio proximal, medio y distal del estómago en forma directa y en retrovisión. A los pacientes se les tomó dos biopsias del antro y dos del cuerpo para evaluar la infección por *H. pylori*, y biopsias adicionales si tenían lesiones estructurales aparentes. Después se realizó la fase ecográfica y el ecoendoscopio se llevó hasta la papila mayor, se inició el examen de manera retrógrada y se evaluó el páncreas en su totalidad, la vía biliar extrahepática, la vesícula biliar, el tronco celíaco, el lóbulo izquierdo del hígado y la región mediastinal. Todas las anormalidades se anotaban en el formulario de ingreso del paciente. El protocolo e investigación y el consentimiento informado los aprobó el comité de ética de la institución participante.

RESULTADOS

En total se incluyeron a 60 pacientes con edad promedio de 40,8 años $\pm$ 12,5 años, 65 % mujeres. Los hallazgos en la fase endoscópica de la ECE fueron principalmente gastritis crónica en 43/60 pacientes (71,6 %) y lesiones estructurales en 17/60, distribuidas del siguiente modo: esofagitis en 5 (8,3 %), úlcera gástrica en 2 (3,3 %), úlcera duodenal en 5 (8,3 %), cáncer gástrico comprobado histológicamente en 4 (6,6 %) y lesión subepitelial gástrica (GIST) en 1 (1,6 %). El 70 % (42/60), tenía *H. pylori*. En 8 pacientes (13 %) se encontró gastritis atrófica y en 6 (10 %) metaplasia intestinal.

Los hallazgos en la fase ecográfica de la ECE fueron colelitiasis en 11/60 (18,3 %), coledocolitiasis en 1(1,6 %), pancreatitis crónica en 5/60 (8,3 %) por los criterios de Rosemont (19), quiste de páncreas (sugestivo de cistadenoma mucinoso) en 1 (1,6 %), cáncer de páncreas en 1 (1,6 %; el cual era estadio T2) y adenopatías mediastinales en 1 (1,6 %; que tenía también cáncer gástrico). Globalmente,

17/60 pacientes (28,3 %) tuvieron alteraciones estructurales en la fase endoscopia y 18/60 (30 %) presentaron algún hallazgo positivo en la fase ecográfica, no vista en la fase endoscópica, es decir que los casos en los cuales se encontró un hallazgo en la ECE no tenían ningún hallazgo estructural en la endoscopia y técnicamente se considerarían como pacientes con DPF. Solo 25 pacientes (41,6 %) no tuvieron ningún hallazgo en la fase de la endoscopia y en la fase de la ECE. En todos los casos se logró visualizar adecuadamente la vesícula, la vía biliar, la cabeza, el cuerpo y la cola del páncreas. Los hallazgos globales se muestran en la **Figura 1**.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se encontró que en los pacientes con DPNI había alteraciones durante la fase endoscópica en 28,3 % de ellos, hallazgo que es similar al 27 % encontrado en una investigación previa de la Universidad Nacional (11), lo cual corrobora el poco rendimiento de la EDA en nuestro medio. En la fase ecográfica de la ECE, se detectaron en 30 % de los pacientes lesiones adicionales que podrían explicar sus síntomas dispépticos, con lo cual el rendimiento final de este último procedimiento y con este equipo de ECE con visión frontal es de 58,3 % (p <0,001), es decir que solo 25 (41,6 %) de los 60 pacientes evaluados tuvieron un resultado *normal*.

El hallazgo de colelitiasis en el 18 % de los pacientes coincide con la prevalencia de esta patología en occidente (20, 21). Sin embargo, no se puede concluir que la presencia de cálculos en la vesícula sea la causa de los síntomas dispépticos, ya que el síntoma más frecuentemente asociado con estos es el cólico. Para determinar la asociación de las dos entidades se necesitaría un estudio con mayor número de pacientes, probablemente de casos y controles. Sin embargo, todos los gastroenterólogos saben que los pacientes con colelitiasis no necesariamente se manifiestan con dolor cólico en el hipocondrio derecho (típico), sino que pueden manifestarse con síntomas en el epigastrio generalmente posprandiales, muy sugestivos de dispepsia. Si se sustrae el hallazgo de colelitiasis, la ECE supera la EDA en 12 % y, dado el tipo de patologías pancreáticas encontradas, se puede inferir que, si en los pacientes con DNI solo se tiene en cuenta la EDA, cuando esta es negativa, erróneamente se concluiría que es DPF y el manejo sería con procinéticos, IBP o antidepresivos (22) de manera prolongada, que al no lograr mejoría significativa, podrían generar ansiedad en los pacientes y, para la seguridad de pacientes y médicos, en muchos casos la investigación continuaría con exámenes adicionales como ecografía abdominal, TAC u otros estudios (8, 22).

El hallazgo de patología pancreática en más del 11 % y en un paciente con coledocolitiasis plantea un nuevo enfoque para los pacientes con DPF y síntomas persistentes. Ante

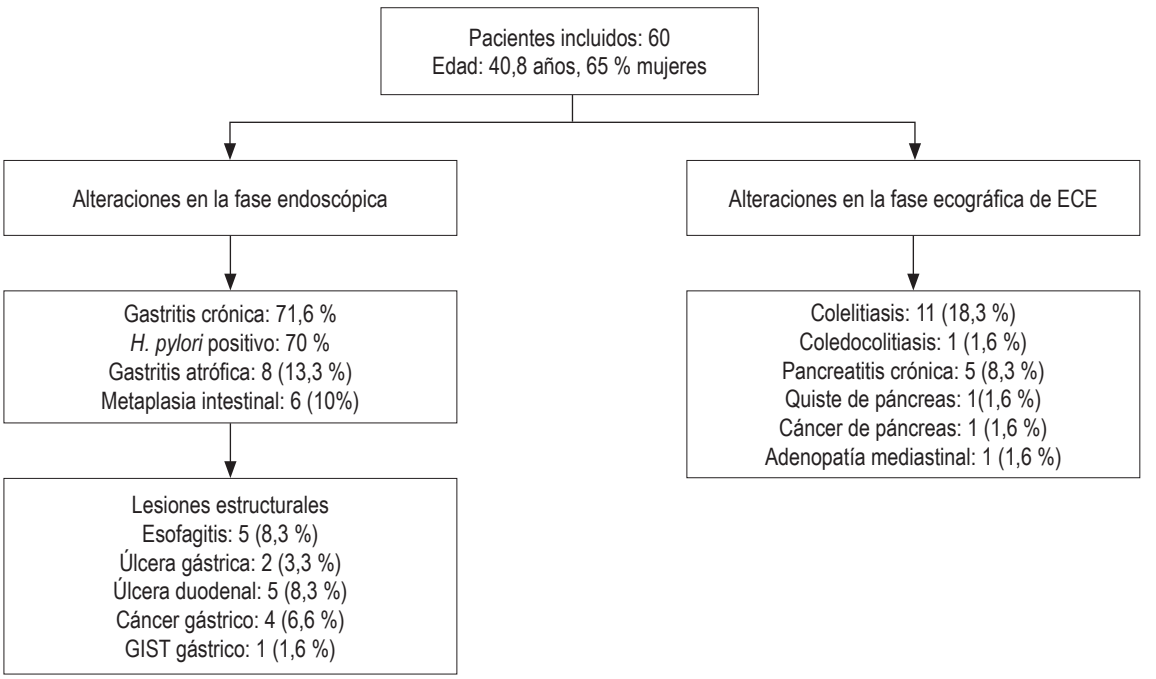


Figura 1. Resultados globales del estudio.

ese tipo de pacientes, el próximo paso no sería repetir la EDA, sino una ECE biliopancreática e, incluso, hacer este examen en vez de ecografía, TAC o RM abdominal. En un estudio de hace más de 15 años se sugirió que la ECE podía ser más costo-efectiva (23). En un estudio más reciente, Chang y colaboradores (24) demostraron que en Estados Unidos la ECE como primer examen es más costo-efectiva que una EDA, seguida de ecografía abdominal ante la persistencia de los síntomas. Si se hiciera TAC abdominal o RM, serían más evidentes las ventajas de la ECE. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios internacionales y los del presente estudio, consideramos que en nuestro medio es necesario y oportuno determinar el lugar de la ECE biliopancreática en los pacientes con DPNI. Por lo anterior se considera que, dado el alto costo de la ECE en nuestro medio, sería prematuro recomendar este examen en todos los pacientes con DPNI. Sin embargo, la prevalencia de patología biliopancreática demuestra que por lo menos sea el examen de elección ante un paciente con DPF que no mejore con los tratamientos convencionales.

Un aspecto muy importante que por el momento limitaría el uso de ECE como examen de rutina, por lo menos en nuestro medio, es que se ha exagerado y se sigue exagerando la complejidad de este procedimiento. Realizar una ECE gastroesofágica o del páncreas es un procedimiento relativamente sencillo que no toma más de 5 o 10 minutos y cuyo entrenamiento no es muy complejo. Esto recuerda lo que sucedía con la CPRE en sus inicios, hace más de 50 años, cuando se le consideraba un procedimiento *muy complejo* y solo realizable por muy pocos gastroenterólogos y también en muy pocos centros. Actualmente es un procedimiento de rutina realizado por muchos gastroenterólogos a nivel global sin tener en cuenta que la CPRE es un examen mucho más complejo y peligroso que una ECE (24). La complejidad real de la ECE es en la parte terapéutica o invasiva de la misma, tal como la estatificación del cáncer de páncreas, la punción o los drenajes. Por tanto, es momento de desmitificar la ECE no terapéutica y, entendiendo esa realidad, no debería ser difícil imaginar que en un futuro próximo se pudiera utilizar para la evaluación inicial de la DPNI, una patología compleja que curiosamente muchos consideran un problema *insignificante* o fácil, cuando se le denomina *gastritis* o *enfermedad acidopéptica*. En realidad, es un síndrome complejo de abordar, por su naturaleza recurrente, que adicionalmente deteriora la calidad de vida de los pacientes, gasta muchos recursos económicos de los sistemas de salud del mundo y adicionalmente podría tener etiologías serias y no sospechadas, como las encontradas en el presente estudio.

Hasta donde hemos revisado, para nuestro conocimiento este es el primer estudio que se hace en América Latina sobre ECE con equipo frontal en la evaluación inicial de los pacientes con dispepsia. Un estudio de diseño similar, de hace más de 15 años (25) no detectaba todas las lesiones endoluminales cuando se comparaba con la endoscopia ya que se usó un ecoendoscopio marca Olympus, que tiene solo visión oblicua, que a diferencia de las otras marcas (Fuji o Pentax) que tienen visión frontal, no permite hacer una endoscopia convencional (15) porque limita la fase endoscópica, por lo que no se pudieron evaluar muchas áreas y esto puede contribuir a que permanecieran ocultas lesiones como úlceras o tumores.

Adicionalmente, es importante tener en cuenta que actualmente con frecuencia se ejerce una *medicina defensiva* (26), en la cual muchos pacientes presionan al médico para que se llegue a un diagnóstico rápido de su enfermedad porque están ansiosos con la misma y no aceptan que su dolor solo se explique por una *gastritis* y el médico se deja influenciar pidiendo múltiples exámenes que incluso pueden ser más costosos que una ECE.

Las limitaciones de esta investigación incluyen el tamaño de la muestra (no calculado) y que no es multicéntrico, por lo cual sería conveniente plantear estudios con una muestra de mayor tamaño para confirmar los hallazgos de este trabajo.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio se encontró que en los pacientes con DPNI, la ECE supera el rendimiento de la EDA en 30 %, logrando identificar patologías en 58,3 % frente a 28,3 % (solo de la fase endoscópica) de los pacientes (p <0,001). Cuando un paciente con DPNI tiene EDA negativa, con base en las recomendaciones actuales, tendría DPF y la conducta es la utilización indefinida de medicamentos cuya eficacia es moderada. Con los hallazgos del presente estudio, se plantea la posibilidad de que la ECE sea el examen inicial de evaluación o que, ante la persistencia de los síntomas, el próximo examen sería una ECE y no una ecografía o TAC o RM. Se justifica realizar estudios de costo-efectividad en nuestro medio para determinar si este examen podría ser el de primera elección por encima de la endoscopia convencional.

Conflicto de interés

Ninguno.

REFERENCIAS

1. Graham DY, Rugge M. Clinical practice: diagnosis and evaluation of dyspepsia. J Clin Gastroenterol. 2010;44(3):167-72. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c64c69.

2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006;130:1466-79. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.059.
3. Otero W, Gómez M, Otero L. Enfoque del paciente con dispepsia y dispepsia funcional. Rev Colomb Gastroenterol. 2014;29:132-8.
4. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. N Engl J Med. 2015;373:1853-63. doi: 10.1056/NEJMra1501505.
5. Halder SLS, Talley NJ. Functional dyspepsia: A New Rome III Paradigm. Curr Treat Options Gastroenterol. 2007;10(4):259-72. doi: 10.1007/s11938-007-0069-0.
6. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. Gastroenterology. 2005;129(5):1756-80. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.020.
7. Talley NJ, Vakil N. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2005;100(10):2324-37. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00225.x.
8. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2016;150:1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
9. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A, et al. Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomised controlled trial in primary care. Lancet. 2000;356(9246):1965-9.
10. Bytzer P. Diagnostic approach to dyspepsia. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18:681-93. doi: 10.1016/j.bpg.2004.04.005.
11. Pineda LF, Otero W, Gómez M, Arbeláez V. Enfermedad estructural y valor predictivo de la Historia Clínica en pacientes con dispepsia no investigada. Rev Col Gastroenterol. 2004;19:13-25.
12. Gómez M, Otero W, Rincón J. Frecuencia de colelitiasis en dispepsia funcional, enfermedad por reflujo gastro-esofágico y en pacientes asintomáticos. Rev Colomb Gastroenterol. 2007;22(3):64-172.
13. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64:1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
14. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66:6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
15. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall Med. 2013;34(2):169-84. doi: 10.1055/s-0033-1335205.
16. Pineda LF, Rosas MC, Amaya M, Rodríguez A, Luque A, Agudelo F, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia en adultos. Rev Colomb Gastroenterol. 2015;30(Suppl 1):9-16.
17. Godfrey EM, Rushbrook SM, Carroll NR. Endoscopic ultrasound: a review of current diagnostic and therapeutic applications. Postgrad Med J. 2010;16(4):111-22. doi: 10.1136/pgmj.2009.096065.
18. Yao K. Endoscopic diagnosis of early gastric cancer. Ann Gastroenterol. 2013;26(1):11-22.
19. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointest Endosc. 2009;69(7):1251-61. doi: 10.1016/j.gie.2008.07.043.
20. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, Gangarosa LM, Brown A, Ringel Y, et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004. Gastroenterology. 2004;126(5):1448-53. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.025.
21. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 year after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. Dig Dis Sci. 2007,52:1313-25. doi: 10.1007/s10620-006-9107-3.
22. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G, et al. Functional dyspepsia. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17081. doi: 10.1038/nrdp.2017.81.
23. Sahai AV, Penman ID, Mishra G, Williams D, Pearson A, Wallace MB, et al. An assessment of the potential value of endoscopic ultrasound as a cost-minimizing tool in dyspeptic patients with persistent symptoms. Endoscopy. 2001;33(8):662-7. doi: 10.1055/s-2001-16223.
24. Chang KJ, Erickson RA, Chak A, Lightdale C, Chen YK, Binmoeller KF, et al. EUS compared with endoscopy plus transabdominal US in the initial diagnostic evaluation of patients with upper abdominal pain. Gastrointest Endosc. 2010;72(5):967-74. doi: 10.1016/j.gie.2010.04.007.
25. Lee YT, Lai AC, Hui Y, Wu JC, Leung VK, Chan FK, et al. EUS in the management of uninvestigated dyspepsia. Gastrointest Endosc. 2002;56(6):842-8.
26. Studdert DM, Mello MM, Sage WM. Defensive medicine among high-risk specialist physicians in a volatile malpractice environment. JAMA. 2005;293:2609-261. doi: 10.1001/jama.293.21.2609.

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.292

Efectividad de las vitaminas C y E como tratamiento adyuvante a la terapia triple estándar para *Helicobacter pylori* en una cohorte de la Amazonía peruana

Effectiveness of vitamins C and E adjuvant to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* in a cohort from the Peruvian Amazon

Wildor Samir Cubas,[1*] Rómulo Reyes Cahuila,[2] Heriberto Arévalo Ramírez,[3] Antonio M. Quispe.[4]

[1] Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Martín, San Martín, Perú.
[2] Servicio de Gastroenterología, Hospital Essalud II-Tarapoto, San Martín, Perú.
[3] Área de Microbiología y Parasitología, Universidad Nacional de San Martín, San Martín, Perú.
[4] Universidad Continental, Lima, Perú.

***Correspondencia:** wsamircubas@gmail.com

Fecha recibido: 17/09/18
Fecha aceptado: 18/12/18

Resumen

Introducción y objetivos: la terapia con vitaminas C y E ha sido propuesta como adyuvante a la terapia triple estándar (TTE) con el fin de incrementar la tasa de erradicación del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). En este estudio probamos esta hipótesis en una cohorte de pacientes de la Amazonía peruana. **Materiales y métodos:** retrospectivamente, evaluamos una cohorte de 50 pacientes infectados con *H. pylori* del Hospital de Tarapoto en el período comprendido entre julio-diciembre de 2016; de estos, 25 fueron tratados con TTE (amoxicilina 1 g, claritromicina 500 mg y omeprazol 20 mg, dos veces al día por 14 días) en adyuvancia con las vitaminas C y E, y 25 fueron tomados al azar (1:1), quienes solo recibieron TTE. Se estimó y comparó la efectividad de ambos tratamientos utilizando un modelo regresión general lineal con familia Poisson y link log, teniendo como desenlace de interés la erradicación del *H. pylori* confirmada por histopatología. **Resultados**: al comparar la cohorte de expuestos y con los no expuestos, no se encontraron diferencias significativas en sus características basales, incluyendo edad (38 ± 11 frente a 36 ± 10 años), género masculino (65 % frente a 63 %), síntomas y diagnóstico histopatológico. Al comparar la efectividad de ambos tratamientos, se encontró un incrementó no significativo en las tasas de erradicación del 9,5 % (91 % frente a 82 %, razón de tasas de incidencia = 1,11; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,92 a 1,36). **Conclusiones:** la terapia adyuvante con vitaminas C y E podría ayudar a incrementar la efectividad de la TTE para *H. pylori* en pacientes de la Amazonía peruana, aunque se requiere confirmar esta hipótesis en un ensayo clínico.

Palabras clave

Ácido ascórbico, vitamina E, *Helicobacter pylori*, Perú.

Abstract

Introduction and Objectives: Adjuvant therapy with vitamins C and E has been proposed to increase standard triple therapy's Helicobacter pylori eradication rate. This study tested this hypothesis in a cohort of patients from the Peruvian Amazon. **Material and Methods:** We retrospectively evaluated a cohort of 50 patients at Tarapoto Hospital who were treated for H. pylori infections from July to December 2016. Of these, 25 were randomly selected to receive standard triple therapy of 1 g amoxicillin, 500mg clarithromycin and 20mg omeprazole twice a day for 14 days plus adjuvant vitamins C and E. The other 25 only received standard triple therapy. The effectiveness of both treatments was estimated and compared using a general linear regression model using the Poisson family of distributions and log link with H. pylori eradication confirmed by histopathology as the outcome of interest. **Results:** A comparison of the two groups found no significant differences in their baseline symptoms, histopathological diagnoses, ages (38 ± 11 years vs. 36 ± 10 years) or genders (65% male vs. 63% male). A comparison of the effectiveness both treatments found a non-significant increase in eradication rates of 9.5% (91% vs. 82%, incidence rate ratio = 1.11; 95% confidence interval: 0.92 to 1.36). **Conclusions:** Adjuvant therapy with vitamins C and E may help increase the effectiveness of standard triple therapy for H. pylori in patients in the Peruvian Amazon, although this hypothesis needs to be confirmed in a clinical trial.

Keywords

Ascorbic acid; Vitamin E; drug therapy; Helicobacter pylori; Peru (source: Decs BIREME).

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

INTRODUCCIÓN

La infección por *H. pylori* es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en adultos a nivel mundial (1). En países en desarrollo, se estima que tiene una prevalencia por encima del 70 %, mientras en países desarrollados es cercana al 35 % (2). Esta bacteria coloniza el estómago y suele producir síntomas en el 32 % de los casos, siendo los más frecuentes el dolor abdominal, la regurgitación, la pirosis, las náuseas y la hiporexia (3). En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado al *H. pylori* como un agente carcinógeno tipo 1, debido a su estrecha relación con el cáncer gástrico (4). Por esta razón, se recomienda su inmediata erradicación al momento del diagnóstico, ya que es un microorganismo de alta patogenicidad (5).

En la actualidad, el tratamiento de primera línea para erradicar el *H. pylori* es la terapia triple estándar (TTE), la cual consiste en la administración de dos antibióticos (amoxicilina 2 g dos veces al día y claritromicina 500 mg dos veces al día) y un inhibidor de bomba de protones (omeprazol 20 mg dos veces al día) de forma diaria por dos semanas (5). Hasta la década pasada, con esta terapia, en el mejor de los casos, se alcanzaban tasas de erradicación del *H. pylori* del 77-82 % (6, 7); desde entonces, se han propuesto diferentes modificaciones a la TTE con el objeto de incrementar estas tasas, entre las que podemos destacar la terapia cuádruple, la secuencial, la híbrida y la adyuvante con vitaminas C y E (8). Precisamente, esta última ha generado gran expectativa al tratarse de una terapia relativamente inocua y accesible, y porque, según algunos reportes, puede contribuir a elevar las tasas de erradicación por encima del 90 % (9). En el caso de la vitamina C, se ha demostrado que su efecto adyuvante se debe a su capacidad de inhibir la formación de compuestos N-nitroso y metabolitos reactivos de oxígeno en la mucosa gástrica (10), ambos considerados vitales para el crecimiento y la carcinogenicidad del *H. pylori* (11). Por su parte, el efecto adyuvante de la vitamina E se debe a su capacidad para inhibir la peroxidación de los lípidos y el estrés oxidativo a nivel del microambiente creado por esta bacteria en la mucosa gástrica (12), también considerados factores esenciales para el crecimiento y patogenia del *H. pylori* (13).

Los primeros estudios que evaluaron los efectos de la terapia adyuvante con vitaminas C y E arrojaron resultados poco favorables (14). De hecho, el primer metaanálisis publicado por Li en el 2011 planteó que las evidencias disponibles hasta ese momento para recomendar dicha terapia carecían de hallazgos significativos (riesgo relativo = 0,93; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,56-1,53) (15). Sin embargo, los nuevos estudios realizados muestran resultados satisfactorios y significativos, y le atribuyen a la terapia adyuvante con vitaminas C y E tasas de erradicación que sobrepasan el 20 % de diferencia frente a la terapia triple estándar (16). Estos valores podrían ser incluso mayores en el caso de pacientes con bajos niveles de capacidad antioxidante y anemia ferropénica, según los últimos reportes publicados (17, 18). Esto último es muy importante debido que en el Perú, la prevalencia de anemia ferropénica supera el 40 % (19), y en las regiones de la selva peruana, incluyendo el departamento de San Martín, estos valores oscilan alrededor del 24 % (20). En la mayoría de casos, esta patología carencial está asociada con la mala absorción del hierro en presencia de bajas concentraciones de vitamina C (21); por esta razón, el presente estudio intenta determinar la efectividad atribuible al uso de antioxidantes (vitaminas C y E) como tratamiento adyuvante a la TTE para *H. pylori* en una cohorte de pacientes de la Amazonía peruana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en el distrito de Tarapoto, provincia de San Martín (6°29′00″S, 76°22′00″O, población ~118,000), departamento de San Martín, en la región del nororiente del Perú. Se evaluó a toda la cohorte de pacientes con infección por *H. pylori* diagnosticados en el Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto entre los meses de julio a diciembre del 2016, quienes recibieron como tratamiento la TTE en adyuvancia con las vitaminas C y E (expuestos). Con la finalidad de estimar el efecto atribuible del tratamiento adyuvante con las vitaminas C y E, se comparó a la cohorte de expuestos con una cohorte de no expuestos. Para ello, se tomó una muestra (1:1) al azar (por muestreo aleatorio simple) del total de pacientes que durante el mismo período de tiempo fueron diagnosticados con infección por *H. pylori*, tratados con la TTE y no fueron expuestos a la terapia adyuvante con vitaminas C y E. Para comparar la efectividad del tratamiento, ambas cohortes (expuestos y no expuestos) fueron seguidas retrospectivamente para medir y comparar la tasa de erradicación del *H. pylori*. Con el objeto de evitar sesgo de información, se planteó *a priori* que para declarar la erradicación del *H. pylori*, esta debía ser confirmada por histopatología posendoscopía digestiva alta al término del tratamiento.

Población y muestra

La cohorte de expuestos estuvo constituida por todos los casos de pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: adultos con edades comprendidas entre los 18-60 años, sintomáticos (dolor abdominal, regurgitación, pirosis, náuseas y/o hiporexia), con diagnóstico histopatológico de infección por *H. pylori*, que recibieron como tratamiento la TTE en adyuvancia con vitaminas C

y E. Por su parte, la cohorte de no expuestos fue tomada al azar (muestra 1:1) entre todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de infección por *H. pylori*, que solo recibieron como tratamiento la TTE. En ambas muestras se excluyeron a todos los casos que cumplieron cualquiera de los siguientes criterios: tratamiento previo para *H. pylori*, antecedentes de úlcera gástrica o duodenal, neoplasia de cualquier índole, ser portadores de alguna enfermedad metabólica, mujeres gestantes o en período de lactancia, tratamiento previo con antibióticos <6 meses, alergia a penicilinas u otros antibióticos, y antecedentes de cirugía gástrica previa. En cuanto al tamaño de muestra, se estimó que se requeriría mínimo de 50 pacientes (25 expuestos y 25 no expuestos) para encontrar diferencias en las tasas de erradicación >25 %, y se asumió una tasa de erradicación en los no expuestos del 70 %, un IC exploratorio del 90 % y un poder de estudio del 80 %. Independientemente de ello, para maximizar el poder de estudio *a priori*, se previó incluir a todos los pacientes expuestos que cumplieran con estos criterios de selección durante el período de estudio

Terapia triple estándar para el *H. pylori*

Todos los pacientes infectados por el *H. pylori* recibieron la TTE de forma gratuita, la cual fue proporcionada por el hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto. La TTE es considerada como la primera línea de tratamiento contra el *H. pylori* (8), y consiste en la administración por vía oral de amoxicilina (1 g dos veces al día), claritromicina (500 mg dos veces al día) y omeprazol (20 mg dos veces al día) por 14 días.

Terapia triple estándar en adyuvancia con vitaminas C y E

El uso de una forma adyuvante de las vitaminas C y E junto a la TTE es producto del surgimiento de nuevas y potenciales alternativas terapéuticas contra el *H. pylori.* Esta terapia consiste en la administración de la vitamina C (500 mg dos veces al día) y E (200 UI dos veces al día) 30 días después de haber finalizado la TTE (9).

Recolección de datos

En todos los casos se utilizó como fuente primaria de información las historias clínicas del hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto, donde fueron tratados tanto los expuestos como los no expuestos. En el caso de los expuestos, todos los datos de interés fueron tomados de sus historias clínicas conforme fueron identificados por el investigador principal (Wildor Samir Cubas, WSC); mientras que en el caso de los nos expuestos, primero se procedió a la elaboración de un marco muestral con los números de historias clínicas según el orden cronológico, se tomó la muestra y, recién en una segunda instancia, se procedió al levantamiento de los datos. En ambos casos se levantaron como variables de interés la edad, el género, el ámbito laboral, la procedencia, la sintomatología principal, el tiempo de enfermedad y los hallazgos endoscópicos e histopatológicos pre y posexposición a las terapias asignadas. Todas las variables de interés del estudio fueron medidas de manera estándar, y recogidas de manera retrospectiva de las historias clínicas de cada sujeto de estudio. Para facilitar la recolección de los datos, se elaboró una lista de chequeo con rangos de valores y categorías preestablecidas a fin de garantizar un levantamiento fidedigno de los datos. Terminado dicho proceso, los datos fueron doblemente digitados, y cualquier discrepancia se resolvió revisando de nuevo las historias clínicas.

Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de las características clínico-epidemiológicas basales de la población de estudio. Para ello, se calculó la media, la desviación estándar (DE) de las variables cuantitativas, la frecuencia absoluta y la relativa de las variables cualitativas. Asimismo, con el objeto de analizar la comparabilidad de las características basales de los expuestos y no expuestos, se utilizó la prueba exacta de Fisher y la prueba χ^2 para la comparación de proporciones. Finalmente, para la estimación de la efectividad atribuible a la terapia adyuvante con los antioxidantes (vitaminas C y E), se realizó un análisis de regresión de Poisson multivariante, utilizando el método de modelos anidados para aislar dicho efecto controlado por sus características basales. En este análisis se tomó como potenciales factores de confusión la edad, el género, la adherencia al tratamiento, el tiempo de enfermedad y el número de síntomas. En todos los casos, el análisis de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico STATA MP v13, y considerando un IC del 95 %.

Consideraciones éticas

El comité de ética del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", en Lima, Perú, revisó y aprobó el protocolo de este estudio. Se respetó la confidencialidad de la información, y no fue necesario el uso del consentimiento informado, porque los datos se obtuvieron de forma retrospectiva.

RESULTADOS

Características de la población de estudio

Durante el período comprendido entre julio-diciembre del 2016, se evaluó un total de 50 pacientes con infección por

H. pylori, quienes recibieron la terapia erradicadora según su asignación metodológica, de los cuales cinco pacientes (10 %) fueron excluidos del análisis porque no completaron el tratamiento. De estos cinco, dos pertenecían al grupo de los expuestos y tres al grupo de los no expuestos. Entre los 45 pacientes analizados, no se encontraron diferencias entre los expuestos y no expuestos (23 frente a 22) en términos de predominio del género masculino (65 % frente a 64 %) y edad promedio (38 ± 11 frente a 36 ± 10 años), la cual fue de 37 ± 11 años (rango: 19-59 años). La mayoría de los pacientes procedía de la ciudad de Tarapoto (74 % frente a 64 %), y el resto de las zonas rurales de la periferia (26 % frente a 36 %); la mayoría trabajaba en el sector público (52 % frente a 63 %), los restantes eran trabajadores del sector privado (39 % frente a 31 %) o desempleados (9 % frente a 5 %). El principal motivo de consulta de los pacientes en el servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto fue el dolor abdominal (43 % frente a 40 %), seguido de la regurgitación (22 % frente a 27 %), pirosis (17 % frente a 18 %), hiporexia (13 % frente a 5 %) y náuseas (4 % frente a 9 %). El tiempo de presentación de las manifestaciones clínicas en los participantes fue, en la mayoría de los casos, mayor a siete días (74 % frente a 77 %). Según los hallazgos endoscópicos encontrados previos a la terapia erradicadora, las lesiones gástricas más frecuentes en los pacientes analizados fueron gastritis antral (43 % frente a 55 %), pangastritis (43 % frente a 27 %) y metaplasia intestinal leve (13 % frente a 18 %).

Efectividad de las terapias erradicadoras para *H. pylori*

La efectividad global de las terapias erradicadoras para *H. pylori*, expresadas como la tasa de erradicación, se estimó en un 87 % (IC del 95 %: 76 % a 97 %); mientras que las tasas de erradicación específicas encontradas en la muestra de los expuestos y no expuestos fueron del 91 % (IC del 95 %: 79-100 %) frente a 82 % (IC del 95 %: 64-99 %), respectivamente. Con estas tasas de efectividad se estimó la razón de tasas de incidencias de 1,12 (IC del 95 %: 0,88 a 1,41).

DISCUSIÓN

La terapia adyuvante con vitaminas C y E ha sido reportada como una alternativa efectiva para incrementar la tasa de erradicación de *H. pylori* atribuible a la TTE. Sin embargo, aunque tal podría ser el caso de los pacientes infectados con *H pylori* en la Amazonía peruana, los resultados de nuestro estudio no nos permiten ser concluyentes al respecto. De hecho, si bien nuestros datos sugieren un efecto favorable a la terapia adyuvante (incremento en la tasa de erradicación = 9,5 %; 91 % frente a 82 %; razón de tasas de incidencia = 1,11; IC del 95 %: 0,92 a 1,36); lo cierto es que, en nuestro estudio, tal efecto resultó estadísticamente no significativo (**Figura 1**). Esto podría deberse a dos razones: por un lado, que dicho efecto no exista; por otro lado, que de hecho exista, pero su magnitud sea tan pequeña como para haber sido detectada con un poder de estudio tan pequeño como el nuestro.

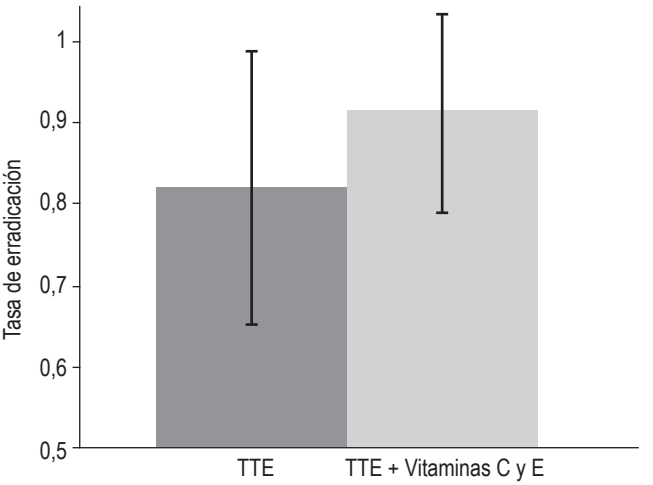


Figura 1. Efectividad atribuible al uso de las vitaminas C y E como tratamiento adyuvante a la terapia triple estándar para pacientes infectados con *H. pylori*, en una población de la Amazonía peruana. El tratamiento adyuvante con las vitaminas C y E podría ayudar a incrementar las tasas de erradicación obtenidas con TTE en los pacientes infectados con *H. pylori* (91 % frente a 82 %, razón de tasas de incidencia =1,11; IC del 95 %: 0,92 a 1,36).

De acuerdo con algunos estudios previos, las tasas de erradicación atribuibles a la TTE en adyuvancia con las vitaminas C y E pueden ser tan altas como 94 % (9). Esta tasa de erradicación es muy similar a la encontrada en nuestro estudio (91 %) (**Tabla 1**). Estos valores obtenidos podrían explicarse debido a que la población estudiada probablemente contaba con algún nivel de deficiencia de su capacidad antioxidante, debido que este escenario se evidenció en un estudio experimental llevado a cabo en Asia, donde la muestra infectada por *H. pylori*, además, presentó bajos niveles de capacidad antioxidante, y que después de la administración de la terapia erradicadora en adyuvancia con vitaminas C y E se obtuvieron tasas de erradicación superiores a la terapia estándar (16). Posteriormente, estudios reportaron que individuos con bajos niveles de antioxidantes estaban relacionados con la persistencia y una mayor virulencia por *H. pylori*, y que además la mejora del mismo afectaría la supervivencia de dicha bacteria (22, 23). Otro factor involucrado en la patogenia por *H. pylori* es su relación directa con la anemia ferropénica en los individuos infectados, debido a que existe una mala absorción del hierro en presencia de bajas concentraciones de antioxidantes,

como es el caso de la vitamina C producto de la infección por *H. pylori* (17, 21). De tal manera que esto podría sumarse a la problemática de un país sudamericano como el Perú, cuyos últimos reportes de prevalencia de infección por *H. pylori* y anemia superan el 60 % y 40 %, respectivamente (19, 24);y en regiones de la Amazonía peruana, incluyendo el departamento de San Martín, los valores de la anemia oscilan alrededor del 24 % (20).

Tabla 1. Tasa de erradicación de *H. Pylori* según la exposición a la terapia con vitamina C y E

Variables	Expuestos		No expuestos	
	n	%	n	%
Erradicación				
Sí	21	91	18	82
No	2	9	4	18
Total	23	100	22	100

Tomada de: historias clínicas de pacientes infectados con *H. pylori* del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto, entre los meses de julio a diciembre del 2016.

Los hallazgos encontrados en nuestro trabajo nos indican que la TTE en adyuvancia con las vitaminas C y E cuenta con resultados terapéuticos superiores frente a la TTE en monoterapia (91 % frente a 82 %) y, teniendo en cuenta la estrecha relación que guardan la infección por *H. pylori,* la anemia y los bajos niveles de antioxidantes, podemos inferir que la suplementación con las vitaminas C y E en las terapias erradicadoras podrían haber mejorado indirectamente los niveles de antioxidantes en los sujetos de estudio, lo cual contribuye de alguna forma al éxito de las tasas de erradicación de *H. pylori* por encima del estándar. A pesar de la existencia de estudios en la década pasada que plantean que las evidencias disponibles para recomendar dicha terapia carecen de hallazgos significativos (15), en la actualidad se han venido desarrollando diversos trabajos con la finalidad de demostrar la efectividad terapéutica de la terapia erradicadora en adyuvancia con las vitaminas C y E (25-27).

Al igual que con otros estudios, las infecciones por *H. pylori* fueron observadas con mayor frecuencia en pacientes adultos (24, 28, 29) del género masculino (30, 31). Sin embargo, contrario a lo esperado, se observó que la mayoría de los pacientes infectados con *H. pylori* (68 %) procedían de las zonas urbanas de Tarapoto, y los restantes de las áreas rurales (**Tabla 2**). Esto puede deberse a un efecto del diseño, toda vez que las infecciones por *H. pylori* son comúnmente reportadas como asociadas a malas condiciones socioeconómicas y a servicios básicos deficientes con acceso limitado a agua potable; sin embargo, en el Perú, disponer de agua potable no parece ser suficiente para prevenir nuevas infecciones por *H. pylori*. De hecho, según un estudio reciente llevado a cabo en la ciudad de Lima, donde la mayoría de la población tiene acceso a agua potable, es común encontrar restos de material genético de *H. pylori* en el agua potable (32). Y lo que es más preocupante aún, no es raro encontrar cepas de *H. pylori* resistentes a niveles estándar de hipoclorito de sodio (cloro) (33).

Tabla 2. Características de la población

Variables	Expuestos		No expuestos	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	15	65 %	14	64 %
Femenino	8	35 %	8	36 %
Procedencia				
Tarapoto	17	74 %	14	64 %
Periferia	6	26 %	8	36 %
Ámbito laboral				
Público	12	52 %	14	63 %
Privado	9	39 %	7	32 %
Desempleado	2	9 %	1	5 %
Motivo de consulta				
Dolor abdominal	10	43 %	9	41 %
Regurgitación	5	22 %	6	27 %
Pirosis	4	17 %	4	18 %
Hiporexia	3	13 %	1	5 %
Náuseas	1	4 %	2	9 %
Tiempo de enfermedad				
>7 días	17	74 %	17	77 %
<7 días	6	26 %	5	23 %
Histopatología inicial				
Gastritis antral	10	43 %	12	55 %
Pangastritis	10	43 %	6	27 %
Metaplasia intestinal	3	14 %	4	18 %

Tomada de: historias clínicas de pacientes infectados con *H. pylori* del Servicio de Gastroenterología del Hospital del Seguro Social (EsSalud) de Tarapoto, entre los meses de julio a diciembre del 2016.

En conclusión, se puede decir que el tratamiento adyuvante con vitaminas C y E podría ayudar a incrementar la efectividad atribuible a la TTE para *H. pylori* en los pacientes de la Amazonía peruana; sin embargo, para demostrar ello se recomienda realizar más investigaciones de tipo experimental con la finalidad de obtener una mayor evidencia terapéutica.

Contribuciones de autoría

WSC, RRC, HAR y AMQ participaron en el diseño del estudio, la interpretación de los resultados y la redacción del manuscrito; además, WSC, RRC y HAR participaron en la recolección de datos; y AMQ participó en el análisis de los datos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en la ejecución y publicación de este artículo.

REFERENCIAS

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017 Aug;153(2):420-429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
2. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Apr;47(7):868-876. doi: 10.1111/apt.14561.
3. Suzuki H. Helicobacter pylori-Associated Upper Gastrointestinal Symptoms: FD or HpD? Dig Dis Sci. 2017 Jun;62(6):1391-1393. doi: 10.1007/s10620-017-4556-4.
4. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.
5. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. Gastroenterology. 2016 Jul;151(1):51-69.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
6. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for Helicobacter pylori has not changed over the last decade, but it is not good enough. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Dec;34(11-12):1255-68. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04887.x.
7. Novoa Reyes I, Caravedo Martínez M, Huerta-Mercado TJ, De los Ríos Senmache R, Pinto Valdivia J, Bussalleu Rivera A. Recurrencia de la infección gástrica con Helicobacter pylori en adultos peruanos con distrés postprandial dos años después de la erradicación exitosa. Rev Gastroenterol del Perú. 2014;34(1):15-21.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017 Jan;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
9. Sezikli M, Cetinkaya ZA, Sezikli H, Güzelbulut F, Tiftikçi A, Ince AT, et al. Oxidative stress in Helicobacter pylori infection: does supplementation with vitamins C and E increase the eradication rate? Helicobacter. 2009 Aug;14(4):280-5. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00686.x.
10. Zhang ZW, Abdullahi M, Farthing MJ. Effect of physiological concentrations of vitamin C on gastric cancer cells and Helicobacter pylori. Gut. 2002 Feb;50(2):165-9. doi: 10.1136/gut.50.2.165.
11. Zhang ZW, Farthing MJ. The roles of vitamin C in Helicobacter pylori associated gastric carcinogenesis. Chin J Dig Dis. 2005;6(2):53-8. doi: 10.1111/j.1443-9573.2005.00194.x.
12. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. Free Radic Biol Med. 2011 Sep 1;51(5):1000-13. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017.
13. Sugimoto N, Yoshida N, Nakamura Y, Ichikawa H, Naito Y, Okanoue T, et al. Influence of vitamin E on gastric mucosal injury induced by Helicobacter pylori infection. Biofactors. 2006;28(1):9-19. doi: 10.1002/biof.5520280102.
14. Everett SM, Drake IM, White KL, Mapstone NP, Chalmers DM, Schorah CJ, et al. Antioxidant vitamin supplements do not reduce reactive oxygen species activity in Helicobacter pylori gastritis in the short term. Br J Nutr. 2002 Jan;87(1):3-11. doi: 10.1079/BJN2001477.
15. Li G, Li L, Yu C, Chen L. Effect of vitamins C and E supplementation on Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. Br J Nutr. 2011 Dec;106(11):1632-7. doi: 10.1017/S0007114511003813.
16. Sezikli M, Cetinkaya ZA, Güzelbulut F, Sezikli H, Özkara S, Coşgun S, et al. Efficacy of vitamins supplementation to therapy on Helicobacter pylori eradication in patients with low antioxidant capacity. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Nov;35(11):745-9. doi: 10.1016/j.clinre.2011.07.001.
17. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia. Helicobacter. 2017 Feb;22(1). doi: 10.1111/hel.12330.
18. Franceschi F, Annalisa T, Teresa DR, Giovanna D, Ianiro G, Franco S, et al. Role of Helicobacter pylori infection on nutrition and metabolism. World J Gastroenterol. 2014 Sep 28;20(36):12809-17. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12809.
19. Alcázar L. Impacto económico de la anemia en el Perú. Lima: GRADE; Acción contra el Hambre; 2012. p. 19-24.
20. Tarqui-Mamani C, Sanchez-Abanto J, Alvarez-Dongo D, Espinoza-Oriundo P, Jordan-Lechuga T. Prevalencia de anemia y factores asociados en adultos mayores peruanos. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2015;32(4):687-92. doi: 10.17843/rpmesp.2015.324.1759
21. Lane DJ, Jansson PJ, Richardson DR. Bonnie and Clyde: Vitamin C and iron are partners in crime in iron deficiency anaemia and its potential role in the elderly. Aging (Albany NY). 2016 May;8(5):1150-2. doi: 10.18632/aging.100966.
22. Sezikli M, Çetinkaya ZA, Güzelbulut F, Çimen B, Özcan Ö, Özkara S, et al. Effects of alpha tocopherol and ascorbic acid on Helicobacter pylori colonization and the severity of gas-

tric inflammation. Helicobacter. 2012 Apr;17(2):127-32. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00925.x.
23. Hagag AA, Amin SM, El-Fiky RB, El-Sayad ME. Study of Serum Levels of Some Oxidative Stress Markers in Children with Helicobacter pylori Infection. Infect Disord Drug Targets. 2018;18(1):52-59. doi: 10.2174/1871526517666170102115116.
24. Pareja Cruz A, Navarrete Mejía PJ, Parodi García JF. Seroprevalencia de infección por Helicobacter pylori en población adulta de Lima, Perú 2017. Horizonte Médico. 2017;17(2):55-8. doi: 10.24265/horizmed.2017.v17n2.08.
25. Tümgör G, Baran M, Çakır M, Yüksekkaya HA, Aydoğdu S. Comparison of standard and standard plus vitamin E therapy for Helicobacter pylori eradications in children. Turk J Gastroenterol. 2014 Dec;25 Suppl 1:99-103. doi: 10.5152/tjg.2014.5592.
26. Demirci H, Uygun İlikhan S, Öztürk K, Üstündağ Y, Kurt Ö, Bilici M, et al. Influence of vitamin C and E supplementation on the eradication rates of triple and quadruple eradication regimens for Helicobacter pylori infection. Turk J Gastroenterol. 2015 Nov;26(6):456-60. doi: 10.5152/tjg.2015.0233.
27. Sezikli M, Çetinkaya ZA, Güzelbulut F, Yeşil A, Coşgun S, Kurdaş OÖ. Supplementing vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of Helicobacter pylori. J Clin Pharm Ther. 2012 Jun;37(3):282-5. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01286.x.
28. Bui D, Brown HE, Harris RB, Oren E. Serologic Evidence for Fecal-Oral Transmission of Helicobacter pylori. Am J Trop Med Hyg. 2016 Jan;94(1):82-8. doi: 10.4269/ajtmh.15-0297.
29. Castillo Contreras O, Maguiña Quispe J, Benites Goñi H, Chacaltana Mendoza A, Guzmán Calderón E, Dávalos Moscol M, et al. Prevalencia de Helicobacter pylori en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010-2013. Rev Gastroenterol Perú. 2016;36(1):49-55.
30. Wex T, Venerito M, Kreutzer J, Götze T, Kandulski A, Malfertheiner P. Serological prevalence of Helicobacter pylori infection in Saxony-Anhalt, Germany, in 2010. Clin Vaccine Immunol. 2011 Dec;18(12):2109-12. doi: 10.1128/CVI.05308-11.
31. Zhang M, Zhou YZ, Li XY, Tang Z, Zhu HM, Yang Y, Chhetri JK. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection in elderly people in the Beijing region, China. World J Gastroenterol. 2014 Apr 7;20(13):3635-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3635.
32. Boehnke KF, Brewster RK, Sánchez BN, Valdivieso M, Bussalleu A, Guevara M, et al. An assessment of drinking water contamination with Helicobacter pylori in Lima, Peru. Helicobacter. 2018 Apr;23(2):e12462. doi: 10.1111/hel.12462.
33. Ramírez A, Chinga E, Mendoza D. Variación de la prevalencia del H. Pylori y su relación con los niveles de cloro en el agua de la Atarjea, Lima, Perú: Período 1985-2002. Rev Gastroenterol Perú. 2004;24(3):223-9.

Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico por pH-metría en recién nacidos prematuros con síntomas sugestivos

Prevalence of gastroesophageal reflux disease found by pH measurements in preterm infants with suggestive symptoms

Carlos Alberto Velasco Benítez,[1*] Ernesto León Vallejo Mondragón,[2] Mauricio Alberto Arévalo Sanabria.[3]

[1] Pediatra, gastroenterólogo y nutriólogo, profesor titular de la Universidad del Valle. Cali, Colombia.
[2] Pediatra, cardiólogo, profesor de la Universidad Libre, seccional Cali. Cali, Colombia.
[3] Pediatra, neonatólogo, profesor asistente de la Universidad del Valle. Cali, Colombia.

***Correspondencia:** carlos.velasco@correounivalle.edu.co.

Fecha recibido: 12/10/18
Fecha aceptado: 04/02/19

Resumen

Introducción: el reflujo gastroesofágico (RGE), fenómeno fisiológico común en recién nacidos pretérminos (RNPreT), se diagnostica frecuentemente en neonatos, convirtiéndose en un importante fenómeno clínico en pretérminos. **Objetivo:** determinar la prevalencia y los síntomas de enfermedad por RGE (ERGE) por pH-metría intraesofágica ambulatoria de 24 horas (pHm) en pretérminos. **Metodología:** estudio de prevalencia en pretérminos de una unidad de cuidados intensivos neonatales de Cali, Colombia a quienes, por sospecha clínica de ERGE, se les solicitó una pHm, teniendo en cuenta variables sociodemográficas y clínicas. La estadística incluyó un análisis univariado por medio de medidas de tendencia central y análisis bivariado con la prueba de chi cuadrado (χ^2) y la t de student, siendo significativa una p <0,05. **Resultados:** se analizaron 20 RNPreT de 36,5 ± 27,6 días de edad postnatal; de 31,6 ± 3,8 semanas de edad gestacional; 12 masculinos. 11 RNPreT (55,0 %) presentaron una pHm anormal. La presencia de residuos y cardiopatía estuvieron asociados con pHm anormal. **Conclusión:** La ERGE por pHm en los RNPreT estudiados tiene una prevalencia relativamente alta en comparación con la literatura mundial, sin encontrar una franca asociación con los síntomas analizados, a excepción de cardiopatía y residuos gástricos.

Palabras clave

Recién nacido, prevalencia, reflujo gastroesofágico, monitorización esofágica.

Abstract

Introduction: Gastroesophageal reflux is a common physiological phenomenon in preterm infants and is frequently diagnosed in neonates for whom it is an important clinical phenomenon. **Objective:** To determine the prevalence and symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) by 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring of preterm neonates. **Methodology:** This is a study of the prevalence of GERD among patients in the Neonatal Intensive Care Unit of Cali, Colombia. Esophageal pH of infants was monitored when GERD was suspected. In addition, sociodemographic and clinical variables were recorded and taken into account. Univariate analysis by means of measures of central tendency and bivariate analysis were preformed using the chi-squared test and Student's T test with p <0.05 established as significant. **Results:** Twenty preterm newborns whose ages from birth ranged from 27.6 days to 36.5 days and whose gestational ages ranged from 3.8 weeks to 31.6 weeks were included. Twelve were male, and eleven (55.0%) had abnormal pH. Gastric waste and heart disease were associated with abnormal pH. **Conclusion:** The prevalence of GERD found through pH monitoring was relatively high in this group of infants compared findings in the world literature although no clear associations were found between the symptoms analyzed and other factors except for heart disease and gastric waste.

Keywords

Newborn, prevalence, gastroesophageal reflux, esophageal monitoring.

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE), definido como la devolución con o sin regurgitación o vómito del contenido gástrico al esófago, debe diferenciarse de la enfermedad por RGE (ERGE), que incluye una serie de síntomas del RGE que afectan la calidad de vida del niño o complicaciones patológicas tales como falla para crecer, problemas en la alimentación o en el sueño, problemas respiratorios crónicos, esofagitis, hematemesis, apnea y eventos aparentes que amenazan la vida (1, 2). El RGE, además de ser un fenómeno fisiológico común en recién nacidos pretérminos (RNPreT) (3), es un diagnóstico frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), lo que conlleva a estancias hospitalarias prolongadas y elevados costos intrahospitalarios, por lo que se convierte en un importante fenómeno clínico en las UCIN (4).

El RGE en RNPreT es a menudo diagnosticado y manejado con base en las manifestaciones clínicas más que a paraclínicos específicos; y es escasa la evidencia del daño que causa el RGE en los RNPreT y, por ende, cuestionables los medicamentos anti-RGE usados de rutina en este grupo etario (4).

Entre los signos y síntomas inespecíficos, entre otros, atribuibles a RGE están: intolerancia o aversión a los alimentos, pobre ganancia de peso, regurgitación frecuente, apnea, desaturación, bradicardia, arqueo e irritabilidad (1, 3, 4).

La monitorización del pH en el esófago inferior clásicamente se ha usado para el diagnóstico de RGE en niños y adultos, por medio de la pH-metría intraesofágica ambulatoria de 24 horas (pHm) y la impedanciometría intraluminal multicanal (MII). La MII, además de medir los movimientos esofágicos a líquidos, sólidos y aire por impedanciometría eléctrica, y si los movimientos son anterógrados o retrógrados, simultáneamente combina los parámetros de una pHm (5). Los valores normales de referencia a la pHm en RNPreT son los de Ng y colaboradores (6).

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia y los síntomas de ERGE por pHm en RNPreT del Hospital Universitario del Valle (HUV) Evaristo García de Cali, Colombia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, no experimental, de corte trasversal, comparativo, en RNPreT que fueron hospitalizados en Cuidados Intensivos del Recién Nacido (CIRENA) del HUV Evaristo García de Cali, Colombia, entre enero y junio de 2013, con diagnóstico de prematurez y con patologías típicas de su estado como síndrome de dificultad respiratoria, sepsis y trastornos metabólicos.

Se incluyeron los recién nacidos prematuros con síntomas sugestivos de ERGE como desaturación durante la alimentación, distensión, vómito, apnea inexplicable, residuo, tos, llanto, irritabilidad, eventos aparentes que amenazan la vida y falta de ganancia de peso, no atribuibles a otra patología. Se excluyeron los RNPreT que hubieran recibido medicamentos antirreflujo antes de ser incluidos en la investigación. Antes de iniciar el estudio, a los acudientes del RNPreT se les describió la naturaleza y el propósito de la investigación, teniendo la oportunidad de solicitar mayor información y discutir cualquier consulta que tuvieran. Todos los neonatos estaban alimentados enteralmente al momento del estudio y algunos de ellos con alimentación nasogástrica *in situ*, además se encontraban en su posición de sueño normal, fuera en supino o prono.

A cada RNPreT se le realizó una pH-metría intraesofágica ambulatoria (pHm), mínimo por 20 horas continuas; previo ayuno de 4 horas: se les colocó un catéter pediátrico desechable de 1 canal con punta de antimonio, unido al pH-metro Mark III de Synetics Medical, que se calibró antes del estudio con soluciones *buffer* a un pH de 4,0 y de 7,0. La longitud a introducir por una de las narinas del RN de cada catéter se calculó con base en la fórmula de Strobel y colaboradores (7) (talla x 0,252 + 5 x 0,86), y corroborada por una radiografía de tórax portátil que evidenciara que la punta del catéter quedara ubicada entre la sexta y la octava vértebra torácica, luego de lo cual fue asegurada con esparadrapo para evitar desplazamientos del mismo durante el tiempo de duración de la pHm. Se llevó a cabo un registro horario de síntomas y signos presentes durante la realización del procedimiento.

El análisis de los trazados de la pH-metría se realizó utilizando el *software* de Synetics Medical, e interpretado según los valores normales estándar descritos por Ng y colaboradores (6), teniendo en cuenta el índice de reflujo, el número de episodios ácidos, el número de episodios ácidos mayores de 5 minutos y la duración del episodio ácido más prolongado.

El análisis estadístico realizado con el *software* Stata 15 incluyó medidas de tendencia central como porcentajes, promedios y desviaciones estándar; y análisis univariado usando la prueba de chi cuadrado (χ^2) y la t de student, siendo significativa una p <0,05.

De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, según las normas éticas de la investigación con seres humanos, este estudio se clasificó como de riesgo mínimo; además, según la Declaración de Helsinki, se garantizaron los derechos y el bienestar de cada participante. Los padres o tutores firmaron un documento de consentimiento informado antes de incluirse en el estudio, teniendo en cuenta que los datos obtenidos iban a ser utilizados en una investigación, asegurando la confi-

dencialidad, el manejo profesional de los datos y los resultados derivados del estudio.

RESULTADOS

Características generales

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, no experimental, de tipo corte trasversal, comparativo, en 20 RNPreT con edad posnacimiento de 36,5 ± 27,6 días, edad gestacional de 31,6 ± 3,8 semanas, peso de 1493,3 ± 579,8 gramos, Ballard de 31,6 ± 3,7 semanas, 12 RNpreT de sexo masculino, 18 de raza mestiza y 17 originarios de Cali, Colombia. Las madres tenían edad de 25,0 ± 7,4 años; 10 sin control prenatal, 10 multíparas, 2 con parto vaginal y 8 con cesárea. Se hospitalizaron por su condición de prematurez y con patologías típicas de su estado como síndrome de dificultad respiratoria, sepsis y trastornos metabólicos.

Valores de la pH-metría intraesofágica ambulatoria

11 de los 20 RNPreT (55,0 %) presentaron una pH-metría intraesofágica ambulatoria anormal (**Tabla 1**).

Tabla 1. Valores de la pH-metría intraesofágica ambulatoria en 11 RNPreT del Hospital Universitario del Valle Evaristo García de Cali, Colombia

Variable	Promedio (n = 11)	Valores normales según Ng et al (6)
Duración del estudio (horas)	21,4	
Índice de reflujo (%)	18,1	0,7 + 1,1
Número de episodios ácidos	157	7,6 + 11,2
Número de episodios ácidos >5 minutos	13,7	0,5 + 1,1
Duración del episodio más largo (minutos)	70	4,6 + 6,1

Signos y síntomas y pH-metría intraesofágica ambulatoria

La presencia de residuos y una cardiopatía en los 20 RNPreT estuvieron asociados con los resultados anormales de la pH-metría (**Tabla 2**).

Tabla 2. Signos y síntomas asociados y pH-metría intraesofágica ambulatoria en 20 RNPreT del Hospital Universitario del Valle Evaristo García de Cali, Colombia

	pH-metría				pH-metría		
	Normal	Anormal	*p*		Normal	Anormal	*p*
Cianosis				Tos			
Sí	5	4	0,203	Sí	6	5	0,085
No	15	7		No	14	6	
Apnea				Síndrome de dificultad respiratoria			
Sí	11	8	0,086	Sí	11	6	0,996
No	9	3		No	9	5	
Vómito				Regurgitación			
Sí	13	6	0,303	Sí	8	4	0,731
No	7	5		No	12	7	
Residuos gástricos				Distensión abdominal			
Sí	10	3	0,024	Sí	3	1	0,85
No	10	8		No	17	10	
Sialorrea				Enterocolitis necrosante			
Sí	1	0	0,281	Sí	1	1	0,38
No	19	11		No	19	10	
Falta de ganancia de peso				Irritabilidad			
Sí	1	1	1	Sí	1	1	0,38
No	19	10		No	19	10	
Cardiopatía				Sepsis			
Sí	3	3	0,001	Sí	10	5	0,673
No	17	8		No	10	6	
Uso de aminofilina				Uso de antibióticos			
Sí	8	5	0,605	Sí	18	9	0,196
No	12	6		No	2	2	

DISCUSIÓN

La pH-metría (pHm) o impedanciometría intraluminal multicanal/pH-metría (MII/pHm) es una práctica relativamente común en la investigación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en recién nacidos pretérminos (RNPreT); siendo solicitada entre un 24,0 % (8) y 32,0 % (9) en unidades de cuidados neonatales. Algunos autores comentan que, con los estudios del momento, no se puede estimar la validez de las pruebas diagnósticas de ERGE, entre ellas la pH-metría, y que son necesarios ensayos clínicos en los que se valore la utilidad de otras pruebas para la toma de decisiones (10-12). Según las recomendaciones de las actuales Guías Clínicas Prácticas para Reflujo Gastroesofágico Pediátrico de las Sociedades Norteamericana y Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN/ESPGHAN), cuando no es posible realizar una MII/pHm, se puede considerar el uso de la pHm, entre otros, cuando se quieren correlacionar los síntomas persistentes con los eventos de reflujo gastroesofágico ácido (2); este estudio utiliza como prueba diagnóstica la pHm para el diagnóstico de la ERGE, paraclínico que detecta más episodios de reflujo que la MII/pHm, según lo mencionan Rossor y colaboradores (13).

Prevalencia de ERGE en RNPreT

Más de la mitad de los RNPreT estudiados en CIRENA del HUV de Cali, Colombia, presentaron una pHm anormal; datos muy similares a los descritos por Di Fiore y colaboradores (14), quienes reportaron un 59,0 % de ERGE diagnosticada por pHm; y resultados superiores a los identificados por MII/pHm de Sivalingam y colaboradores (15) del 30,0 %, de Rossor y colaboradores (13) del 21,0 % y de Funderburk y colaboradores (16), del 10,0 %.

La variabilidad en estas prevalencias podría ser resultado de las diferentes técnicas e interpretación de los resultados obtenidos para hacer el diagnóstico de ERGE, así como de otras características sociodemográficas, de la edad postnatal y la edad gestacional de los RNPreT estudiados en cada una de estas investigaciones; lo que implica una mayor estandarización y posterior análisis. Así mismo, es posible que los resultados pueden estar influenciados por el número total de los RNPreT estudiados, que al ser una muestra pequeña puede dar una prevalencia mayor en el grupo estudiado, ya que la población analizada fue la que tenía sospecha de ERGE.

Signos y síntomas asociados a ERGE en RNPreT

Son pocos los estudios que mencionan la asociación entre los síntomas y la presencia de ERGE, es por ello que se han utilizado ciertos índices en la interpretación de la MII/pHm, que puedan realizar una mayor aproximación diagnóstica de ERGE en neonatos; sin embargo, Barriga Rivera y colaboradores (17), en neonatos con síntomas cardiorespiratorios, no lograron demostrar que el índice de síntomas (IS), el índice de sensibilidad de síntomas (ISS) y la probabilidad de asociación de síntomas (PAS) sean de utilidad para este fin. La relación entre ERGE y eventos cardiorrespiratorios en neonatos es controversial (18). En nuestros resultados, los niños con cardiopatía sin síntomas respiratorios tuvieron hallazgos anormales a la pHm en comparación con los niños sin cardiopatía (p <0,05); datos que podrían ser correspondientes a los relatados por Qureshi y colaboradores (19), quienes solamente encuentran un 6,1% de los síntomas cardiorespiratorios durante el sueño asociados a eventos con diagnóstico de ERGE por MII/pHm y polisomnografía concurrente.

En este estudio no hubo ningún RNPreT con eventos aparentes que amenazaran la vida, pero Macchini y colaboradores (20) informaron un 80,0 % de estos síntomas en niños con diagnóstico de ERGE por pHm. A pesar de que la ERGE y la apnea son frecuentes en los RNPreT, al igual que Rossor y colaboradores (21), nosotros no encontramos ninguna asociación entre la ERGE y la presencia de apnea. En relación con la alimentación de los RNPreT de nuestro estudio, la presencia del residuo para nosotros fue estadísticamente significativa para presentar una pHm anormal; sin embargo, se requiere de una mayor observación en la alimentación de estos neonatos para identificar otros posibles confusores; y a pesar de que nosotros no tuvimos en cuenta si al RNPreT se le estimulaba su nutrición no nutritiva con el uso del chupo, Corvaglia y colaboradores (22), en un estudio de corte transversal en RNPreT, sugirieron que el chupo puede ser razonablemente utilizado en estos neonatos, pues su uso no tuvo efectos en el RGE ácido y no ácido evaluado por MII/pHm.

Seguimos en este sentido, teniendo una limitada causalidad entre los eventos de reflujo y los signos anormales en RNPreT. Entonces, ante la sospecha clínica de ERGE en RNPreT, se deberían realizar procedimientos diagnósticos como la MII/pHm (23); sin embargo, Salvatore y colaboradores (24) encontraron una pobre correlación entre el informe parental de los síntomas de ERGE, el resultado del estudio de la pHm y la evidencia endoscópica de esofagitis por ERGE. En relación con la indicación de la MII/pHm, según lo investigado por De Rose y colaboradores (25) en RNPreT, no solo juega un papel diagnóstico, sino también ofrece un valor pronóstico en términos de la duración del tratamiento farmacológico. En este sentido terapéutico, Loots y colaboradores (26) lograron demostrar que el manejo con inhibidores de la bomba de protones (IBP; omeprazol a 1 mg/kg/día o esomeprazol a 0,5 mg/kg/día por 2 semanas) mejora la integridad de la mucosa esofágica en lactantes entre los 0 y 6 meses de edad con diagnóstico de ERGE por MII/pHm.

Entre las debilidades del estudio están la asociada con el tipo de alimentación y el residuo gástrico de los RNPreT alimentados por sonda nasogástrica *in situ* en cuanto a la manera de cuantificación, el volumen, los niños con o sin sonda nasogástrica, con presencia o ausencia de residuo gástrico y en posición prona o supina; debido a que la presencia de la sonda nasogástrica puede ser un factor confusor y además un factor de riesgo que aumenta los episodios de ERGE; y que en posición prona, los episodios de ERGE son menores.

En conclusión, la ERGE por pHm en los RNPreT estudiados tiene una prevalencia relativamente alta en comparación con la literatura mundial, sin encontrar una franca asociación con los síntomas analizados, a excepción de la cardiopatía y los residuos gástricos, que finalmente no se lograron analizar por desconocimiento en términos de cuantificación, volumen, presencia de sonda nasogástrica y posición; lo que enfatiza la necesidad de realizar mayores estudios para determinar estas posibles asociaciones y, de este modo, un apropiado manejo de la ERGE.

REFERENCIAS

1. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: When and how to treat. Pediatr Drugs. 2013;15:19-27. doi: 10.1007/s40272-012-0004-2.
2. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(3):516-554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
3. Kültürsay N. Gastroesophageal reflux (GER) in preterms: Current dilemmas and unresolved problems in diagnosis and treatment. Turk J Pediatr. 2012;54:561-9.
4. Eichenwald EC. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants. Pediatrics. 2018;142(1). pii: e20181061. doi: 10.1542/peds.2018-1061.
5. Velasco Benítez CA. GERD in children: An update | Actualización sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños. Rev Colomb Gastroenterol. 2014;29:55-62.
6. Ng SCY, Quak SH. Gastroesophageal reflux in preterm infants: Norms for extended distal esophageal pH monitoring. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998;27:411-4. doi: 10.1097/00005176-199810000-00009.
7. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: Application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. J Pediatr. 1979;94:81-4. doi: 10.1016/S0022-3476(79)80361-3.
8. Rossor T, Andradi G, Bhat R, Greenough A. Investigation and management of gastro-oesophageal reflux in United Kingdom neonatal intensive care units. Acta Paediatr. 2018;107:48-51. doi: 10.1111/apa.14073.
9. Dhillon AS, Ewer AK. Diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in preterm infants in neonatal intensive care units. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2004;93:88-93. doi: 10.1080/08035250310007934.
10. Díaz JJ. ¿Podemos diagnosticar adecuadamente el reflujo gastroesofágico en niños? Evid Pediatr. 2013;9:59.
11. Ochoa C, de Llano A. La validez de las pruebas diagnósticas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la infancia es dudosa. Evid Pediatr. 2013;9:63.
12. van der Pol RJ, Smits MJ, Venmans L, Boluyt N, Benninga MA, Tabbers MM. Diagnostic accuracy of tests in pediatric gastroesophageal reflux disease. J Pediatr. 2013;162(5):983-7. e1-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.041.
13. Rossor T, Lingam I, Douiri A, Bhat R, Greenough A. Detection of gastro-oesophageal reflux in the neonatal unit. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2018;107:1535-40. doi: 10.1111/apa.14315.
14. Di Fiore J, Arko M, Churbock K, Hibbs A, Martin R. Technical limitations in detection of gastroesophageal reflux (GER) in neonates. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49:177-82. doi: 10.1097/MPG.0b013e318195d7b3.
15. Sivalingam M, Sitaram S, Hasenstab K, Wei L, Woodley F, Jadcheria S. Effects of esophageal acidification on troublesome symptoms: an approach to characterize true acid GERD in dysphagic neonates. Dysphagia. 2017;32:509-19. doi: 10.1007/s00455-017-9792-4.
16. Funderburk A, Nawab U, Abraham S, DiPalma J, Epstein M, Aldridge H, et al. Temporal association between reflux-like behaviors and gastroesophageal reflux in preterm and term infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62:556-61. doi: 10.1097/MPG.0000000000000968.
17. Barriga-Rivera A, Moya MJ, Lopez-Alonso M. El índice de síntomas binomial para la evaluación de la asociación temporal entre síntomas cardiorrespiratorios y reflujo gastroesofágico en neonatos. An Pediatr. 2016;85:232-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.09.024.
18. Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macias M, Silny J, et al. Twenty-Four-Hour Esophageal Impedance-pH Monitoring in Healthy Preterm Neonates: Rate and Characteristics of Acid, Weakly Acidic, and Weakly Alkaline Gastroesophageal Reflux. Pediatrics. 2006;118:e299-308. doi: 10.1542/peds.2005-3140.
19. Qureshi A, Malkar M, Splaingard M, Khuhro A, Jadcheria S. The role of sleep in the modulation of gastroesophageal reflux and symptoms in NICU neonates. Pediatr Neurol. 2015;53:226-32. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.012.
20. Macchini F, Morandi A, Cognizzoli P, Farris G, Gentilino V, Zanini A, et al. Acid Gastroesophageal Reflux Disease and Apparent Life-Threatening Events: Simultaneous pH-metry and Cardiorespiratory Monitoring. Pediatr Neonatol. 2017;58:43-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.12.005.
21. Rossor T, Andradi G, Ali K, Bhat R, Greenough A. Gastro-Oesophageal Reflux and Apnoea: Is There a Temporal Relationship? Neonatology. 2018;113:206-11. doi: 10.1159/000485173.
22. Corvaglia L, Martini S, Corrado MF, Mariani E, Legnani E, Bosi I, et al. Does the Use of Paci fi er Affect Gastro-Esophageal Re fl ux in Preterm Infants? J Pediatr. 2016;172:205-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.022.
23. Corvaglia L, Mariani E, Aceti A, Capretti MG, Ancora G, Faldella G. Combined oesophageal impedance-pH monitoring in preterm newborn: Comparison of two options for layout analysis. Neurogastroenterol Motil. 2009;21:1027-32. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01301.x.
24. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux Disease in Infants: How Much is Predictable with Questionnaires, pH-metry, Endoscopy and Histology? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40:210-5. doi: 10.1097/00005176-200502000-00024.
25. De Rose DU, Cresi F, Romano V, Barone G, Fundarò C, Filoni S, et al. Can MII-pH values predict the duration of treatment for GERD in preterm infants? Early Hum Dev. 2014;90:501-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.07.003.
26. Loots CM, Wijnakker R, van Wijk MP, Davidson G, Benninga MA, Omari TI. Esophageal impedance baselines in infants before and after placebo and proton pump inhibitor therapy. Neurogastroenterol Motil. 2012;24(8):758-62, e351-2. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01922.x.

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.328

Caracterización de pacientes con hepatitis C crónica tratados en un hospital de alta complejidad de Medellín

Characterization of patients with chronic hepatitis C treated in a high complexity hospital in Medellín

Mónica Ledezma-Morales,[1*] Juan Carlos Restrepo G.,[2] Pedro Amariles,[1] María Camila Trillos A.,[3] Rubén Darío Vargas R.[3]

[1] Grupo Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).
[2] Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe; Grupo Gastrohepatología, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).
[3] Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).

***Correspondencia:** monica.ledezma.morales@gmail.com

Fecha recibido: 10/12/18
Fecha aceptado: 04/03/19

Resumen

Introducción: la hepatitis C (HepC) representa un problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que en Colombia la prevalencia de virus de la hepatitis C (VHC) está entre el 0,5-1 %, y asciende al 2,1 % en pacientes mayores de 50 años. La Unidad de Hepatología del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) ha sido un referente en el manejo de la HepC en Medellín y Colombia durante años. **Objetivo**: describir las características sociodemográficas/clínicas y los resultados en salud de los pacientes con HepC crónica atendidos en el HPTU entre 2013 y 2018. **Materiales y métodos:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de pacientes con HepC crónica atendidos entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de marzo de 2018. **Resultados:** se analizaron 108 pacientes. La edad promedio fue de 55,8 años (desviación estándar [DE] 13,7), 51,9 % eran hombres, y 78,7 % pertenecían al régimen contributivo. El mecanismo de transmisión más frecuente fue la hemotransfusión; el genotipo 1 predominó en el grupo de pacientes analizados. La efectividad de los esquemas con interferón fue del 46,9 % y de los antivirales de acción directa (AAD) del 94,6 %. La presencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) fue del 68,2 % en pacientes con esquemas con interferón/ribavirina y del 25,9 % en pacientes con AAD. **Conclusiones:** se realiza la caracterización de los pacientes atendidos en el HPTU, en quienes los AAD han mostrado mayor efectividad y seguridad en comparación con esquemas con interferón/ribavirina.

Palabras clave

Hepatitis C, Colombia, antivirales, interferones, antivirales de acción directa.

Abstract

Introduction: Throughout the world hepatitis C (HepC) is a public health problem. Estimates for its prevalence in Colombia range from 0.5% to 1% but 2.1 % for patients over 50 years of age. The Hepatology Unit at the Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) has been a benchmark for management of HepC in Medellín and Colombia for years. **Objective:** To describe sociodemographic and clinical characteristics together with health outcomes of patients with chronic HepC who were treated at the HPTU between 2013 and 2018. **Materials and methods:** This is an observational, descriptive and retrospective study of patients with chronic HepC, treated between January 1, 2013 and March 31, 2018. **Results:** One hundred and eight patients were analyzed. The average age was 55.8 years (SD 13.7), 51.9% were men, and 78.7% belonged to the contributory health care scheme. Most frequently, the disease was transmitted by blood, and genotype 1 predominated in the group of patients analyzed. The effectiveness of interferon schemes was 46.9% while that of Direct-Acting Antivirals (DAA) was 94.6%. Adverse drug reactions were found in 68.2% of patients treated with interferon/ribavirin schemes but in only 25.9% of the patients treated with DAA. **Conclusions:** In this group of patients treated at HPTU, DAA were safer and more effective than interferon/ribavirin schemes.

Keywords

Hepatitis C, Colombia, antivirals, interferons, direct action antivirals.

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

INTRODUCCIÓN

La Hepatitis C (HepC) es un problema de salud pública mundial por su prevalencia (2-3 %), progresión a la cronicidad (70-90 % de los pacientes desarrolla enfermedad hepática crónica: cirrosis y carcinoma hepatocelular [CHC]) (1, 2), y afectación de poblaciones vulnerables, como usuarios de drogas inyectables y personas con asistencia sanitaria inadecuada. En Colombia, se estima que la prevalencia de la HepC está entre 0,5-1 %, y asciende al 2,1 % en mayores de 50 años (3).

El objetivo del tratamiento es reducir la mortalidad por cualquier causa y las consecuencias adversas para la salud relacionadas con el hígado, incluyendo la enfermedad hepática terminal y el CHC; mediante el alcance de la respuesta virológica sostenida (RVS) (4), definida como una carga viral indetectable medida a las 12 o 24 semanas después del final del tratamiento en terapias libres de interferón o terapias basadas en interferón, respectivamente (5).

El tratamiento de la HepC ha evolucionado considerablemente, y ha reemplazado a las terapias con interferón pegilado (peg-IFN) y ribavirina (RBV), que presentaban poca tolerabilidad y RVS entre 6-56 % (2, 6), por los antivirales de acción directa (AAD), que ofrecen tasas superiores de RVS (mayores al 90 %) (7), disminución del tiempo de tratamiento y reducción de eventos adversos (5, 8). En los Estados Unidos se aprobaron los AAD de segunda generación en el 2013; después se utilizaron en Colombia como vitales no disponibles, para luego comenzar la comercialización de simeprevir (SMV), daclatasvir (DCV) y asunaprevir en el 2015, seguidos del paritaprevir/ombitasvir/ritonavir/dasabuvir (PrOD) en el 2016 y, de sofosbuvir (SOF) y ledipasvir (LDV) en 2017 (9).

El Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), como centro de referencia en hepatología, ha sido responsable del manejo de pacientes con HepC crónica de diversos lugares de Colombia; sin embargo, allí no se cuenta con información sistematizada sobre sus características. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue describir las características sociodemográficas/clínicas y los resultados en salud de los pacientes con HepC atendidos en el HPTU entre 2013 y 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Población de estudio

Pacientes con HepC crónica (diagnóstico confirmado por presencia de ARN del virus de la hepatitis C [VHC]), atendidos en el HPTU entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de marzo de 2018. Se excluyeron los pacientes sin tratamiento farmacológico entre las fechas analizadas, tratados antes del 2013 o con información incompleta de tratamiento.

Variables

- Sociodemográficas: sexo, edad, escolaridad, aseguradora, régimen de afiliación, departamento de residencia.
- Clínicas: mecanismo de transmisión del VHC, genotipo/subtipo delVHC, estado de fibrosis/cirrosis, coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y/o virus de la hepatitis B (VHB), esquema tratamiento previo, tratamiento con AAD, variantes asociadas a la resistencia (VAR), reacción adversa a medicamentos (RAM), número de medicamentos no anti-VHC utilizados por el paciente, y hospitalización en el HPTU relacionada con la HepC, y la RVS.

Proceso de recolección de la información

Se solicitó el consolidado de pacientes con códigos CIE-10 B182 y B171, el cual se completó con pacientes reportados por el hepatólogo investigador. Se extrajeron las variables sociodemográficas/clínicas de la historia clínica electrónica (HCE), y se registraron en un formulario en Microsoft Access® 2010.

Análisis estadístico

Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y frecuencias relativas, y para las variables cuantitativas, media y desviación estándar. El análisis estadístico de los datos se realizó con SPSS 23®.

Consideraciones éticas

Se recibió la aprobación por parte del Comité de Investigaciones y Ética en la Investigación del HPTU (Protocolo 2018.033).

RESULTADOS

En el análisis se incluyeron 108 pacientes (**Figura 1**); un 51,9 % eran hombres, y la edad promedio fue de 55,8 años (desviación estándar [DE] 13,7) (**Tabla 1**). El mecanismo de transmisión más frecuente fue la transfusión de hemoderivados (25 %), y el genotipo 1 tuvo mayor prevalencia (77,8 %). El 39,8 % de los pacientes presentaban fibrosis avanzada/cirrosis (F3-F4) y el 77,5 % de los pacientes en F4 tenían cirrosis compensada. El 4,6 % de los pacientes tenía reporte de CHC; el 90,7 % no presentaba coinfeccio-

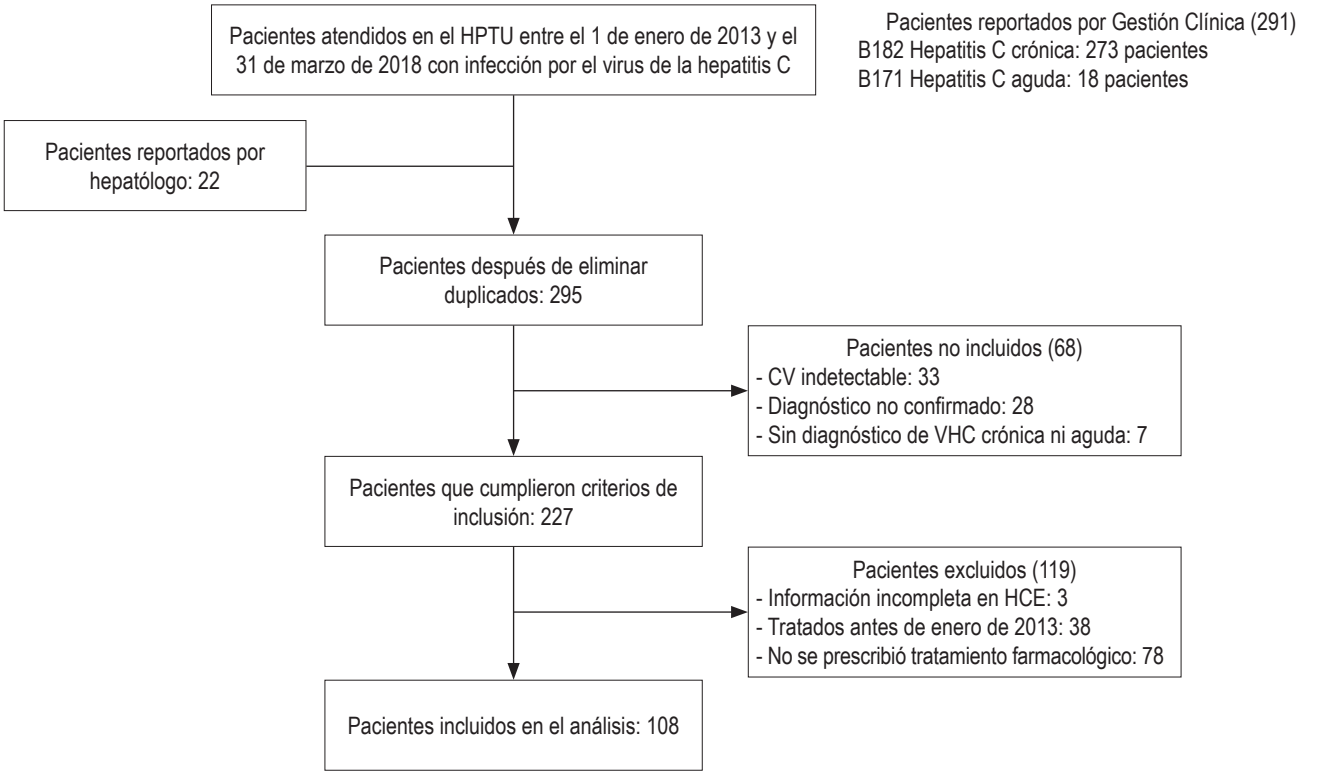


Figura 1. Diagrama general de la investigación. CV: carga viral; HCE: historia clínica electrónica; HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con hepatitis C crónica

Características	Frecuencia	% (n = 108)
Sexo		
Hombre	56	51,9
Mujer	52	48,1
Edad		
≤30	5	4,6
31-40	12	11,1
41-50	15	13,9
51-60	32	29,6
61-70	30	27,8
71-80	12	11,1
>81	2	1,9
Escolaridad		
Básica primaria	12	11,1
Básica secundaria	23	21,3
Técnica profesional	5	4,6
Tecnológica	2	1,9
Profesional	24	22,2
Posgrado	3	2,8
No reporta	39	36,1

Características	Frecuencia	% (n = 108)
Régimen de seguridad social		
Subsidiado	11	10,2
Contributivo	85	78,7
Excepción	6	5,6
Particular	2	1,9
No reporta	4	3,7
Empresa administradora de planes de beneficios		
SURA EPS	24	22,2
Nueva EPS	19	17,6
Coomeva EPS	14	13,0
Otras	50	46,3
No reporta	1	0,9
Departamento de residencia		
Antioquia	86	79,6
Atlántico	5	4,6
Risaralda	5	4,6
Quindío	3	2,8
Cundinamarca	2	1,9
Otros	7	6,5

nes y el 31,5 % tuvo hospitalización en el HPTU por causas relacionadas con la HepC. Las demás características clínicas pueden observarse en la **Tabla 2**.

Tratamiento de la infección por VHC

El 37 % de los pacientes fue tratado únicamente con terapias con peg-INF, el 24,1 % con esquemas con peg-INF con posterior prescripción de terapia de rescate con AAD, y al 38,9 % solo se le prescribió tratamiento con AAD (**Tabla 3**).

Del total de pacientes que recibió terapias con peg-INF (61,1 %), el 59,1 % recibió boceprevir o telaprevir. El 46,9 % de los pacientes que recibió peg-INF alcanzó RVS (**Figura 2**). En 5 pacientes no se reportó RVS, 3 pacientes quedaron a la espera de terapias libres de interferón y un paciente falleció debido a un choque séptico de origen urinario y una encefalopatía hepática grave. A 26 pacientes que no alcanzaron la curación se les prescribieron AAD.

El 68,2 % de los pacientes con peg-IFN tenía reporte de RAM en la HCE, los esquemas con boceprevir en mayor

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con hepatitis C crónica

	Frecuencia	% (n = 108)
Posible mecanismo de transfusión		
Hemotransfusión	27	25,0
Transmisión sexual	8	7,4
Uso de equipos de inyección contaminados (persona que se inyecta drogas psicoactivas)	7	6,5
Evento adverso relacionado con procedimientos de salud	4	3,7
Exposición ocupacional	1	0,9
Hemotransfusión y otras formas de transmisión sanguínea (tatuajes, *piercings*, escarificaciones)	1	0,9
Otras formas de transmisión sanguínea (tatuajes, *piercings*, escarificaciones)	1	0,9
Transmisión materno infantil	1	0,9
Desconocido	58	53,7
Genotipo		
1	7	6,5
1a	33	30,6
1a-1b	1	0,9
1b	43	39,8
2	7	6,5
2a	1	0,9
2b	2	1,9
3	2	1,9
4	3	2,8
No genotipificado	9	8,3
Coinfección		
VIH	7	6,5
VHB	3	2,8
Ninguna	98	90,7
Estado de trasplante hepático		
Sin trasplante	91	84,3
Estado de trasplante hepático		
Trasplantado	16	14,8
Trasplante previo y en lista de trasplante	1	0,9
Estado de fibrosis		
No especificada	20	18,5
F0	8	7,4
F1	15	13,9
F1-2	3	2,8
F2	12	11,1
F2-3	3	2,8
F3	4	3,7
F3-4	3	2,8
F4 (Cirrosis)	40	37,0
Cirrosis (*Child-Pugh-Turcotte*)		
Compensada (A)	31	77,5
No compensada (B)	6	15,0
No compensada (C)	2	5,0
No clasificada	1	2,5
Carcinoma hepatocelular		
Sí	5	4,6
No	101	93,5
Sospecha	1	0,9
No reporta	1	0,9
Manifestaciones extrahepáticas		
Dermatológicas	9	8,3
Hematológicas	5	4,6
Desórdenes autoinmunes	3	2,8
Renales	2	1,9
Ninguna	89	82,4
Hospitalización en HPTU asociada a VHC		
Sí	34	31,5
No	74	68,5

Tabla 3. Esquemas de tratamiento prescritos para el manejo de la hepatitis C

Antivirales acción directa	Esquemas con interferón					Total general
	BOC/peg-INF/RBV	peg-INF/RBV	TPV/peg-INF/RBV	peg-INF	Ninguno	
Ninguno	24	10	5	1		**40**
SOF/LDV					12	**12**
SOF/DCV/RBV	3	4	1		4	**12**
SOF/DCV		1	1		7	**9**
PTV/OBV/R/Dasabuvir /RBV				1	8	**9**
PTV/OBV/R/Dasabuvir		3		1	5	**9**
DCV/Asunaprevir	1	2	1		4	**8**
SOF/LDV/RBV	1	3	1		2	**7**
SOF/SMV/RBV		1				**1**
SOF/RBV	1					**1**
Total general	**30**	**24**	**9**	**3**	**42**	**108**

BOC: boceprevir; DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; OBV: ombitasvir; peg-IFN: interferón pegilado; PTV: paritaprevir; R: ritonavir; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir; TPV: telaprevir.

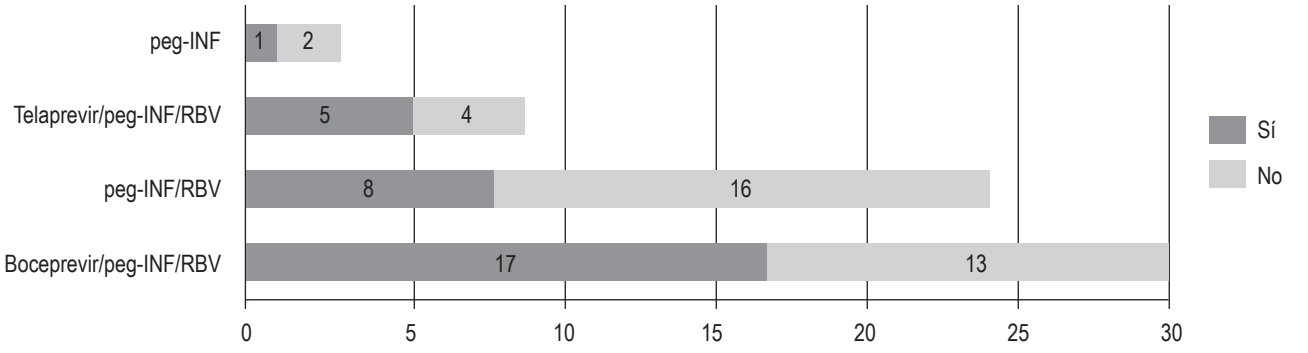


Figura 2. Alcance de respuesta virológica sostenida con interferón (n=66). peg-INF: Interferón pegilado; RBV: ribavirina.

frecuencia. Se registraron en total 216 RAM, siendo más frecuentes la astenia y la neutropenia (8,8 % cada una), la anemia (7,9 %), la leucopenia y la adinamia (6,9 % cada una) (**Tabla 4**).

Uso de antivirales de acción directa

Los AAD más prescritos fueron SOF/LDV y SOF/DCV/RBV (**Tabla 3**). El 79,4 % de los pacientes con prescripción de AAD tiene reporte de inicio de tratamiento, de los cuales el 88,9 % lo finalizó (**Figura 3**). De los pacientes que finalizaron tratamiento, el 77,1 % (37/48) tenía reporte de carga viral a las 12 semanas después del fin de tratamiento, de los cuales el 94,6 % alcanzó RVS (**Figura 4**). El 5,4 % restante no logró RVS por existencia de VAR, principalmente a inhibidores de la NS5A. La primera paciente estuvo expuesta a DCV/asunaprevir por 24 semanas sin logro de RVS; para este caso no se inició otro esquema dados los costos y riesgos de efectos colaterales. El segundo paciente recibió SOF/SMV/RBV por 12 semanas, pero no alcanzó RVS, y el médico especialista reportó la no disponibilidad de tratamiento. Cabe resaltar que una tercera paciente presentó VAR con alcance de RVS (**Tabla 5**).

El análisis de la seguridad de los AAD se realizó con los pacientes que tenían un reporte de inicio de tratamiento; el 25,9 % (14/54) tenían registro de RAM asociadas a AAD. Se identificaron 37 RAM atribuidas a 7 esquemas de AAD, siendo SOF/DCV/RBV el de mayor frecuencia, seguido

Tabla 4. Reacciones adversas a esquemas con interferón, ribavirina e inhibidores de proteasa (boceprevir o telaprevir)

RAM	Medicamento			n	%
	BOC/ peg-INF/RBV	peg-INF/RBV	TPV/ peg-INF/RBV		
Sistémicas	**37**	**42**	**7**	**86**	**39,8**
Astenia	8	9	2	19	8,8
Adinamia	7	7	1	15	6,9
Fiebre	5	5	1	11	5,1
Dolor muscular	2	6		8	3,7
Cefalea	4	2		6	2,8
Malestar general	2	4		6	2,8
Hiporexia	3	2		5	2,3
Escalofríos	2	1	1	4	1,9
Tos	1	2		3	1,4
Síntomas gripales	1	1		2	0,9
Odinofagia		1		1	0,5
Polimiositis con elevación de CK		1		1	0,5
Rinorrea		1		1	0,5
Disnea			1	1	0,5
Síntomas respiratorios	1			1	0,5
Sinusitis			1	1	0,5
Debilidad	1			1	0,5
Hematológicas	**36**	**9**	**12**	**57**	**26,4**
Neutropenia	12	4	3	19	8,8
Anemia	13	1	3	17	7,9
Leucopenia	8	3	4	15	6,9
Trombocitopenia	2		1	3	1,4
Pancitopenia	1		1	2	0,9
Alteraciones hematológicas		1		1	0,5
Gastrointestinales	**10**	**9**	**2**	**21**	**9,7**
Náuseas	3	2		5	2,3
Epigastralgia	3			3	1,4
Reflujo gastroesofágico	1	2		3	1,4
Vómito	2	1		3	1,4
Diarrea	1		1	2	0,9
Pérdida del apetito		2		2	0,9
Dispepsia		1		1	0,5
Eructos		1		1	0,5
Síntomas gastrointestinales			1	1	0,5
Neuropsiquiátricas	**11**	**8**		**19**	**8,8**
Depresión	6	4		10	4,6
Insomnio	1	1		2	0,9
Disgeusia	1			1	0,5
Hipersomnia		1		1	0,5
Hipomanía		1		1	0,5
Ideación suicida	1			1	0,5
Ansiedad		1		1	0,5
Irritabilidad	1			1	0,5
Vértigo	1			1	0,5

Tabla 4. Reacciones adversas a esquemas con interferón, ribavirina e inhibidores de proteasa (boceprevir o telaprevir) (*continuación*)

RAM	Medicamento			n	%
	BOC/ peg-INF/RBV	peg-INF/RBV	TPV/ peg-INF/RBV		
Dermatológicas	**9**	**2**	**6**	**17**	**7,9**
Prurito	4		2	6	2,8
Rash	2	1	3	6	2,8
Alopecia	3			3	1,4
Lesiones en piel		1	1	2	0,9
Misceláneos	**4**	**4**	**4**	**12**	**5,6**
Dolor anal			3	3	1,4
Aftas orales			1	1	0,5
Aumento de peso	1			1	0,5
Disfonia		1		1	0,5
Disminución de peso		1		1	0,5
Dolor pleurítico		1		1	0,5
Fosfenos	1			1	0,5
Hemoptisis		1		1	0,5
Hiperbilirrubinemia	1			1	0,5
Sangrado hemorroidal	1			1	0,5
Endocrinas	**1**	**2**	**1**	**4**	**1,9**
Alteraciones tiroideas		2	1	3	1,4
Aumento de glucemia	1			1	0,5
Total general	**108**	**76**	**32**	**216**	**100,0**

BOC: boceprevir; peg-INF: interferón pegilado; RAM: reacción adversa a medicamento; RBV: ribavirina; TPV: telaprevir.

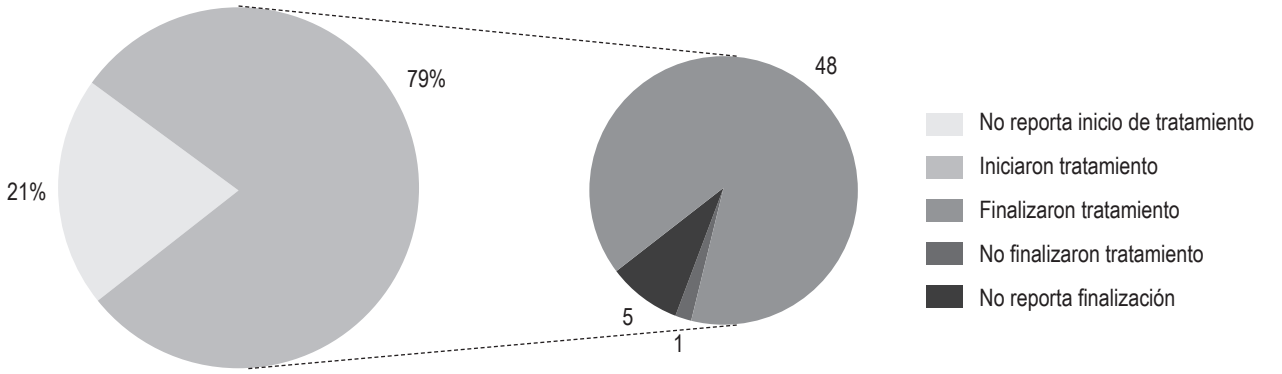


Figura 3. Estado del tratamiento con antivirales de acción directa (n=68).

de SOF/LDV/RBV. Las RAM más frecuentes fueron anemia (16,2 %), astenia (10,8 %), cefalea y síntomas gripales (8,1 % cada una) (**Tabla 6**). Ninguna de las RAM reportadas ocasionó suspensión del tratamiento.

Polifarmacia en pacientes con HepC

El 46,3 % de los pacientes utilizaba cuatro o más medicamentos diferentes a los esquemas anti-VHC (**Tabla 7**).

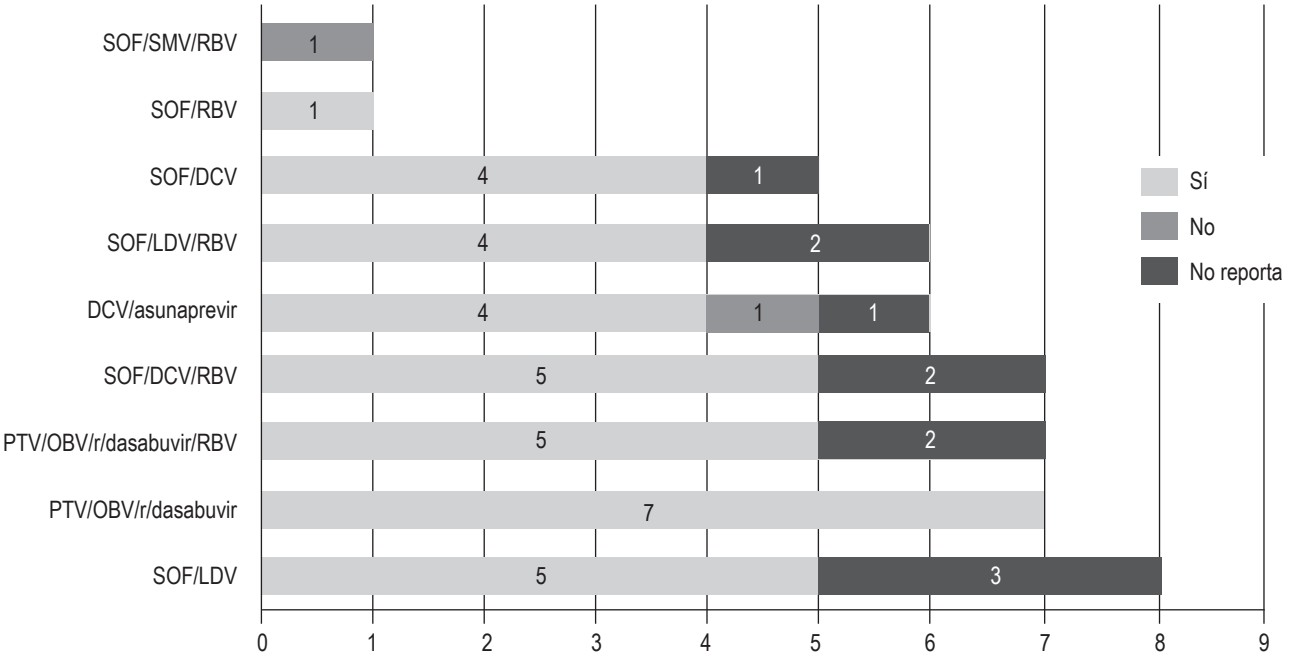


Figura 4. Alcance de respuesta viral sostenida con esquemas Antivirales de Acción Directa (n=48). DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; r: ritonavir; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir.

Tabla 5. Pacientes con variantes asociadas a la resistencia

	VAR	Sexo	Edad	GT	Esquema	Semanas	RVS
1	L31V y Y93H: resistencia a DCV, EBV, LDV, OBV, VEL	Mujer	78	1b	DCV/asunaprevir	24	No
2	Y93N: resistencia a DCV, ELB, LDV, OBV	Hombre	78	1a	SOF/SMV/RBV	12	No
3	L31V: resistencia a: DCV, EBV, LDV, OBV, susceptibilidad reducida a VEL Q80K: resistencia a SMV.	Mujer	35	1a	SOF/LDV/RBV	24	Sí

DCV: daclatasvir; EBV: elbasvir; GT: genotipo; LDV: ledipasvir; OBV: ombitasvir; RBV: ribavirina; RVS: respuesta virológica sostenida; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir; VAR: variante asociada a la resistencia; VEL: velpatasvir.

El 17,6 % no contaba con registro de sus medicamentos ambulatorios.

DISCUSIÓN

Este estudio es un primer acercamiento al conocimiento de la población con HepC tratada en el HPTU y a los resultados de efectividad/seguridad de los AAD en esta población. La distribución de HepC por sexo y edad fue similar a la reportada por Santos y colaboradores, quienes a partir de 1538 muestras recolectadas en laboratorios de referencia en Colombia, encontraron una edad promedio de 53 años (DE 14), con aproximadamente el 70 % de los pacientes entre los 40-70 años (10). El genotipo 1 y subtipo 1b se encontraron en el 77,8 % y el 39,8 % de los pacientes analizados, respectivamente, lo que corresponde con los genotipos y subtipos predominantes en Colombia según Santos y colaboradores (10).

El 39,8% de los pacientes presentaba fibrosis avanzada/cirrosis (F3-F4), con predominio de cirrosis compensada en el 77,5 % de los casos en estadio F4. Un estudio transversal analítico realizado en Cartagena durante tres meses encontró que de 41 pacientes, el 50 % de los sujetos presentaba cirrosis/fibrosis avanzada, y el 68 % tenía cirrosis compensada (11). Estas diferencias pueden deberse al número de pacientes analizados y al corto tiempo de recolección de información de dicho estudio. La proporción de pacientes que presentaron cirrosis fue mayor en comparación con la descrita por Hajarizadeh y colaboradores (4-24 %) (1). Esto puede explicarse por el nivel de complejidad del

Tabla 6. Reacciones adversas registradas por el esquema de tratamiento con antivirales de acción directa

RAM \ Medicamento	SOF/DCV/ RBV	SOF/LDV/ RBV	DCV/ asunaprevir	PTV/OBV/r/ dasabuvir/ RBV	SOF/ DCV	SOF/ LDV	PTV/ OBV/r/ dasabuvir	n	%
Sistémicas	7	3	4	1			1	16	43,2
Astenia	2		1				1	4	10,8
Síntomas gripales	1		1	1				3	8,1
Cefalea	2	1						3	8,1
Dolor en miembros inferiores	1	1						2	5,4
Síntomas inespecíficos constitucionales		1						1	2,7
Artralgias			1					1	2,7
Adinamia			1					1	2,7
Mareo	1							1	2,7
Hematológicas	4	2						6	16,2
Anemia	4	2						6	16,2
Neuropsiquiátricas	2	1	1		1	1		6	16,2
Insomnio	1				1			2	5,4
Depresión	1	1						2	5,4
Irritabilidad			1					1	2,7
Alteración de la memoria inmediata						1		1	2,7
Gastrointestinales	1	2		2				5	13,5
Diarrea	1			1				2	5,4
Náuseas		1						1	2,7
Síntomas gastrointestinales				1				1	2,7
Dispepsia		1						1	2,7
Misceláneas	1			1	1			3	8,1
Hipotensión	1							1	2,7
Pérdida de peso					1			1	2,7
Leve hiperbilirrubinemia indirecta				1				1	2,7
Dermatológicas			1					1	2,7
Prurito			1					1	2,7
Total general	15	8	6	4	2	1	1	37	100,0

DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; r: ritonavir; RAM: reacción adversa a medicamento; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir.

HPTU, en el que generalmente se tratan a pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad.

La transfusión de hemoderivados fue el principal factor de riesgo para contraer el VHC, como lo reportan otros autores en Colombia y Latinoamérica (12, 13); estos son resultados esperables, puesto que en Colombia se inició el tamizaje de VHC en las donaciones de sangre en 1993, pero solamente hasta 1995 alcanzó una cobertura del 99 % (14), y, considerando que la aparición de cirrosis comienza

Tabla 7. Polifarmacia en pacientes con hepatitis C crónica (n= 108)

Número de medicamentos no anti-VHC	Frecuencia	%
<4	39	36,1
4-7	35	32,4
8-11	13	12,0
>12	2	1,9
No reporta	19	17,6

20 años después de la exposición al VHC (1), durante los próximos años podría aumentar el número de diagnósticos de HepC como consecuencia de las transfusiones realizadas antes de 1993.

Efectividad de la terapia antiviral

El 46,9 % de los pacientes con peg-IFN alcanzaron RVS, lo cual tiene relación con lo reportado en la literatura (6-56 %) (8); adicionalmente para el genotipo 1, predominante en el grupo analizado, la tasa de respuesta puede llegar hasta el 50 % (15).

En el subgrupo de pacientes que finalizaron tratamiento con AAD se encontró una RVS del 94,6 %. Al 5,4 % restante se les realizaron estudios de resistencia para analizar la causa del fallo terapéutico, y se encontró VAR de inhibidores de la NS5A. Estos hallazgos son congruentes con los de Buti y colaboradores, quienes afirmaron que el 1-7 % de los pacientes tratados con AAD no alcanzan la RVS (16); esto podría ser atribuido a causas relacionadas con el paciente, el régimen del tratamiento y el virus (17).

Las VAR son cambios en la secuencia de nucleótidos encargada de la síntesis de proteínas que son blanco molecular de los AAD; esta facultad de generar resistencia, propia de los virus, es mayor en el VHC que en otros virus como el VHB y VIH (17). Las VAR encontradas en este estudio fueron L31V y Y93H, dirigidas a los inhibidores de la NS5A. No se reportaron VAR del análogo de nucleótido NS5B sofosbuvir, y esto puede ser explicado por su alta barrera genética a la resistencia (18).

En este estudio, la tasa de RVS fue similar en pacientes con VAR a la NS5A y sin ellas, como ha sido reportado por otros autores (19). Algunos investigadores discrepan entre la relación de presentar VAR y la RVS, por lo que recomiendan determinar estas variantes de manera basal, especialmente en los casos que impliquen una respuesta nula previa a la terapia (17, 18). En Colombia, las guías actuales para el manejo de la HepC recomiendan hacer un análisis de resistencias a NS3 o NS5A únicamente en pacientes que no han alcanzado RVS (20).

Se han descrito que las VAR más frecuentes en el genotipo 1b son L31V/M y Y93H/N, principalmente la Y93H otorga una alta resistencia a los medicamentos que actúan sobre la NS5A. Resulta importante destacar que las VAR a NS5A se encuentran presentes incluso dos años tras finalizar el tratamiento y es indispensable considerarlas antes de administrar terapia de rescate (17).

Seguridad de la terapia antiviral

La disponibilidad de AAD ha supuesto una mejora en la tolerabilidad del tratamiento (8), como se observó en este estudio, donde el 25,9 % de pacientes con AAD presentó alguna RAM en comparación con un 68,2 % de aquellos con peg-INF. Aunque el análisis de gravedad de las RAM no fue objeto de este estudio, durante la recolección de datos pudo observarse que los pacientes con peg-INF/RBV presentaron más RAM graves, principalmente hospitalizaciones por anemia con requerimiento de hemoderivados, e infecciones asociadas con leucopenia o neutropenia.

Se observó que el 39,8 % de los pacientes con peg-INF/RBV presentaron RAM sistémicas, principalmente astenia, adinamia, fiebre, mialgia y cefalea, lo cual tiene relación con lo encontrado en la literatura, donde se describe que estos síntomas pueden presentarse entre el 11-50 % de los casos (21-25), aparecen a las pocas horas después de la aplicación del medicamento, y tienen una remisión espontánea a las 24-48 horas (21) o varios días después (23). Las RAM hematológicas por peg-INF/RBV son las más comunes, y constituyen la principal causa de baja adherencia, disminución de dosis y suspensión del tratamiento (21, 22, 26). En este estudio se presentaron en el 26,4 % de los pacientes, con neutropenia y anemia, que podrían asociarse con la supresión de la medula ósea por peg-IFN y la hemólisis extravascular inducida por RBV (23, 27).

En los pacientes tratados con AAD, las RAM sistémicas fueron las de mayor ocurrencia (43,2 %), seguidas de las neuropsiquiátricas (16,2 %), hematológicas (16,2 %) y gastrointestinales (13,5 %). Barrajón y colaboradores presentaron resultados muy similares en un análisis retrospectivo de 355 pacientes tratados con AAD, en donde el 43,7 % presentó RAM, en su mayoría sistémicas (37,1 %), gastrointestinales (18 %) y neurológicas (15,8 %) (28). Se podría inferir que la aparición de RAM hematológicas y neuropsiquiátricas estuvo relacionada con el uso de RBV en combinación con SOF/DCV o SOF/LDV, siendo en ellos más frecuente el desarrollo de anemia y depresión, en comparación con quienes no usaron RBV. Calleja y colaboradores también mostraron una alta incidencia de anemia (91 %) en pacientes con SOF/LDV/RBV (7).

Estos resultados muestran que, aunque el uso de AAD aumenta la tolerabilidad al tratamiento antiviral, aún se presentan casos en los que es necesaria la adición de RBV o peg-INF, especialmente en pacientes expuestos previamente a interferón que presentan cirrosis (4, 20), lo cual aumenta el riesgo de aparición de RAM (28).

Polifarmacia en pacientes con HepC

La polifarmacia puede ser definida como el uso de cinco o más medicamentos diarios (29). En este estudio se encontró que el 46,3 % de los pacientes estaban polimedicados. Esta polifarmacia puede explicarse por la edad (>50 años) y el estado pluripatológico de los pacientes con HepC, en

los que se hace necesario el uso de múltiples medicamentos para tratar las enfermedades coexistentes.

La polifarmacia puede aumentar la susceptibilidad a problemas relacionados con medicamentos (PRM) como RAM, caídas, reingresos hospitalarios, interacciones, entre otros (29), lo que hace necesaria la instauración de programas integrales de atención en salud en los que se incluya el seguimiento farmacoterapéutico con el fin de prevenir y resolver dichos PRM.

CONCLUSIONES

Se realizó la caracterización de los pacientes con HepC atendidos en el HPTU durante el período de estudio, en la que se encontró una distribución similar entre hombres y mujeres, con mayor prevalencia entre los 40-70 años, cuyo mecanismo de transmisión más frecuente es el transfusional. Los AAD presentaron mayor efectividad y seguridad en comparación con los esquemas con peg-IFN/RBV; sin embargo, el uso de RBV sigue siendo necesario en pacientes cirróticos con exposición previa a tratamiento, lo que aumenta el riesgo de aparición de RAM.

Se plantea la necesidad de implementar una atención integral centrada en el paciente que procure el acceso a los servicios de salud y medicamentos durante todo el curso del tratamiento, además del seguimiento farmacoterapéutico apropiado. Asimismo, son necesarios estudios prospectivos que evalúen los resultados de seguridad/efectividad de los AAD en los pacientes con HepC crónica.

LIMITACIONES

Este estudio presenta varias limitaciones dado su carácter retrospectivo, directamente dependiente de la calidad de la información registrada en la HCE. Durante la recolección de datos se detectaron registros incompletos, lo cual pudo atenuarse por el amplio período del estudio. Asimismo, se encontró una falta de uniformidad entre las notas médicas, lo que hace necesaria una estandarización de registros en la HCE que incluya el reporte de las fechas de inicio y terminación de tratamiento, las cargas virales, los tratamientos concomitantes y los posibles mecanismos de transmisión, con el fin de llevar un seguimiento adecuado del paciente y del reporte epidemiológico nacional.

Agradecimientos

Al grupo de investigación Promoción y Prevención Farmacéutica de la Universidad de Antioquia por el apoyo académico; y a la Unidad de Hepatología del HPTU por permitir el desarrollo de esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

El grupo Promoción y Prevención Farmacéutica recibió financiación de la convocatoria de sostenibilidad 2018-2019 del Comité para el Desarrollo de la Investigación de la Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

1. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013 Sep;10(9):553-62. doi: 10.1038/nrgastro.2013.107.
2. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. JAMA. 2014 Aug 13;312(6):631-40. doi: 10.1001/jama.2014.7085.
3. Center for Disease Analysis. Hepatitis C prevalence [Internet]. 2012 [acceso 19 de febrero de 2017]. Disponible en: http://www.centerforda.com/HepC/HepMap.html
4. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. 2016 [acceso 23 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.hcvguidelines.org/full-report-view
5. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016.
6. Strader DB, Seeff LB. A brief history of the treatment of viral hepatitis C. Clin Liver Dis (Hoboken). 2012 Mar 6;1(1):6-11. doi: 10.1002/cld.1.
7. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. J Hepatol. 2017 Jun;66(6):1138-1148. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.028.
8. Yang S, Britt RB, Hashem MG, Brown JN. Outcomes of Pharmacy-Led Hepatitis C Direct-Acting Antiviral Utilization Management at a Veterans Affairs Medical Center. J Manag Care Spec Pharm. 2017 Mar;23(3):364-369. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.3.364.
9. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. [acceso 30 de julio de 2018]. Disponible en: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
10. Santos Ó, Gómez A, Vizcaíno V, Casas MC, Ramírez MDP, Olaya P. [Hepatitis C virus genotypes circulating in Colombia]. Biomedica. 2017 Jan 24;37(1):22-27. doi: 10.7705/biomedica.v37i1.3173.

11. Yepes I de J, Carmona ZA, Múnera MN. Calidad de vida en pacientes con hepatitis C crónica en Colombia. Rev Colomb Gastroenterol. 2017;32(2):112. doi: 10.22516/25007440.139.
12. Yepes I de J, Lince B, Caez C, Vuono G de. Factores de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis C en la Costa Caribe colombiana: un estudio de casos y controles. Biomédica. 2016;36(4):564-71. doi: 10.7705/biomédica.v36i4.3105.
13. Claudino Botero R, Tagle M. Los nuevos tratamiento de hepatitis C: Perspectivas latinoamericanas. Clin Liver Dis (Hoboken). 2015 Mar 4;5(1):11-13. doi: 10.1002/cld.466.
14. Beltrán M. Riesgo de infección transfusional de hepatitis C en Colombia. Iatreia. 2004;17(3-S):305.
15. Saludes V, Ausina V, Martró E. Posibilidades actuales para predecir la respuesta a la terapia en pacientes con hepatitis C crónica por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2011;29:51-8. doi: 10.1016/S0213-005X(11)70044-1.
16. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct-acting antiviral agent failures. J Hepatol. 2015 Dec;63(6):1511-22. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.010.
17. Llerena S, Cabezas J, Iruzubieta P, Crespo J. Resistencias al virus de la hepatitis C. Implicaciones y posibilidades terapéuticas. Gastroenterol Hepatol. 2017;484-94. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.04.007.
18. Dietz J, Susser S, Berkowski C, Perner D, Zeuzem S, Sarrazin C. Consideration of Viral Resistance for Optimization of Direct Antiviral Therapy of Hepatitis C Virus Genotype 1-Infected Patients. PLoS One. 2015 Aug 28;10(8):e0134395. doi: 10.1371/journal.pone.0134395.
19. Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle B, Martin R, Zeuzem S, et al. The prevalence and the effect of HCV NS5A resistance associated variants in subjects with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir +/- RBV. J Hepatol. 2015;62:S620. doi: 10.1016/S0168-8278(15)30976-4.
20. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Vía clínica para el tratamiento de hepatitis C. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2017. p. 41.
21. Santos OM, Orrego M. Tratamiento: Efectos adversos del tratamiento de hepatitis C. Rev Colomb Gastroenterol. 2012;27:37-40.
22. Mulet Pérez A, Pullés Labadié M, Gámez Escalona M, Mulet Gámez A, Díaz Santos O, Infante Velázquez M. Efectos adversos del tratamiento con interferón alfa-2b humano recombinante y rivabirina en pacientes con hepatitis crónica C. Rev Cuba Med Mil. 2011;40(1):76-84.
23. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, Shiffman ML, Yurdaydin C, Dalgard O. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr;8(4):212-23. doi: 10.1038/nrgastro.2011.21.
24. Huang YM, Wang H, Wang C, Chen M, Zhao MH. Promotion of hypercoagulability in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis by C5a-induced tissue factor-expressing microparticles and neutrophil extracellular traps. Arthritis Rheumatol. 2015 Oct;67(10):2780-90. doi: 10.1002/art.39239.
25. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004 Mar 2;140(5):346-55. doi: 10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010.
26. Nachnani JS, Rao GA, Bulchandani D, Pandya PK, Alba LM. Predictors of hematological abnormalities in patients with chronic hepatitis C treated with interferon and ribavirin. Ann Hematol. 2010 Feb;89(2):121-5. doi: 10.1007/s00277-009-0774-y.
27. UpToDate Inc. Ribavirin (systemic): Drug information [Internet]. [acceso 10 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.uptodate.com
28. Barrajón L, Soler E, Lorente L, Pérez J. Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C. Rev OFIL. 2016;26(4):243-50.
29. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. 2017 Oct 10;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.

Un ensayo clínico piloto de la efectividad clínica de dos presentaciones de esomeprazol

Clinical effectiveness of two esomeprazole presentations in a pilot trial

Carlos Arturo Rojas,[1*] Mario Sepúlveda Copete,[1] Jairo Alberto García Abadía,[1] Héctor Raúl Echavarría Abad,[2] Fernando Rosso Suárez,[3] Andrés Fernando Jiménez,[4] Andrés Mauricio Castro Llanos.[5]

[1] Médico internista, Gastroenterólogo, Unidad de endoscopia, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[2] Médico Cirujano, Gastroenterólogo, Unidad de Endoscopia, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[3] Director del Centro de investigaciones clínicas, médico internista, infectólogo, epidemiólogo, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[4] Coordinador de estudios clínicos, Centro de investigaciones clínicas, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[5] Estadístico, Centro de investigaciones clínicas, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

***Correspondencia:** crojo16@yahoo.com.

Fecha recibido: 18/12/18
Fecha aceptado: 30/05/19

Resumen

Introducción: el presente estudio tuvo como fin investigar la efectividad clínica de dos presentaciones de esomeprazol en pacientes con dispepsia de causa no estudiada. **Métodos:** se realizó un ensayo clínico piloto de dos presentaciones de esomeprazol de 40 mg recibidos diariamente por 28 días. Se eligieron pacientes con diagnóstico de dispepsia no estudiada que asistieron a consulta de gastroenterología en un hospital de referencia. Se evaluaron a los pacientes inicialmente con endoscopia y biopsia, el seguimiento a 2 y 4 semanas con escalas clínicas de síntomas y calidad de vida con cuestionarios validados en español (SODA y QoL-PEI) y eventos adversos. Además, se midieron los niveles de pH gástrico con pH-metrías en 24 horas al día 14 de tratamiento. Se tomaron niveles séricos del medicamento al momento de la evaluación de la pH-metría. Para las escalas clínicas se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) de dos factores con medidas repetidas y al encontrar diferencias significativas en los tiempos se realizó una corrección de Bonferroni. **Resultados:** se aleatorizó un total de 33 pacientes, 16 y 17 pacientes en cada grupo. No hubo diferencias en el porcentaje de inhibición del pH gástrico al día 14 de tratamiento (p = 0,9795). No hubo diferencias en concentraciones de niveles séricos el día 14 (p = 0,2199). No se encontraron diferencias significativas en las escalas de gravedad y calidad de vida en las dos primeras semanas de tratamiento, pero sí en las últimas dos semanas, en las cuales el producto de prueba demostró mayor disminución del dolor (p = 0,0048) y superioridad en conformidad (p = 0,01) en la subescala SODA. No se presentaron eventos adversos serios y no hubo diferencias estadísticas entre la presentación eventos adversos no serios. **Conclusiones:** los productos de prueba y el de referencia mostraron efectos similares en variables clínicamente relevantes.

Palabras clave

Esomeprazol, SODA, QoL-PEI, inhibidores de la bomba de protones, dispepsia.

Abstract

Introduction: This pilot studied the clinical effectiveness of two presentations of esomeprazole in patients with dyspepsia with undiagnosed causes. **Methods:** We conducted a pilot clinical trial of two 40 mg Esomeprazole presentations. Patients with dyspepsia of unknown cause at a gastroenterology clinic in a referral hospital were included. They received one or the other presentation daily for 28 days. Patients were initially evaluated with endoscopy and biopsy and received follow-up examinations at two and four weeks. Adverse events were recorded, and clinical symptom scales and quality of life questionnaires validated in Spanish (SODA and QoL-PEI) were used. In addition, gastric pH levels were measured continuously for 24 hours on day 14 of treatment. Serum levels of the medication administered were also measured on day 14 of treatment. A two-way repeated measures ANOVA was used to compare mean differences between the two groups. When significant differences in times were found, a Bonferroni correction was made. **Results:** A total of 33 patients were randomized into two groups: 16 patients in one group and 17 in the other. There were no differences in the percentages of gastric pH inhibition at day 14 of treatment (p = 0.9795). There were no differences in serum level concentrations on day 14 (p = 0.2199). No significant differences were found in severity and quality of life scales in the first two weeks of treatment. However, in the last two weeks of treatment the test product showed a larger decrease in pain (p = 0.0048) and superiority in compliance (p = 0.01) on the SODA subscale. There were no serious adverse events, and there were no statistical differences between the presentations of non-serious adverse events. **Conclusions**: The Test product and the Reference product showed similar effects on clinically relevant variables.

Keywords

Esomeprazole, SODA; QoL-PEI, proton pump inhibitors, dispepsia.

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

INTRODUCCIÓN

La dispepsia se define como una sensación de dolor o malestar abdominal crónico y recurrente localizado en la parte central del abdomen superior (1). Según los criterios del consenso ROMA IV se clasifica en dos tipos: el primero, de causa orgánica definida; y el segundo, sin una causa específica; y se denomina *dispepsia funcional* (DF). La DF se considera multifactorial y puede deberse a alteraciones fisiológicas, inmunológicas, de hipersensibilidad y de la interacción cerebro-intestino; además, está asociada con hábitos diarios relacionados con estilos de alimentación y vida, e incluye la infección por *Helicobacter pylori*, de gran importancia en nuestro medio debido a su alta prevalencia, aproximadamente del 60 % (2-4).

Se considera que alrededor del 15 % al 40 % de la población mundial cursa con síntomas dispépticos de los cuales el 70 % son idiopáticos. La incidencia anual de la dispepsia es aproximadamente del 1 % y se calcula que el 50 % de las personas consultará en algún momento de su vida por estos síntomas (1-3).

El impacto negativo que tiene la dispepsia en la calidad de vida ha incentivado el desarrollo de escalas de valoración que permitan medir la gravedad, discapacidad y alteración en los procesos de la vida diaria. Para la comunidad latina se cuenta con dos instrumentos validados al español: la escala SODA (*Severity of Dyspepsia Assessment*), que valora la intensidad del dolor, síntomas asociados y nivel de conformidad; y la escala QoL-PEI (cuestionario de calidad de vida asociado a problemas intestinales), que determina el impacto que tiene esta enfermedad en la vida diaria (4-11).

Parte del manejo estándar en la dispepsia se ha enfocado en el control del ácido gástrico, y uno de los principales grupos de medicamentos con este fin son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), que se han utilizado ampliamente en DF y orgánica (1, 5-8). El esomeprazol es parte de este grupo, está indicado en el alivio de síntomas gastrointestinales, cicatrización de lesiones y mantenimiento de la cicatrización (5). El esomeprazol mejora los síntomas dispépticos mediante varios mecanismos: primero, los pacientes con dispepsia presentan hipersensibilidad duodenal al ácido; y segundo, los pacientes con dispepsia presentan inflamación de bajo grado que es empeorada por la secreción ácida. En las situaciones anteriores, la inhibición de la secreción gástrica mediante esomeprazol modifica el efecto de las alteraciones mencionadas.

Se han desarrollado formas de liberación controlada de esomeprazol en la búsqueda de mejorar la absorción y biodisponibilidad, y evitar así su degradación química temprana debido a que se podría limitar su eficacia. La presentación de esomeprazol NEXIUM-MUPS®, desarrollada por AstraZeneca, incluye un sistema que usa *micropellets* incorporados en la tableta (sistema MUPS) que se liberan con la desintegración de esta, para proteger a este inhibidor de la bomba de protones (IBP). En Colombia, se ha desarrollado una formulación de esomeprazol que utiliza un recubrimiento con un polímero que garantiza la acidorresistencia de las tabletas durante su paso por el medio ácido gástrico y su desintegración al llegar a los pH menos ácidos (pH >4,5) en la porción proximal del duodeno.

El objetivo de este estudio fue comparar la respuesta clínica con el uso de dos formulaciones de esomeprazol evaluada en términos de concentraciones de niveles séricos en la primera hora después de la ingesta del medicamento, eficacia por el aumento del pH gástrico en el seguimiento durante 24 horas, evolución clínica por los cuestionarios de las escalas SODA y QoL-PEI, y la seguridad clínica por los eventos adversos de la terapia con esomeprazol de liberación especial y la terapia con esomeprazol de referencia, ambas de 40 mg/día en pacientes dispépticos con enfermedad orgánica no demostrada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado a dos brazos, ciego, comparando dos presentaciones de esomeprazol 40 mg/día por 28 días. La población escogida fue los pacientes que asistieron a la consulta de gastroenterología en la Fundación Valle del Lili entre julio de 2016 y marzo de 2017 con síntomas abdominales y digestivos sugestivos de dispepsia, sin estudios previos. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico final de dispepsia no estudiada. Se tomaron como criterios de exclusión la pérdida de peso no explicada, disfagia, anemia, sangrado, ictericia, antecedentes de cirugía gástrica, neoplasias, esofagitis erosiva, embarazo, lactancia, alergia conocida al fármaco del estudio, uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o IBP dos semanas antes o fármacos con potenciales interacciones; así mismo, fueron excluidos los casos que tuvieran antecedente de endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) con reporte de pH alcalino, úlcera digestiva o malignidad.

Este estudio se desarrolló en la Fundación Valle del Lili en conformidad con la Declaración de Helsinki 2013, la Conferencia Internacional de Armonización, la Resolución 8430 de 1993, la Resolución 2378 de 2008 de Colombia y la Guía para buenas prácticas clínicas. El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación biomédica y cada participante consintió su ingreso al estudio. Los sujetos no fueron compensados por su participación. Este estudio fue incluido en el registro internacional de Clinical Trials.

En el contexto de un ensayo clínico piloto se buscó incluir al menos a 30 voluntarios en cada grupo para poder probar normalidad en la distribución. Sin embargo, por

problemas en el reclutamiento solo se lograron incluir a 16 y 17 pacientes en cada grupo.

El estudio se inició realizando un tamizaje de los voluntarios a través de consulta con el gastroenterólogo y la EVDA, en la cual además de la toma de biopsias rutinarias, se midió el pH gástrico con pH metro Inolab 7110®, tinción con rojo Congo y papel tornasol, para excluir a los pacientes en los que se demostrara causa orgánica o pH >4, sugestivo de hipoclorhidria. Después del tamizaje se realizó la aleatorización a uno de los dos fármacos del estudio, esomeprazol de liberación modificada de Tecnoquímicas (esomeprazol de prueba) o NEXIUM-MUPS® de AstraZeneca (esomeprazol de referencia). Ambos productos están comercializados en Colombia y tienen registro sanitario para la indicación utilizada en este estudio. La secuencia de aleatorización se realizó con el *software* Randomization®, creando bloques de 6 participantes (12). De allí se crearon sobres de seguridad relacionando el código del participante y el grupo al que fue asignado: fármaco A o B.

El médico tratante y el equipo de investigación estuvieron ciegos al fármaco aleatorizado durante todo el estudio. Como las presentaciones de los medicamentos eran diferentes, no fue posible asegurar el cegamiento a los sujetos del estudio. El tratamiento suministrado el día del reclutamiento fue una tableta diaria de esomeprazol de 40 mg para 28 días con las indicaciones de tomarla al menos 30 minutos antes del desayuno y hacer el registro en el diario. Luego se programaron dos visitas de seguimiento a las 2 y 4 semanas de estar recibiéndolo para evaluar los desenlaces del estudio (**Figura 1**).

La evaluación del impacto sobre el pH gástrico también se llevó a cabo en el seguimiento de las dos semanas después del inicio del tratamiento con esomeprazol, mediante una pH impedanciometría de 24 horas ambulatoria con catéter Versaflex® Z dual pH sensor 8 impedance rings, se almacenó en un equipo digitraper pH Z Given® Imagin y posteriormente se descargó y analizó la información con el programa Accuview® pH-Z 5.2.

Para correlacionar la medición de la pH-metría, se decidió tomar niveles séricos del medicamento al día 14 de tratamiento como una medida que eventualmente pudiera presentar diferencias en el resultado clínico. Para evaluar la concentración de niveles séricos de esomeprazol se tomó una muestra de sangre venosa (5 mL) dentro de la primera hora de haber recibido la dosis dos semanas después del inicio de tratamiento, tiempo suficiente para garantizar concentraciones de esomeprazol en la sangre en estado de equilibrio. Se congeló el plasma a -20 °C y posteriormente se analizó la muestra con un cromatógrafo líquido UHPLC Lachrom Ultra-VWR, con detector de arreglo de diodos para determinar los niveles séricos de esomeprazol.

Para la evaluación clínica se aplicaron dos escalas el día del reclutamiento y en las dos visitas de seguimiento posteriores (2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento). La primera escala que se usó fue SODA, la versión validada por el equipo de Benites y colaboradores y, además, el ajuste del puntaje para equilibrar las subescalas sugerido y aplicado por Rabeneck y colaboradores (10, 11). Para su análisis esta se divide en las tres subescalas que la componen: intensidad del dolor, síntomas asociados no dolorosos (como eructos, acidez, hinchazón, entre otros) y nivel de conformidad. Las dos primeras subescalas expresan mayor gravedad a mayor puntaje; por el contrario, la subescala de conformidad expresa mayor nivel de bienestar percibido por el paciente a mayor puntaje. La segunda escala, Qol-PEI, se aplicó con la misma metodología y en los mismos tiempos que la escala

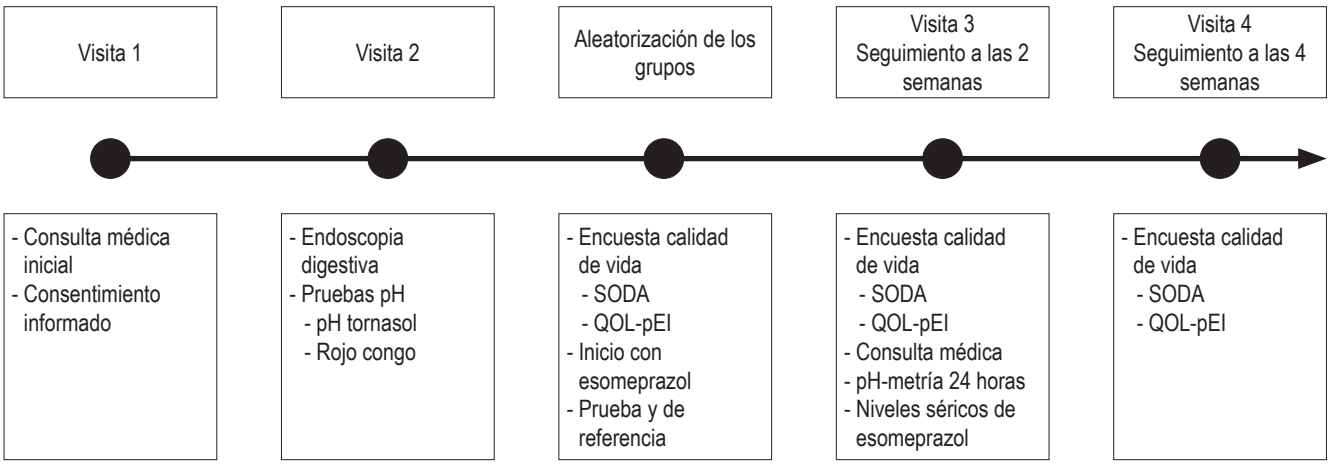


Figura 1. Distribución de actividades del ensayo clínico

SODA, pero para su análisis con base en la literatura se tomó un único puntaje global que expresa mayor gravedad de los síntomas a mayor puntaje que, a diferencia del SODA, anexa la incapacidad asociada con el dolor (9).

La evaluación de la seguridad clínica se monitorizó en cada visita a través del análisis del diario que registró el paciente durante el tiempo de tratamiento, en el que asociaron síntomas y eventos adversos.

Análisis estadístico

Toda la información de los participantes se recolectó en una base de datos con captura electrónica en la plataforma BD Clinic®. Se realizó un análisis descriptivo, en el que las variables continuas se expresaron como promedio y desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartílico (RIC); y se compararon con una prueba T de Student o Mann-Whitney, según se cumplió el supuesto de normalidad. Las variables categóricas se presentaron en proporciones y la correlación se realizó con chi cuadrado (χ_2) o prueba exacta de Fisher, según las observaciones.

Posteriormente, se ejecutó con las escalas clínicas un análisis de varianza (ANOVA) de dos factores (fármaco-tiempo) con medidas repetidas, que se realizó para establecer las diferencias con un total de 99 repeticiones. Al encontrar diferencias significativas en los tiempos para el efecto principal del ANOVA, se realizó una comparación por pares usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. El análisis se realizó con el paquete estadístico STATA, versión 12.1.

RESULTADOS

En total se tamizaron 205 pacientes, se reclutaron 55 y se finalizó con una muestra de 33. La principal causa de exclusión fue pH gástrico sugestivo de hipoclorhidria (**Figura 2**) (13). Durante el seguimiento hubo pérdida de 2 participantes a quienes no se les pudo realizar pH-metría y se excluyeron del análisis.

Por una parte, la comparación de las características basales sociodemográficas y clínicas se resumen en la **Tabla 1**, en la que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. En relación con los niveles séricos entre fármacos se encontraron concentraciones para esomeprazol de prueba de 0,67 μmol/L (0,18-1,61) y esomeprazol de referencia de 0,28 μmol/L (0,16-0,53) sin diferencias (p = 0,219), al igual que en la comparación sobre la inhibición de la secreción ácida, con un pH gástrico constante >4, que mostró un promedio de tiempo para el esomeprazol de prueba de 19,98 h (DE ± 3,87 [83,3 %]) y para esomeprazol de referencia de 19,95 h (DE ± 3,55 [83,2 %]), p = 0,986.

Por otra parte, en el análisis de las escalas de valoración clínica se encontraron diferencias significativas para ambas escalas a las 4 semanas de tratamiento, y se observa en la sub-

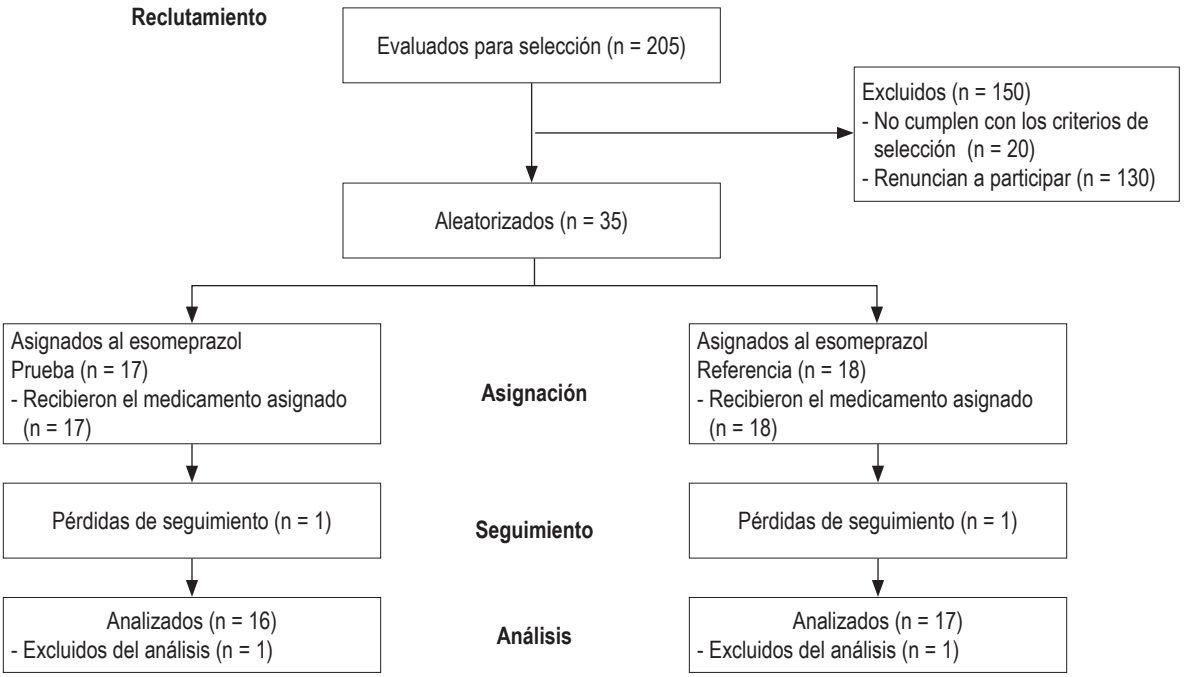


Figura 2. Diagrama de flujo de participantes desde el reclutamiento que inició el mes de Julio del 2016 hasta Abril del 2017 en el ensayo clínico.

Tabla 1. Comparación de las características basales sociodemográficas y clínicas entre ambos grupos: esomeprazol de prueba (n = 16) y esomeprazol de referencia (n = 17)

Variable	General	Esomeprazol prueba	Esomeprazol referencia	*p*
Sexo	**n = 33**	**n = 16**	**n = 17**	
Masculino, n (%)	8 (24,2)	4 (25)	4 (23,5)	1
Femenino, n (%)	25 (75,8)	12 (75)	13 (76,5)	
Edad*	38,2 ± 12,7	37,6 ± 11,4	38,8 ± 14,2	0,7919
pH-metría banco**	1,81 (1,61-1,94)	1,7 (1,5-2,04)	1,85 (1,65-1,9)	0,6266
pH-metría tornasol*	1,9 ± 0,68	1,8 ± 0,72	1,9 ± 0,66	0,7844
pH-metría rojo congo, pH <4	33 (100)	16 (100)	17 (100)	-
Presencia de *H. pylori*	**n = 33**	**n = 16**	**n = 17**	
Sí, n (%)	22 (66,7)	8 (50)	14 (82,4)	0,071
No, n (%)	11 (33,3)	8 (50)	3 (17,6)	
Distribución de *H. pylori* en el antro (n = 22)	**n = 22**	**n = 8**	**n = 14**	
Abundante, n (%)	13 (39,4)	4 (25)	9 (52,9)	
Moderada, n (%)	2 (6,1)	1 (6,25)	1 (5,9)	0,831
Escasa, n (%)	7 (21,2)	3 (18,75)	4 (23,5)	
Distribución de *H. pylori* en el cuerpo (n = 22)	**n = 22**	**n = 8**	**n = 14**	
Abundante, n (%)	9 (27,3)	3 (18,75)	6 (35,3)	
Moderada, n (%)	4 (12,1)	1 (6,25)	3 (17,6)	0,858
Escasa, n (%)	6 (18,2)	3 (18,75)	3 (17,6)	
Ausente, n (%)	3 (9,1)	1 (6,25)	2 (11,8)	
Diagnóstico de la biopsia del antro	**n = 33**	**n = 16**	**n = 17**	
Gastritis crónica superficial no atrófica	28 (84,8)	13 (81,25)	15 (88,2)	
Gastritis crónica grave sin atrofia	2 (6,1)	1 (6,25)	1 (5,9)	0,794
Gastritis crónica con atrofia	3 (9,1)	2 (12,5)	1 (5,9)	
Diagnóstico de la biopsia del cuerpo	**n = 33**	**n = 16**	**n = 17**	
Gastritis crónica superficial no atrófica	31 (93,9)	15 (93,75)	16 (94,1)	
Gastritis crónica grave sin atrofia	1 (3)	0 (0)	1 (5,9)	1
Gastritis crónica con atrofia	1 (3)	1 (6,25)	0 (0)	
Porcentaje de tiempo pH >4 (n = 33)	88,2 (71,2-95,6)	88,3 (71,3-97,05)	87,3 (75,7-91,7)	0,4594
Eventos adversos, n = 33 (%)				
T1, 2 semanas	5 (15,2)	1 (6,3)	4 (23,5)	0,335
T2, 4 semanas	2 (6,1)	1 (6,3)	1 (5,9)	1

*Promedio ± DE. **Mediana (RIC).

escala de intensidad del dolor la disminución de los puntajes más altos para el esomeprazol de prueba respecto al de referencia, comportamiento similar al observado en la subescala de nivel de conformidad, en la que la mejoría es más notoria en el producto de prueba (**Tabla 2**). Estas tendencias se repitieron nuevamente en el análisis ANOVA de dos factores en los que hubo diferencias en la variable tiempo, pero solamente con interacción en la subescala dolor; en la subescala de conformidad se encontraron diferencias entre los tratamientos (p = 0,012) (**Tabla 3**). En el ajuste de Bonferroni se encontró que de manera independiente para cada Esomeprazol, hay diferencias significativas (p <0,05) entre el tiempo de inicio y final del tratamiento a las 4 semanas, tanto en cada una de las subescalas de SODA como la escala QoL-PEI; sin embargo, en la subescala en SODA dolor no hubo diferencias en este tiempo (p = 0,018).

Tabla 2. Comparación de los fármacos entre tiempos independientes, tomando como línea de base el tiempo 0 al momento del reclutamiento y las visitas de seguimiento a las 2 semanas como tiempo 1 y a las 4 semanas como tiempo 2.

ESCALA SODA** Y QOL-PEI***	General n = 33	Esomeprazol TQ n = 16	Esomeprazol AZ n = 17	*p*
SODA Intensidad del dolor* (Rango 2-47)				
Tiempo 0 (sin tratamiento)	25,8 ± 5,5	24,4 ± 6,4	27,2 ± 4,4	0,1603
Tiempo 1 (2 semanas de tratamiento)	19,5 ± 6,2	19,75 ± 7,15	19,3 ± 5,4	0,8376
Tiempo 2 (4 semanas de tratamiento)	16,6 ± 9,8	12,18 ± 9,3	20,8 ± 8,5	**0,0087**
SODA Intensidad síntomas asociados* (Rango 7-35)				
Tiempo 0 (Sin tratamiento)	17,8 ± 2,7	17,6 ± 1,8	18 ± 3,3	0,6911
Tiempo 1 (2 semanas de tratamiento)	14,1 ± 2,9	13,9 ± 2,9	14,3 ± 2,9	0,7273
Tiempo 2 (4 semanas de tratamiento)	13,9 ± 4,04	12,7 ± 3,9	15 ± 3,9	0,1118
SODA Nivel de conformidad* (Rango 2-23)				
Tiempo 0 (Sin tratamiento)	7,4 ± 3,2	8,2 ± 3,1	6,7 ± 3,3	0,2113
Tiempo 1 (2 semanas de tratamiento)	12,1 ± 5,1	12,7 ± 5,6	11,5 ± 4,7	0,5046
Tiempo 2 (4 semanas de tratamiento)	14,5 ± 5,5	17,2 ± 5,2	11,9 ± 4,4	**0,0035**
QoL-PEI* (rango 12-120)				
Tiempo 0 (Sin tratamiento)	65,5 ± 17,3	64 ± 17,3	66,8 ± 17,69	0,6401
Tiempo 1 (2 semanas de tratamiento)	38,6 ± 13,4	37,5 ± 13,54	39,58 ± 13,58	0,6616
Tiempo 2 (4 semanas de tratamiento)	39,7 ± 18,5	32,68 ± 14,2	46,29 ± 19,32	**0,029**

*Promedio ± DE *Two-sample t test*. ***Severity of dyspepsia assessment*. ***Cuestionario de calidad de vida asociado con problemas intestinales.

Tabla 3. Comparación entre ambos fármacos mediante ANOVA de medidas repetidas de dos factores, tomando como línea de base el tiempo 0 al momento del reclutamiento y las visitas de seguimiento a las 2 semanas como tiempo 1 y a las 4 semanas como tiempo 2

SODA** Y QOL-PEI*** ANOVA MR							
Escala	**Fármaco**	**Tiempo 0**	**Tiempo 1**	**Tiempo 2**	**trt**	**time**	**trt#time**
SODA DOLOR	TQ*	24,4 ± 6,4	19,75 ± 7,15	12,18 ± 9,3	0,0623	**0**	**0,0048**
	AZ*	27,2 ± 4,4	19,3 ± 5,4	20,8 ± 8,5			
SODA síntomas asociados	TQ*	17,6 ± 1,8	13,9 ± 2,9	12,7 ± 3,9	0,2215	**0**	0,2973
	AZ*	18 ± 3,3	14,3 ± 2,9	15 ± 3,9			
SODA conformidad	TQ*	8,2 ± 3,1	12,7 ± 5,6	17,2 ± 5,2	**0,012**	**0**	0,0968
	AZ*	6,7 ± 3,3	11,5 ± 4,7	11,9 ± 4,4			
QoL-PEI	TQ*	64 ± 17,3	37,5 ± 13,54	32,68 ± 14,2	0,1572	**0**	0,1357
	AZ*	66,8 ± 17,69	39,58 ± 13,58	46,29 ± 19,32			

*Promedio ± DE. ***Severity of dyspepsia assessment*. ***Cuestionario de calidad de vida asociado a problemas intestinales.

La proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos durante el estudio fue similar entre ambos grupos con una frecuencia a las 4 semanas para esomeprazol TQ de 6,3 % y para esomeprazol AZ de 5,9 % (p = 0,999), todos los eventos fueron no serios con resolución antes de finalizar el estudio, asociados con el uso de los fármacos y contemplados en las fichas técnicas como: náuseas, resequedad en la boca, eructos y flatulencias.

DISCUSIÓN

Los resultados de las concentraciones séricas medidas en nuestros pacientes fueron muy variables, característica similar a lo referido en la literatura. Se plantea que esta diferencia puede deberse al diseño de sus presentaciones farmacéuticas de liberación especial, tiempo de la toma, condición fisiológica al momento del consumo del fármaco

y, de otra parte, a la capacidad del individuo de metabolizar el IBP según los polimorfismos en sus enzimas, especialmente la CYP2C19 (6, 14-20).

En referencia a la efectividad sobre el pH gástrico, ambos fármacos evidenciaron una alta inhibición de la producción de ácido (83%), valor que estaría en los límites superiores en relación con lo referido en estudios similares (50 % y 85 %); y cuyo valor mínimo de inhibición en nuestro estudio fue del 50 % y se considera similar al establecido para tener un impacto clínico (7, 8, 14, 15). No hubo diferencias en los niveles séricos del medicamento al día 14, lo cual pudiere explicar en parte este hallazgo; sin embargo, los niveles séricos no se correlacionan necesariamente con los niveles intracelulares.

En relación con la evolución clínica se evidenciaron descensos significativos en los puntajes de la escala SODA. En el presente estudio, al analizar su comportamiento se encontró en la subescala de dolor caídas de 20,8 y 12,8 puntos en esomeprazol TQ y esomeprazol AZ respectivamente, valores un poco más altos que los reportados por Benites y colaboradores, que describieron descensos de 7 puntos en esta subescala; no obstante, en la subescala de síntomas no asociados con el dolor se tuvieron descensos bajos de alrededor de 2,5 puntos, similares a los encontrados en ese estudio. Paralelamente, se encontró un comportamiento similar a los hallazgos de Benites y colaboradores y en otro estudio semejante de Rabeneck y colaboradores, cuyo mayor impacto se dio en la subescala de dolor. Concluyeron que este resultado es posible al haber realizado un control efectivo de ácido gástrico, que es la principal causa de sensación dolorosa, y al estar las preguntas sobre conformidad asociadas con el control del dolor. En la evaluación de los cambios en la subescala de conformidad se observó que el esomeprazol de prueba tuvo un puntaje final más alto de mejoría clínica respecto al de referencia, con un puntaje promedio de 9 puntos de mejoría en el primero y 5,2 puntos en el segundo (p = 0,0035); dichos aumentos también fueron más altos que los reportados por Benites y colaboradores, que fueron de 2,5 puntos en su población para este aspecto (10, 11).

La frecuencia general de eventos adversos a las 4 semanas en este estudio fue de 6,3 % para esomeprazol de prueba y de 5,9 % para esomeprazol de referencia; frecuencias bajas comparadas con lo encontrado por Shin y colaboradores, que reportaron el 40 % en una muestra de 36 pacientes, pero coincide con ellos en que fueron todos eventos adversos no serios, efecto que se ha descrito además en diversas publicaciones en las que se ha encontrado que estos fármacos cuentan con un adecuado perfil de seguridad farmacológico en usos no prolongados (14-21).

Al analizar las limitaciones del presente estudio, se encuentra que el proceso de reclutamiento evidenció que, a pesar de que la dispepsia es una patología con alta prevalencia, su diagnóstico y tamizaje para la selección de pacientes es complejo buscando excluir organicidad, por lo que se usó la consulta clínica y endoscópica, pero no otros medios diagnósticos como la ecografía y laboratorios que pudieran descartar otras causas.

Por otra parte, al haber sido desarrollado como un estudio piloto, al momento del cierre se encontró una potencia estadística baja; si se quisiera tomar una muestra representativa para esta patología con prevalencia del 10 % al 30 % de la población general y potencia del 80 %, se requerirían al menos 1500 pacientes (22, 23). El tiempo de seguimiento y efectividad en el estudio fue de 4 semanas; por tanto, no se pueden extrapolar los datos a situaciones clínicas para uso de estos medicamentos de manera más prolongada. Además, no cegar a los pacientes para la toma del medicamento pudo haber introducido sesgo de selección a nuestro estudio, lo que pudo tener algún efecto en los resultados encontrados.

Se concluyó al realizar la comparación entre fármacos que ambos mostraban comportamientos muy similares respecto a los desenlaces de interés, aumento del pH y el cuestionario de síntomas. Respecto a la evolución de las escalas de valoración clínica, no se observaron diferencias importantes entre los tratamientos, pero sí se puede apreciar que en el grupo de pacientes con el esomeprazol de prueba, el efecto se sostiene mejor a través del tiempo, en comparación con el esomeprazol de referencia, diferencia con significancia estadística; valdría la pena considerar si esto pudo haber sido secundario a un mayor número de casos positivos para *H. pylori* en el grupo de esomeprazol de referencia, aunque este factor no representó una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,071). Respecto a la seguridad, ambos mostraron ser IBP de bajo riesgo para un consumo en este período y en la población estudiada.

Agradecimientos

A la unidad de endoscopia por la colaboración para la ejecución del estudio. A todo el equipo parte del centro de investigaciones clínicas por sus aportes. Al Laboratorio de instrumentación química de la Universidad ICESI por el análisis de las concentraciones séricas.

Conflicto de interés

No se declaran conflictos de interés.

Fuentes de financiación

Tecnoquímicas.

REFERENCIAS

1. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2005;100(10):2324-37. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00225.x.
2. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
3. Talley NJ. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. Korean J Intern Med. 2016;31(3):444-56. doi: 10.3904/kjim.2016.091.
4. Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS, Bravo PE, et al. Helicobacter pylori: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. Colomb Med. 2003;34(3):124-31.
5. Otero W, Zuleta MG, Otero L. Enfoque del paciente con dispepsia y dispepsia funcional: actualización. Rev Col Gastroenterol. 2014;29(2):132-8.
6. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. J Neurogastroenterol Motil. 2013;19(1):25-35. doi: 10.5056/jnm.2013.19.1.25.
7. Hatlebakk JG. Review article: gastric acidity – comparison of esomeprazole with other proton pump inhibitors. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2003;17:10-5. doi: 10.1046/j.1365-2036.17.s1.3.x.
8. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(1):19-31. doi: 10.1007/s00228-008-0576-5.
9. Ruiz M, Villasante F, León F, González-Lara V, González C, Crespo M, et al. Cuestionario sobre calidad de vida asociada a dispepsia. Adaptación española y validación del cuestionario Dyspepsia Related Health Scale. Medicina Clínica. 2001;117(15):567-73. doi: 10.1016/S0025-7753(01)72182-3.
10. Benites Goñi H, Cabrera Cabrejos S, Chungui Bravo J, Prochazka Zarate R, Bernabe Ortiz A, De los Ríos Senmache R, et al. Modificación y validación del instrumento SODA (severity of dyspepsia assessment) adaptada al Perú para evaluar la evolución de la severidad de los síntomas en pacientes con dispepsia. Rev Gastroenterol Perú. 2013;33(1):9-27.
11. Rabeneck L, Cook KF, Wristers K, Souchek J, Menke T, Wray NP. SODA (severity of dyspepsia assessment): a new effective outcome measure for dyspepsia-related health. Journal of clinical epidemiology. 2001;54(8):755-65. doi: 10.1016/S0895-4356(00)00365-6.
12. Randomization.com. [internet] 2007 [acceso el 15 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.randomization.com/2007.
13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c869. doi: 10.1136/bmj.c869.
14. Ullah MA, Shams Ud D, Maruf AA, Azad MAK, Shohag MH, Sultana R, et al. Relative bioavailability and pharmacokinetic properties of two different enteric formulations of esomeprazole in healthy bangladeshi male volunteers: An open-label, single-dose, randomized-sequence, two-way crossover study. Clinical Therapeutics. 2010;32(7):1419-26. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.07.007.
15. Shin JS, Lee JY, Cho KH, Park HL, Kukulka M, Wu JT, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of oral doses of ilaprazole 10, 20 and 40 mg and esomeprazole 40 mg in healthy subjects: a randomised, open-label crossover study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2014;40(5):548-61. doi: 10.1111/apt.12860.
16. Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, Zhao XJ, Takashima M, Kimura M, et al. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1999;65(5):552-61. doi: 10.1016/S0009-9236(99)70075-5.
17. Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA, van Schaik RH, Kuipers EJ. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2012;35(7):810-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05014.x.
18. Klotz U. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors (PPIs). Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(1):1-2. doi: 10.1007/s00228-008-0571-x.
19. Dean L. Esomeprazole Therapy and CYP2C19 Genotype. 2012 [updated 2016 Mar 8]. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, Dean L, Kattman B, Malheiro A, editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100896/.
20. Lou H-Y, Chang C-C, Sheu M-T, Chen Y-C, Ho H-O. Optimal dose regimens of esomeprazole for gastric acid suppression with minimal influence of the CYP2C19 polymorphism. Eur J Clin Pharmacol. 2008;65(1):55-64. doi: 10.1007/s00228-008-0552-0.
21. Menéndez JLT. Farmacología de esomeprazol. Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. 2005;17(4):1059-66.
22. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. World J Gastroenterol. 2006;12(17):2661-6. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2661.
23. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. Gastroenterology. 2005;129(5):1756-80. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.020.

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.309 Revisión de tema

Rol de los antiespasmódicos en el manejo del síndrome de intestino irritable (SII)

The role of antispasmodics in managing irritable bowel syndrome

Valeria Atenea Costa Barney,[1*] Alan Felipe Ovalle Hernández.[1]

[1] Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** atenea.costa@gmail.com

Fecha recibido: 26/10/18
Fecha aceptado: 11/02/19

Resumen

El uso de los antiespasmódicos forma parte de la piedra angular del tratamiento en el síndrome de intestino irritable (SII), independientemente del subtipo. Consideramos relevante hacer una revisión de los medicamentos antiespasmódicos disponibles actualmente en Colombia, los cuales son usados crónicamente, de manera frecuente, en esta enfermedad.

Palabras clave

Antiespasmódicos, síndrome de intestino irritable, bromuro de pinaverio, bromuro de otilonio, mebeverina, trimebutina.

Abstract

Although antispasmodics are the cornerstone of treating irritable bowel syndrome, there are a number of antispasmodic medications currently available in Colombia. Since they are frequently used to treat this disease, we consider an evaluation of them to be important.

Keywords

Antispasmodic, irritable bowel syndrome, pinaverium bromide, otilonium bromide, Mebeverin, trimebutine.

INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) es uno de los trastornos funcionales gastrointestinales crónicos más frecuentes; está caracterizado por la presencia de dolor abdominal recurrente asociado a alteraciones del ritmo de las deposiciones, ya sea en forma de estreñimiento, de diarrea, o de ambas, en donde la hinchazón y la distensión abdominal son muy frecuentes (1).

El SII se divide, según el tipo de alteración del hábito digestivo, en SII con predominio de estreñimiento (20-30 % de los pacientes) y SII con predominio de diarrea (20-30 % de los pacientes); cuando se combinan ambos trastornos, estreñimiento y diarrea, se habla de SII de tipo mixto (hasta 45 % de los pacientes), y de SII de tipo indeterminado, cuando el patrón de las deposiciones es intermedio y no puede clasificarse como diarrea ni estreñimiento. Es de resaltar que la presencia de dolor abdominal más de una vez a la semana, así como la relación temporal del dolor con la defecación, es lo que teóricamente diferencia al SII de tipo del estreñimiento funcional (2, 3).

De acuerdo con los criterios de Roma IV, el SII se diagnostica por la presencia de dolor abdominal recurrente que debe estar presente al menos un día a la semana, con dos o más de las siguientes características: se asocia a la defecación; está relacionado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; y está relacionado con un cambio en la consistencia de las deposiciones. En cuanto a los requerimientos de duración de las molestias, hay que tener en cuenta que los criterios deben cumplirse durante los últimos tres

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

meses, y los síntomas, haber comenzado un mínimo de seis meses antes del diagnóstico (3, 4).

No se conocen explicaciones estructurales o anatómicas que expliquen la fisiopatología del SII, y se desconoce la causa exacta, aunque se han propuesto varios mecanismos. La alteración de la motilidad gastrointestinal puede contribuir al cambio en el hábito intestinal informado por algunos pacientes, y la combinación de espasmo del músculo liso, hipersensibilidad visceral y anomalías del procesamiento del dolor central pueden explicar el dolor abdominal, que es una parte esencial del complejo sintomático (5).

Se estima que afecta al 11 % de la población mundial; en Europa, Asia y Estados Unidos la prevalencia varía del 10-20 %, con baja prevalencia en el sur de Asia (7 %), siendo la más alta en Suramérica (21 %), y en los países occidentales es dos veces más frecuente en las mujeres (6). El SII tiene un impacto importante en la calidad de vida relacionada con la salud, lo que resulta en una menor productividad laboral, un elevado ausentismo y un mayor uso y costos de la atención médica. En 2005, en Estado Unidos, se estimaron costos médicos directos atribuidos al SII entre USD 1,5-10 mil millones por año (1). Cabe resaltar que el SII también puede afectar la relación médico-paciente, ya que el control ineficaz de los síntomas puede disminuir la credibilidad de los médicos y estimular al paciente a buscar opiniones adicionales (7).

Dentro del manejo del SII existe un grupo heterogéneo de medicamentos llamados *antiespasmódicos* o *espasmolíticos*, que pueden actuar como relajantes musculares lisos directos (papaverina, mebeverina, aceite de menta), agentes anticolinérgicos (butilescopolamina, hioscina, bromuro de cimetropio, pirenzepina) y bloqueadores de los canales de calcio (citrato de alverina, bromuro de otilonio, bromuro de pinaverio). Estos medicamentos se han utilizado en la terapia para el SII durante décadas, cuyo objetivo es reducir los síntomas condicionados por la defecación al aumentar el tiempo de tránsito colónico, adicionalmente, mejorar la consistencia de las heces y reducir la frecuencia de las deposiciones (2). La acción farmacológica de estos agentes no siempre es clara, y los mecanismos a menudo son mixtos. Sin embargo, los metaanálisis realizados en estudios que comparan antiespasmódicos con placebo u otros tratamientos han confirmado de manera uniforme los efectos positivos de estos fármacos, y sus perfiles de efectos secundarios han sido excelentes (8).

FISIOPATOLOGÍA

Se considera que la patogénesis del SII es multifactorial; el antecedente de infecciones gastrointestinales, flora colónica o bacteriana del intestino delgado alterada, el aumento de la permeabilidad intestinal y la activación inmune pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad (9). Es conocido que las señales del tracto gastrointestinal se procesan en el cerebro, lo que a su vez puede influir en la motilidad, la secreción y la función inmune. El eje cerebro-intestino es esencial para la regulación del sistema gastrointestinal, y su alteración estructural o funcional puede conducir al desarrollo de trastornos como el SII (10), por lo que los factores psicológicos y el estrés crónico también pueden estar involucrados en el desencadenamiento de los síntomas (11).

La motilidad intestinal anormal y la hipersensibilidad visceral siguen siendo los principales factores en la patogénesis de la enfermedad (12). Se ha descrito que los factores intraluminales, como las proteasas de serina, pueden aumentar la permeabilidad colónica en pacientes con SII mediante la activación del receptor-2 activado por la proteasa, lo que produce hipersensibilidad visceral (13). A su vez, se ha demostrado que las cisteínas proteasas luminales aumentan la permeabilidad colónica a través de la degradación de proteínas de unión, lo que produce hipersensibilidad visceral posiblemente secundaria a la microinflamación local (14). La activación inmune de la mucosa colónica fue significativamente mayor en el SII que en controles sanos (15). Los mastocitos se han visto implicados en el desarrollo del SII: el número de mastocitos en la mucosa colónica y su liberación de tripsina e histamina se incrementaron marcadamente en pacientes con SII en comparación con los controles (16). Además, la presencia de los mastocitos en las proximidades de las terminaciones nerviosas se ha correlacionado significativamente con la gravedad y frecuencia del dolor/malestar abdominal en pacientes con SII. Las células enterocromafines también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la hipersensibilidad visceral, ya que producen y liberan serotonina, que activa los receptores 5-HT_3 ubicados en las neuronas sensitivas aferentes (17).

Las anormalidades en los patrones de motilidad colónica se caracterizan por la hiperreactividad, debido a un aumento prolongado de la actividad motora colónica después de las comidas, un aumento de la actividad motora en respuesta a factores estresantes o colecistoquinina (CCK), y una mayor actividad motora en respuesta a la distensión abdominal (18).

La hipersensibilidad visceral por sí sola no es dolorosa, pero puede provocar dolor abdominal en pacientes con SII por el efecto de un estímulo intenso, como una contracción exagerada del colon (19). Sin embargo, no se ha podido establecer una relación clara entre la hipersensibilidad visceral y los trastornos de la motilidad; estos dos factores se han considerado generalmente independientes, y ambos requieren un tratamiento eficaz (20).

Canales de calcio dependientes de voltaje

Los canales de calcio dependientes de voltaje desempeñan un papel fundamental en el intestino, así como en el manejo farmacológico del SII, ya que son canales iónicos que median la afluencia de calcio en respuesta a la despolarización de la membrana, y regulan los procesos intracelulares, como la contracción, la secreción y la neurotransmisión en una variedad de células (21). Los canales de calcio se clasifican por sus propiedades y su farmacología (22), entre los que se destacan los canales de calcio tipo L (larga duración), que son canales de gran conductancia que producen una corriente de despolarizaciones de larga duración, y son inhibidos por los derivados de dihidropiridina (DHP) (23). Las corrientes asociadas a este tipo de canales son importantes para las células musculares y endocrinas, en las cuales se media la contracción y la secreción de sustancias (21).

Las corrientes de tipo N (neuronal) también son duraderas, pero requieren potenciales fuertemente negativos para la eliminación completa de la inactivación, y fuertes despolarizaciones para la activación (23). En las células de Purkinje, se han identificado otros tres canales. Las corrientes de tipo P están bloqueadas por bajas concentraciones de ω-agatoxina, mientras que el tipo Q solo responde a altas concentraciones. Las corrientes residuales, que eran resistentes a todos los bloqueadores de calcio conocidos en el momento de su descubrimiento, se denominaron tipo R (resistente). El último grupo de canales de calcio dependientes de voltaje, el tipo T (transitorio), se caracteriza por una conductancia pequeña y transitoria activada por despolarizaciones débiles (23). Estas corrientes son responsables de la modulación del potencial de acción y del rendimiento de las actividades de marcapasos.

El uso médico de los antagonistas del calcio comenzó en la década de 1980 con los antagonistas del tipo DHP, que bloquean los canales de tipo L en el tratamiento de la hipertensión al explotar sus propiedades como vasodilatadores (22). Los antagonistas del calcio no tienen efecto sobre el músculo esquelético; sin embargo, influyen levemente en el músculo cardíaco al disminuir la actividad y la conducción del marcapasos. Sobre la base de las alteraciones de la motilidad gastrointestinal en el SII, los antagonistas del calcio utilizados para las enfermedades cardiovasculares parecen ser opciones potenciales para aliviar los síntomas al relajar los músculos lisos del colon. Por lo tanto, a finales de la década de 1980, se propuso el uso de la nicardipina para el tratamiento del SII, en función de sus propiedades espasmolíticas (24). No obstante, los efectos secundarios cardiovasculares han limitado seriamente la aplicación de dichos antagonistas del calcio, lo cual condujo a los investigadores a identificar sustancias que actuaran selectivamente en el tracto gastrointestinal.

MEDICAMENTOS ANTIESPASMÓDICOS

Estos medicamentos actúan inhibiendo la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos, o mediante el bloqueo de los canales de calcio en el músculo liso gastrointestinal. Como clase, los antiespasmódicos se han utilizado en el tratamiento del SII durante muchos años, sobre la base de que un subgrupo de pacientes con SII tiene una contractilidad anormal del músculo liso gastrointestinal y un tránsito gastrointestinal alterado, lo cual contribuye a la presencia de dolor y a las alteraciones del hábito intestinal (25).

Bromuro de otilonio

Su estructura está constituida principalmente por amonio cuaternario, por lo cual es débilmente absorbible del tracto gastrointestinal. En estudios experimentales se evidencia su acúmulo en las paredes del tracto gastrointestinal luego de su administración oral, con una excreción casi completa en las heces (25). El bromuro de otilonio no solo bloquea los canales de calcio tipo L y tipo T, sino también a los receptores muscarínicos M1, M2, M4 y M5, en donde el antagonismo de señales de calcio acopladas a M3 en las células de las criptas colónicas humanas sugirió una acción antisecretora en pacientes con SII de tipo diarrea. Además, debido al antagonismo de los receptores de taquicinina neuroquinina-2 (NK-2), no solo causa espasmólisis sino que también reduce la transmisión aferente sensorial periférica al sistema nervioso central, posiblemente contribuyendo a su mayor eficacia (26, 27). Estos efectos sugieren que el otilonio podría ser efectivo para reducir los dos síntomas principales del SII: espasmos y dolor abdominal (2).

En el manejo del dolor abdominal en el SII, el bromuro de otilonio fue evaluado en un ensayo clínico en el que los pacientes diagnosticados según los criterios de Roma II recibieron 40 mg de bromuro de otilonio tres veces al día o placebo durante 15 semanas después de la aleatorización. Se encontró que redujo la frecuencia del dolor y la distensión abdominal, y que mejoró, a su vez, la frecuencia de las deposiciones y la evaluación global de síntomas de los pacientes, en comparación con el placebo. El resultado destacado de este estudio fue la eficacia del otilonio para reducir de manera importante la frecuencia del dolor abdominal de más de la mitad de los días a menos de un día por semana, en comparación con los 1-3 episodios persistentes en el grupo placebo. Durante el período de seguimiento de 10 semanas, después de finalizar el tratamiento, la probabilidad de recurrencia de los síntomas fue significativamente mayor en el grupo de placebo que en el grupo de bromuro de otilonio (28, 29). Este hallazgo podría explicarse por la persistencia prolongada del bromuro de otilonio en la pared del colon debido a sus propiedades lipofílicas (25).

Dentro de los efectos secundarios más comunes de reportados asociados al uso de bromuro de otilonio se encuentran la sequedad de la boca, las náuseas, y el mareo, que pueden ser causados por el antagonismo muscarínico periférico y central, y podrían explicarse por la capacidad conocida de otilonio para unirse a receptores muscarínicos (27).

El bromuro de otilonio ha sido evaluado en 5 estudios aleatorizados controlados (29-33), en los cuales se incluyeron 791 pacientes con evidencia de un efecto beneficioso (razón de riesgo (RR) = 0,70; intervalo de confianza (IC) del 95 % 0,54-0,90) y el número necesario a tratar (NNT) de 5 (IC 44 %, p = 0,13), pero una heterogeneidad limítrofe entre los resultados del estudio (I^2 = 44 %, p =0,13). Con base en las recomendaciones de las guías de práctica clínica publicadas por la Asociación Colombiana de Gastroenterología (ACG), se da una recomendación fuerte a favor para el uso de bromuro de otilonio para incrementar la frecuencia de mejoría global de síntomas en pacientes con SII (calidad de evidencia baja).

Bromuro de pinaverio

Es derivado del amonio cuaternario, se absorbe poco, y tiene efectos farmacológicos pronunciados en el tracto gastrointestinal en lugar del sistema cardiovascular (34). Tiene una baja tasa de absorción del tracto gastrointestinal, caracterizada por la excreción hepatobiliar (35). Sus efectos son muy similares a los de los bloqueadores de los canales de calcio de tipo L establecidos (nitrendipina, diltiazem), ya que reduce la fase de meseta de las ondas lentas, lo que inhibe la afluencia de calcio y evita las contracciones subsecuentes (36).

Además, se ha demostrado que inhibe la respuesta contráctil en el músculo liso del colon de perros y ratas de la acetilcolina, neurotransmisor de los nervios colinérgicos intrínsecos (36). De manera similar, en las células de músculo liso del colon aisladas del colon humano normal o inflamado, inhibe la contracción inducida por diferentes agonistas (CCK) (37). Se ha demostrado la participación de las neuronas aferentes sensoriales en el SII, lo que también podría explicar la eficacia del bromuro de pinaverio en el tratamiento de las dos características principales del SII: los trastornos de la motilidad y la hipersensibilidad intestinal.

En un estudio piloto realizado en 12 pacientes con SII, se detectó la motilidad colónica mediante electromiografía de superficie durante un período de ayuno de dos horas y un período posprandial de dos horas después de una comida estándar, antes y después de 10 días de tratamiento con 50 mg de bromuro de pinaverio tres veces al día. Los síntomas principales, como dolor abdominal, distensión abdominal y alteración del hábito intestinal, comenzaron a mejorar el día 4 del tratamiento. Los patrones anormales de motilidad colónica (mayor frecuencia y amplitud de contracción y alteración del ritmo en la actividad motora) disminuyeron después de 10 días de tratamiento. En una continuación de este estudio, los autores estudiaron 22 pacientes con SII y 7 controles sanos (38). Los controles sanos no recibieron tratamiento, pero sirvieron como controles para las mediciones electromiográficas. El protocolo de estudio fue como se describió anteriormente, excepto por la duración de la terapia con bromuro de pinaverio, que se extendió a 14 días. Los resultados mostraron un aumento de los parámetros de motilidad colónica en ayunas y posprandial en pacientes con SII en comparación con los controles, que se redujo efectivamente en 14 días de terapia con bromuro de pinaverio. El dolor y la distensión abdominales también mejoraron significativamente con el tratamiento.

Dentro de los efectos adversos descritos se ha evidenciado la presencia de hipersensibilidad, angioedema, estreñimiento, somnolencia, disfagia, dolor epigástrico, eritema, cefalea, náuseas, prurito, vértigo, vómito y xerostomía. El uso del bromuro de pinaverio generalmente se ha considerado seguro; sin embargo, su uso está contraindicado en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal son insuficientes y la información de embarazos humanos no está disponible, lo que planta un riesgo teórico de efectos neurológicos (sedación e hipotonía) en los recién nacidos si se usa pinaverio al final del embarazo, aunque no se han informado casos similares.

El bromuro de pinaverio ha sido evaluado en 4 estudios (39-42), en 615 pacientes, en los que se encontró un efecto estadísticamente significativo en la mejoría de los síntomas del SII (RR = 0,56; IC del 95 % 0,38-0,82) con un NNT de 4 (IC del 95 % 3-6), y se presentó heterogeneidad estadísticamente significativa (I^2 = 61 %, p = 0,05). Basados en las recomendaciones de las guías de práctica clínica publicadas por la ACG, se da una recomendación fuerte a favor para el uso de bromuro de pinaverio para disminuir el dolor abdominal en pacientes con SII (calidad de evidencia baja).

Trimebutina

El modo de acción en el tracto gastrointestinal del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico 2 (dimetilamino)-2-fenilbutiléster, que es la trimebutina, es multifacético. Tiene una actividad espasmolítica única y muestra una actividad agonista no selectiva significativa para los receptores opioides intestinales μ, κ y δ. Se ha informado que la trimebutina induce prematuramente la fase III del complejo motor migratorio (CMM) en el intestino, y también se ha demostrado que modula la sensibilidad visceral. Por otra parte, es probable que actúe sobre las células intersticiales de Cajal, claves en la iniciación y la regulación de la motilidad gastrointestinal, así como en los músculos lisos y los nervios entéricos.

Algunos estudios han informado que la trimebutina actúa como regulador del canal de Ca^{2+} y K^{+} en el intestino (43).

Se realizó un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, sin inferioridad para comparar fenoverina con trimebutina. Los sujetos fueron asignados al azar para recibir fenoverina (100 mg tres veces al día) o trimebutina (150 mg tres veces al día) durante 8 semanas. Un total de 197 pacientes fueron analizados. El criterio primario de evaluación fue la proporción de pacientes que tuvieron una reducción del 30 % en el dolor abdominal medido por la escala de síntomas intestinales en la semana 8, en comparación con la línea basal (44).

Los criterios de valoración fueron los cambios en la distensión abdominal, la diarrea, el estreñimiento, y los puntajes generales y de satisfacción general. En la semana 8, se demostró que la fenoverina no es inferior a la trimebutina (diferencia de tratamiento, 1,76 %; IC del 90 %, −10,30-13,82; p = 0,81); El 69,23 % (54 de 78 pacientes) de los pacientes que tomaron fenoverina y el 67,47 % (56 de 83 pacientes) de los pacientes que tomaron trimebutina mostraron una reducción del 30 % en el dolor o malestar abdominal en comparación con la línea basal (44).

Dos revisiones sistemáticas informaron sobre el tratamiento con trimebutina en comparación con el placebo para pacientes con SII. Ambas revisiones sistemáticas mostraron una mejoría mayor en el dolor abdominal con el tratamiento con trimebutina en comparación con el placebo. Sin embargo, los resultados fueron estadísticamente significativos en una revisión sistemática con un RR de 1,32 y IC del 95 % de 1,07 a 1,64 basados en tres ensayos controlados aleatorizados y no estadísticamente significativos en una revisión sistemática con un *odds ratio* (OR) de 1,28 y un IC del 95 % de 0,53 a 3,14, según dos ensayos controlados aleatorizados (45).

No hubo una mejoría estadísticamente significativa en la evaluación global con trimebutina en comparación con el placebo: RR de 0,97; IC del 95 %: 0,68-1,38 en una revisión sistemática basada en dos ensayos controlados aleatorizados, y OR 1,27; IC del 95 %: 0,58-2,79 en una revisión sistemática con dos ensayos controlados aleatorizados. Una revisión sistemática reportó que no hubo diferencia estadísticamente significativa en los eventos adversos entre trimebutina y placebo: OR 0,62; IC del 95 %: 0,20-1,88, basado en un ECA (45).

Un ensayo controlado aleatorizado informó que se observó una recuperación clínica en el 94,9 % de los pacientes tratados con trimebutina y una recuperación espontánea en el 20,5 % de los pacientes no tratados. Estos hallazgos se basaron en las respuestas de los padres, a quienes se les preguntó si su hijo tenía un alivio adecuado del dolor, y la incomodidad presentada del SII en los últimos siete días (45).

Un ensayo controlado aleatorizado que comparó trimebutina con mebeverina mostró que después de seis semanas de tratamiento hubo una mejoría estadísticamente significativa en los síntomas (dolor abdominal, consistencia y frecuencia de las heces y flatulencia) en comparación con los valores de referencia para cada fármaco (p que varía entre <0,01 a <0,05). Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de los síntomas entre los dos fármacos (los valores de p oscilan entre <0,23 y <0,71). En comparación con la línea basal, también se informaron una mejoría de los síntomas estadísticamente significativa con ambos fármacos después de una semana de tratamiento. La calidad de vida se evaluó con el cuestionario IBS-QoL y mejoró de manera estadísticamente significativa después del tratamiento con trimebutina o mebeverina (p <0,05). Además, la mejoría con trimebutina fue estadísticamente mayor que con mebeverina (p <0,05). Los autores declararon que no hubo diferencias en los eventos adversos entre los dos fármacos, sin embargo, no se presentaron datos cuantitativos (45).

Basados en las recomendaciones de las guías de práctica clínica publicadas por la ACG se da una recomendación débil a favor, que sugiere el uso de trimebituna para mejorar el dolor abdominal en pacientes con SII (calidad de evidencia baja).

Mebeverina

Es una beta-feniletilamina derivada de la reserpina, que tiene efectos relativamente específicos sobre las células del músculo liso, sin tener efectos tipo atropina en humanos. Bloquea directamente los canales de sodio e inhibe la acumulación de calcio intracelular. Es tres veces más potente que la papaverina en la inhibición del reflejo peristáltico ileal como se ha demostrado en experimentos animales en cerdos, sin embargo, otros estudios en animales sobre su farmacología muestran la ausencia de este efecto (2).

En un estudio temprano de Connell, la mebeverina endovenosa disminuyó toda la motilidad colónica sigmoidea, especialmente en sujetos hiperactivos, y tuvo menor o ningún efecto en sujetos hipoactivos. La mebeverina fue superior al placebo en un estudio de 12 semanas de tratamiento en pacientes con SII en términos de mejoría de los síntomas y bienestar general. Utilizando manometría ambulatoria prolongada en 12 pacientes con SII y 6 controles sanos, en comparación con un período de placebo, mebeverina no tuvo efectos significativos en el complejo motor interdigestivo del intestino delgado; por el contrario, se observó un mayor índice de motilidad de fase 2 tanto en SII de tipo diarrea como en los pacientes con SII de tipo estreñimiento, y el índice de motilidad de fase 3 también se vio afectado. Estas alteraciones en la actividad motora del

intestino delgado por mebeverina sugieren posibles efectos espasmolíticos y procinéticos en pacientes con SII (2).

Con respecto al control de los síntomas en el SII en estudios sin placebo, se han obtenido resultados positivos. Una mejoría significativa se observó después de 6 semanas de tratamiento con las formas simples y sostenidas de mebeverina, con un número mínimo de eventos adversos. Al comparar el bromuro de pinaverio con la mebeverina en 91 pacientes con SII de tipo diarrea, las mejoras en el bienestar global fueron similares en los dos grupos, la frecuencia de defecación disminuyó notablemente, la consistencia de las deposiciones se formó bien en ambos grupos, y no se observaron efectos secundarios significativos. En un ensayo clínico que comparó los efectos de ramosteron, un receptor 5-HT_3 antagonista, con los de mebeverina en pacientes con SII de tipo diarrea, encontró que ambos tratamientos fueron igualmente efectivos en la reducción del dolor/incomodidad y la urgencia, con una mejoría de la puntuación de Bristol de la materia fecal y la frecuencia de las deposiciones en comparación con la línea basal (2).

Sin embargo, cuando los efectos de la mebeverina han sido comparados con placebo y con otro medicamento o cuando han sido medidos por el autocontrol, los resultados han sido controvertidos. Una revisión sistemática reciente, que incluyó ocho ensayos aleatorizados, reveló que la mejoría clínica y el alivio del dolor abdominal con el tratamiento con mebeverina no fueron estadísticamente significativos en comparación con el placebo. No se encontraron diferencias en la efectividad de 200 y 135 mg de dosis de mebeverina. La tolerabilidad fue excelente, sin efectos adversos significativos. Del mismo modo, la mebeverina no tuvo efectos sobre el placebo en un estudio realizado en 135 pacientes con SII, cumpliendo los criterios de Roma III, que fueron reclutados de práctica general, cuando se comparó mebeverina, metilcelulosa y placebo con o sin la combinación de terapia cognitiva conductual (2). Sin embargo, en un estudio realizado en Londres, las sesiones de terapia cognitiva conductual fueron beneficiosas, además de la mebeverina, y los efectos persistieron hasta 6 meses después de la terapia, tanto en términos de alivio de síntomas como en la disminución de la discapacidad social y laboral. La depresión y la ansiedad predicen malos resultados en pacientes con SII tratados con mebeverina, y en casos de pacientes con alteraciones de comportamientos (por ejemplo, evitación), la combinación de mebeverina con terapia cognitiva conductual podría ser útil (2).

Basados en las recomendaciones de las guías de práctica clínica publicadas por la ACG, se da una recomendación débil a favor que sugiere el uso de mebeverina para el tratamiento de pacientes con SII (calidad de evidencia baja).

En conclusión, el efecto individual de los antiespasmódicos ha sido difícil de interpretar, dado que solo existe un pequeño número de estudios que evalúan cada medicamento; sin embargo, en estos se encontró que los antiespasmódicos son más efectivos que el placebo en el tratamiento del SII. De los medicamentos estudiados, el otilonio y el pinaverio son derivados cuaternarios del amonio, que son mal absorbidos en el tracto gastrointestinal, por tanto, actúan principalmente a nivel local por medio de la reducción de los efectos adversos de este grupo de medicamentos y, a su vez, reducen significativamente el riesgo de síntomas persistentes frente a placebo.

REFERENCIAS

1. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 2018 Jun;113(Suppl 2):1-18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x.
2. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2014 May 28;20(20):6031-43. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6031.
3. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016 May 1;150(6):1393-1407.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006 Apr;130(5):1480-91. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.061.
5. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. Rev Gastroenterol Mex. 2012 Apr-Jun;77(2):82-90. doi: 10.1016/j.rgmx.2012.04.002.
6. Janssen HA, Borghouts JA, Muris JW, Metsemakers JF, Koes BW, Knottnerus JA. Health status and management of chronic non-specific abdominal complaints in general practice. Br J Gen Pract. 2000 May;50(454):375-9.
7. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008 Nov 13;337:a2313. doi: 10.1136/bmj.a2313.
8. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Mar;15(3):355-61. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x.
9. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. BMJ. 1997 Mar 15;314(7083):779-82. doi: 10.1136/bmj.314.7083.779.

10. Fichna J, Storr MA. Brain-Gut Interactions in IBS. Front Pharmacol. 2012 Jul 5;3:127. doi: 10.3389/fphar.2012.00127.
11. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, Creed F. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2006 Apr;130(5):1447-58. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.057.
12. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganière M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. Gastroenterology. 2002 Jun;122(7):1771-7. doi: 10.1053/gast.2002.33601.
13. Gecse K, Róka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic lumenal factor impairing colonic permeability and sensitivity. Gut. 2008 May;57(5):591-9. doi: 10.1136/gut.2007.140210.
14. Annaházi A, Ferrier L, Bézirard V, Lévêque M, Eutamène H, Ait-Belgnaoui A, et al. Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. Am J Gastroenterol. 2013 Aug;108(8):1322-31. doi: 10.1038/ajg.2013.152.
15. Ahn JY, Lee KH, Choi CH, Kim JW, Lee HW, Kim JW, et al. Colonic mucosal immune activity in irritable bowel syndrome: comparison with healthy controls and patients with ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2014 May;59(5):1001-11. doi: 10.1007/s10620-013-2930-4.
16. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2004 Mar;126(3):693-702. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.055.
17. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. Gastroenterology. 2003 Dec;125(6):1651-9. doi: 10.1053/j.gastro.2003.09.028.
18. Lind CD. Motility disorders in the irritable bowel syndrome. Gastroenterol Clin North Am. 1991 Jun;20(2):279-95.
19. Clavé P. Treatment of IBS-D with 5-HT3 receptor antagonists vs spasmolytic agents: similar therapeutical effects from heterogeneous pharmacological targets. Neurogastroenterol Motil. 2011 Dec;23(12):1051-5. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01808.x.
20. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI, Turner MJ, van Tilburg MA, Gangarosa LM, et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. Am J Gastroenterol. 2008 Oct;103(10):2550-61. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x.
21. Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J. International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. Pharmacol Rev. 2005 Dec;57(4):411-25. doi: 10.1124/pr.57.4.5.
22. Kochegarov AA. Pharmacological modulators of voltage-gated calcium channels and their therapeutical application. Cell Calcium. 2003 Mar;33(3):145-62. doi: 10.1016/S0143-4160(02)00239-7.
23. Nowycky MC, Fox AP, Tsien RW. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. Nature. 1985 Aug 1-7;316(6027):440-3. doi: 10.1038/316440a0.
24. Prior A, Harris SR, Whorwell PJ. Reduction of colonic motility by intravenous nicardipine in irritable bowel syndrome. Gut. 1987 Dec;28(12):1609-12. doi: 10.1136/gut.28.12.1609.
25. Camilleri M, Boeckxstaens G. Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS. Gut. 2017 May;66(5):966-974. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313425.
26. Evangelista S, Cochet P, Bromet N, Criscuoli M, Maggi CA. A distribution study with (14)C-otilonium bromide in the rat: evidence for selective tropism for large intestine after oral administration. Drug Metab Dispos. 2000 Jun;28(6):643-7.
27. Evangelista S, Giachetti A, Chapelain B, Neliat G, Maggi CA. Receptor binding profile of Otilonium bromide. Pharmacol Res. 1998 Aug;38(2):111-7. doi: 10.1006/phrs.1998.0340.
28. Boeckxstaens G, Corazziari ES, Mearin F, Tack J. IBS and the role of otilonium bromide. Int J Colorectal Dis. 2013 Mar;28(3):295-304. doi: 10.1007/s00384-012-1598-0.
29. Clavé P, Acalovschi M, Triantafillidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Aug;34(4):432-42. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04730.x.
30. D'Arienzo A. D'Agostino L. L'ottilonio bromuro nel trattamento della sindrome del colon irritabile. Rass Int Clin Ter. 1980;60:649-56.
31. Glende M, Morselli-Labate AM, Battaglia G, Evangelista S. Extended analysis of a double-blind, placebo-controlled, 15-week study with otilonium bromide in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002 Dec;14(12):1331-8. doi: 10.1097/00042737-200212000-00008.
32. Baldi F, Corinaldesi R, Ferrarini F, et al. Clinical and functional evaluation of octilonium bromide in the treatment of irritable bowel syndrome: a double-blind controlled trial. Clin Trials J. 1983;20:77-88.
33. Castiglione F, Daniele B, Mazzacca G. Therapeutic strategy for the irritable bowel syndrome. Ital J Gastroenterol. 1991 Nov;23(8 Suppl 1):53-5.
34. Christen MM-O, Tassignon J-P. Pinaverium bromide: A calcium channel blocker acting selectively on the gastrointestinal tract. Drug Dev Res. 1989 Jan 1;18(2):101-12. doi: 10.1002/ddr.430180202.
35. Evangelista S. Quaternary ammonium derivatives as spasmolytics for irritable bowel syndrome. Curr Pharm Des. 2004;10(28):3561-8. doi: 10.2174/1381612043382972.

36. Malysz J, Farraway LA, Christen MO, Huizinga JD. Pinaverium acts as L-type calcium channel blocker on smooth muscle of colon. Can J Physiol Pharmacol. 1997 Aug;75(8):969-75. doi: 10.1139/cjpp-75-8-969.
37. Boyer JC, Magous R, Christen MO, Balmes JL, Bali JP. Contraction of human colonic circular smooth muscle cells is inhibited by the calcium channel blocker pinaverium bromide. Cell Calcium. 2001 Jun;29(6):429-38. doi: 10.1054/ceca.2001.0205.
38. Wittmann T, Fehér A, Rosztóczy A, Jánosi J. [Effectiveness of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome]. Orv Hetil. 1999 Feb 28;140(9):469-73.
39. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, et al. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Jul;13(7):1285-1292.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2015.01.015.
40. Delmont J. Interet de l'adjonction d'un antispasmodique musculotrope au traitement des constipations douloureuses des colopathies fonctionnelles par le son. Med Chir Dig. 1981;10:365-70.
41. Levy C, Charbonnier A, Cachin M. [Pinaverium bromide and functional colonic disease (double-blind study]. Sem Hop Ther. 1977 Sep-Oct;53(7-8):372-4.
42. Virat J, Hueber D. Colopathy pain and dicetel. Prat Med. 1987;43:32-34. doi: 10.1097/00007890-198701000-00008.
43. Hussain Z, Jung DH, Lee YJ, Park H. The Effect of Trimebutine on the Overlap Syndrome Model of Guinea Pigs. J Neurogastroenterol Motil. 2018 Oct 1;24(4):669-675. doi: 10.5056/jnm18049.
44. Kang SH, Jeen YT, Koo JS, Koo YS, Kim KO, Kim YS, et al. [Efficacy of fenoverine and trimebutine in the management of irritable bowel syndrome: multicenter randomized double-blind non-inferiority clinical study]. Korean J Gastroenterol. 2013 Nov;62(5):278-87. doi: 10.4166/kjg.2013.62.5.278.
45. Trimebutine Maleate and Pinaverium Bromide for Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Nov 30.

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.322 Revisión de tema

Fisiopatología de la hepatitis C y diabetes *mellitus*. Hacia la cura de dos epidemias en el siglo XXI

Pathophysiology of Hepatitis C and Diabetes Mellitus: Towards the cure of two epidemics in the 21st century

Harold Muñoz Díaz,[1] Adán Lúquez Mindiola,[2*] Andrés Gómez Aldana.[3]

[1] Internista. Universidad Nacional de Colombia. Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.
[2] Internista, Gastroenterólogo. Universidad Nacional de Colombia. Centro de Enfermedades Digestivas, GutMédica. Bogotá D. C., Colombia.
[3] Internista, Universidad Javeriana. Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Fundación Santa Fe de Bogotá, Centro de Enfermedades Digestivas, GutMédica. Bogotá D. C., Colombia.

***Correspondencia:** ajluquezm@unal.edu.co.

Fecha recibido: 21/11/18
Fecha aceptado: 28/03/19

Resumen

La infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) y la diabetes *mellitus* (DM) son dos problemas de salud pública que impactan los sistemas de salud, con una alta carga económica global. La infección por VHC produce manifestaciones hepáticas tales como hepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular; asimismo, se ha involucrado en la patogénesis de manifestaciones extrahepáticas, entre las cuales se ha asociado con alteraciones metabólicas como la DM. Estudios longitudinales y transversales han reportado mayor incidencia y prevalencia de DM en pacientes con infección crónica por VHC. La DM acelera la progresión histológica y clínica en pacientes con infección crónica por VHC y las complicaciones cardiovasculares. Recientemente se ha avanzado en el tratamiento y la introducción de nuevos medicamentos como los antivirales de acción directa, que mejoran el control glucémico en estos pacientes.

Palabras clave

Hepatitis C, hepatitis C crónica, diabetes *mellitus*.

Abstract

Chronic hepatitis C virus (HCV) and diabetes mellitus (DM) are two public health problems that impact health care systems with overall high costs. HCV infections cause liver manifestations such as hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. They have also been involved in the pathogenesis of extrahepatic manifestations among which are metabolic disorders such as DM. Longitudinal and cross-sectional studies have reported a higher incidence and prevalence of DM in patients with chronic HCV infections. DM accelerates histological and clinical progression of chronic HCV infections and leads to cardiovascular complications. Recently, progress has been made in treatment with the introduction of new medications such as direct-acting antiviral drugs that improve glycemic control in these patients.

Keywords

Hepatitis C, chronic hepatitis C, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y la diabetes *mellitus* (DM) son dos de los principales problemas en salud pública a nivel mundial que impactan los sistemas de salud y tienen una carga económica global alta en los sistemas financieros, principalmente en los países en vías de desarrollo (1, 2).

En la actualidad, se define la DM como un grupo de enfermedades metabólicas cuya característica en común es la hiperglucemia producida por un déficit en la secreción o acción de la insulina, o por ambos (3). La hiperglucemia crónica en la DM se ha asociado a largo plazo con daño, disfunción y falla de varios órganos, principalmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos; lo cual afecta la calidad de vida y aumenta la mortalidad (3, 4).

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

La DM puede ser clasificada dentro de dos grandes tipos: tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2). La DM1 corresponde al 5 %-10 % de la DM. Se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas, que conlleva a un déficit absoluto de insulina, y se debe a un mecanismo autoinmune. Se asocia con el haplotipo HLA-DR/DQ. Los marcadores de destrucción autoinmunitaria son positivos y se encuentran anticuerpos contra las células del islote (ICA) u otros autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), anticuerpos antiinsulínicos (anti-IA) y anticuerpos anti-tirosina fosfatasa (IA-2, IA-2 beta) (5, 6). La DM2 afecta al 90 %-95 % de los pacientes con DM. Se caracteriza por la resistencia a la insulina y el déficit relativo de esta, en mayor o menor grado; además, puede presentar un aumento de la producción de glucosa hepática. Probablemente haya diferentes causas que originen este tipo de DM, pero la etiología específica no se conoce exactamente (7).

La infección crónica por el VHC tiene una prevalencia entre 1,2 %-3,8 % según la región geográfica (8); aproximadamente, 130-175 millones de personas están actualmente infectadas, una población adicional de 3-4 millones serán infectadas cada año y 350 mil personas mueren por año (9). Es la principal causa de trasplante hepático en países desarrollados y la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada con el hígado (10, 11).

El VHC es una causa frecuente de enfermedades hepáticas crónicas, incluidas la hepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC); asimismo, se ha involucrado en la patogénesis de varias enfermedades autoinmunitarias y reumatológicas como artritis, vasculitis, síndrome sicca, porfiria cutánea tarda, liquen plano, nefropatías, enfermedades tiroideas y fibrosis pulmonar; y en el desarrollo de desórdenes linfoproliferativos de células β (12, 13). Adicionalmente, se ha asociado con varias manifestaciones extrahepáticas, incluidas las alteraciones metabólicas, dentro de las que se encuentra la DM (14).

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia que asocia la infección crónica por VHC y la DM en diferentes campos: epidemiología, patogénesis, cuadro clínico, tratamiento y prevención.

METODOLOGÍA

Para la realización del presente trabajo se realizó una búsqueda de la literatura utilizando los siguientes términos MeSH y palabras clave en la estrategia de búsqueda: *hepatitis C, hepatitis C chronic, diabetes mellitus, epidemiology, physiopathology, diagnosis, therapeutics, antiviral agents.*

La búsqueda se limitó a estudios realizados en humanos, en inglés y español, publicados desde la descripción inicial de la asociación en 1994 hasta noviembre de 2018. Las bases de datos electrónicas investigadas fueron Cochrane, Central de Ensayos Controlados, Medline, Embase y Science Citation Index. Adicionalmente, se realizaron búsquedas manuales. Se eligieron las publicaciones más relevantes según los autores.

GENERALIDADES

El hígado juega un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos. Las enfermedades hepáticas crónicas presentan con alta prevalencia alteraciones en la homeostasis de la glucosa, intolerancia a los hidratos de carbono y resistencia a la insulina, lo cual puede eventualmente llevar a DM (**Figura 1**) (15-17). Asimismo, la elevación moderada y asintomática de aminotransferasas es frecuente en pacientes con DM, especialmente aquellos con DM2, y se ha relacionado con infiltración grasa del hígado (18).

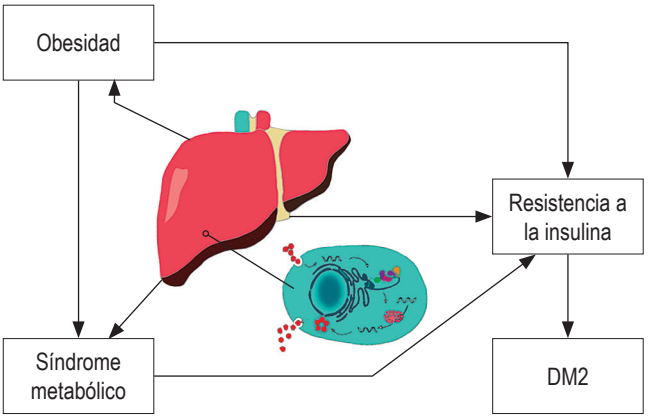


Figura 1. Relación entre VHC y anormalidades metabólicas.

La progresión de la fibrosis hepática es responsable del desarrollo de resistencia a la insulina y DM2; sin embargo, la DM también puede ocurrir en etapas tempranas de la enfermedad hepática (19, 20). Inicialmente, se consideraba el daño a largo plazo del hepatocito, como causa de las alteraciones en la homeostasis de la glucosa, pero diferentes estudios han evidenciado que los pacientes con otras patologías hepáticas crónicas como la infección por virus de la hepatitis B (VHB) tienen baja prevalencia de DM, en comparación con pacientes con hepatitis C crónica (21-24).

La prevalencia de anticuerpos VHC en la población con DM2 varía entre 1,78 % y 12,1 % (25, 26). Estudios de corte transversal y con un grupo control de individuos no diabéticos establecieron una prevalencia más alta de anticuerpos VHC en pacientes con DM2 que en la población general (27-30). Contrario a lo evidenciado en DM2, la prevalencia de anticuerpos VHC en sujetos con DM1 no excede la prevalencia esperada en la población general (31). El estu-

dio NHANES III encontró en personas mayores de 40 años con infección por VHC tres veces de probabilidad de tener DM2 con respecto a aquellos no infectados, y no se detectó una asociación con la DM1 (32). Otro gran estudio basado en la comunidad estableció que la positividad de anticuerpos VHC estuvo fuertemente asociada con DM2 entre los 39 a 49 años de edad (33).

Cuando los pacientes infectados por VHC y cirrosis son evaluados, la prevalencia de DM2 es más alta que la reportada en pacientes con hepatitis crónica, y varía de 19,6 % a 50 % (34). Un estudio prospectivo que comparó 50 pacientes con cirrosis debido a infección por VHC y 50 pacientes con cirrosis sin infección por VHC encontró una mayor prevalencia de DM en los pacientes infectados con VHC y valores más altos de insulinemia basal; parecería que la presencia de enfermedad hepática avanzada es un factor diabetogénico fuerte, igual que la infección por VHC en sí misma (34).

La consecuencia clínica de la alta prevalencia de infección por VHC en DM2 es que las elevaciones leves de aminotransferasas séricas no deben atribuirse automáticamente a enfermedad por hígado graso no alcohólico y, por ello, las pruebas para la infección por este virus en pacientes diabéticos con perfil hepático alterado deben ser mandatorias (35).

Hay información insuficiente acerca de la duración de la infección por VHC y DM que permita evaluar su relación temporal. Un estudio reportó que todos los pacientes con infección de VHC y DM2 tenían historia previa de transfusión de hemoderivados entre 10 y 20 años antes del inicio de la DM (31). En otro estudio se diagnosticó DM2 18 años después de la infección por VHC (36). Cuando la secuencia temporal es caracterizada en pacientes diabéticos VHC positivos, el diagnóstico de la infección precedió a la DM en un 73 % de los casos (37).

En el 52 % de las personas con infección por VHC y DM2 hay factores de riesgo para infección por el virus antes del inicio de la DM, mientras que ninguno tuvo factores de riesgo para infección por el virus después del inicio de la DM (15). La ausencia de cualquier factor epidemiológico para infección por VHC entre los pacientes diabéticos y la evidencia que sugiere que la infección precede a la DM soporta la idea de que el virus puede causar o predisponer a las personas infectadas por VHC para que desarrollen DM; sin embargo, las conclusiones definitivas se deben realizar con estudios prospectivos. La edad, obesidad, historia familiar de DM, origen afroamericano y coinfección de VHC y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son factores de riesgo asociados con el desarrollo de DM entre personas infectadas con VHC (38, 39). Por el contrario, la relación entre DM2 y los genotipos del VHC permanece controversial con respecto a la existencia de algún genotipo específico que predisponga o proteja del desarrollo de DM en pacientes infectados (40).

La diabetes *mellitus* postrasplante (DMPT) es una condición médica que surge durante el seguimiento de receptores de trasplante renal y hepático, la cual ha incrementado su incidencia en las últimas décadas (41). Existen factores de riesgo independientes para su desarrollo tales como agentes inmunosupresores para prevenir y tratar el rechazo, origen del donante y los relacionados con el receptor (42). La infección crónica por VHC es una de las indicaciones actuales que llevan a trasplante hepático ortotópico. La prevalencia de DMPT en receptores de trasplante hepático infectados con VHC está entre 40 %-64 %, significativamente más alta que la prevalencia reportada en pacientes trasplantados por otras causas de insuficiencia hepática. Además, se ha establecido que el VHC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMPT (42). La infección por VHC puede alcanzar una incidencia de 50 % en pacientes con enfermedad renal terminal y se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMPT después de un trasplante renal (43). Todos estos datos refuerzan la hipótesis de que el VHC es más una causa que una consecuencia de la DM. Adicionalmente, la relación entre VHC y DM puede contribuir sustancialmente al papel perjudicial del virus en la supervivencia del paciente y el injerto después del trasplante hepático o renal (43).

Se ha explorado el vínculo entre la infección por VHC y la DM mediante la evaluación de la prevalencia no solo de la DM, sino también de la glucosa alterada en ayunas (GAA). En una cohorte de pacientes con hepatitis crónica por VHC se observó un incremento de casi 3 veces la prevalencia de anormalidades en la glucosa en comparación con los pacientes negativos de VHC o con otras hepatopatías (32 % frente a 12 %). Entre los pacientes con infección por VHC se encontró una mayor prevalencia de DM y GAA (17 % frente a 7 %, y 15 % frente a 5 %, respectivamente). No se observaron diferencias en pacientes cirróticos con o sin infección por VHC. Estos hallazgos sugieren que la conexión genuina entre la infección del VHC y la DM se inicia en las etapas tempranas de la enfermedad hepática (40).

La alta prevalencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa encontradas en pacientes con infección por VHC sugiere que deben considerarse un grupo de alto riesgo para desarrollar DM y GAA; y por tanto, se debería realizar tamización para DM. Lecube y colaboradores realizaron una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) en 50 pacientes positivos de VHC y 50 pacientes negativos de VHC con hepatitis crónica en quienes la DM no se había diagnosticado. Ambos grupos se emparejaron por edad, índice de masa corporal (IMC) y sexo. La PTOG permitió diagnosticar 18 % de casos nuevos de DM y 30 % de GAA en pacientes positivos de VHC en comparación con los pacientes negativos de VHC (4 % y 18 %, respectivamente) (44).

En la **Tabla 1** se definen los criterios para el diagnóstico de DM según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (45).

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de DM

Criterio	Cantidad
Glucemia al azar*	≥ 200 mg/dL
Glucemia en ayunas*	≥ 126 mg/dL
PTOG*	≥ 200 mg/dL
HBA_{1C}	≥ 6,5 %

*El diagnóstico requiere dos resultados anormales de la misma muestra o en dos muestras separadas. HBA_{1C}: hemoglobina glicosilada; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

MECANISMOS PATOGÉNICOS INVOLUCRADOS EN LA ACCIÓN DIABETOGÉNICA DEL VHC

Efectos del VHC y resistencia a la insulina

El VHC es hepatotropo y no citopático; su genoma se ha identificado en tejidos más allá del hígado, incluidas las células acinares pancreáticas y células epiteliales del ducto pancreático (46). Estudios *post mortem* revelaron que el VHC se replica en el páncreas y modelos animales sugieren un efecto directo de la infección en la resistencia a la insulina a nivel hepático (47).

El virus tiene un genoma de ácido ribonucleico (ARN) de 9,6 Kb, que codifica aproximadamente 3010 aminoácidos y son transportados en proteínas estructurales (*core*, E1, E2) y proteínas no estructurales (NS3-NS5B). Estas proteínas juegan un papel importante en el desarrollo de resistencia a la insulina y estrés oxidativo por medio de especies reactivas de oxígeno a nivel celular (48). La proteína *core*, sola o en combinación con otras proteínas virales, incrementa la fosforilación del sustrato del receptor de insulina tipo 1 (SRI-1), el cual es la base de la resistencia a la insulina (49). El SRI-1 fosforilado activa la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), y la activación de PI3K y Akt es esencial para muchos de los efectos metabólicos de la insulina (**Figura 2**) (50); por ello, los defectos a nivel de la asociación de PI3K con SRI-1 y la pérdida de activación de la PI3K pueden contribuir a la resistencia a la insulina y prevalencia incrementada de DM en sujetos infectados con VHC. Este mecanismo, por último, promueve la translocación del transportador 4 de glucosa (GLUT4) a la membrana plasmática para mejorar la captación de glucosa (51). Además, la proteína *core* puede directamente activar los inhibidores de la señalización de la insulina, tales como mTOR (blanco de rapamicina en células de mamífero), SOCS-3 (supresor de señalización de citocinas) y JNK (cinasa c-Jun N-terminal) (52). Adicionalmente, el VHC aumenta el estrés en el retículo endoplasmático, lo cual activa la proteína fosfatasa 2A (PP2A), que inhibe dos reguladores claves en la gluconeogénesis: proteína cinasa activada por el monofosfato de adenosina (AMPK) y Akt (52).

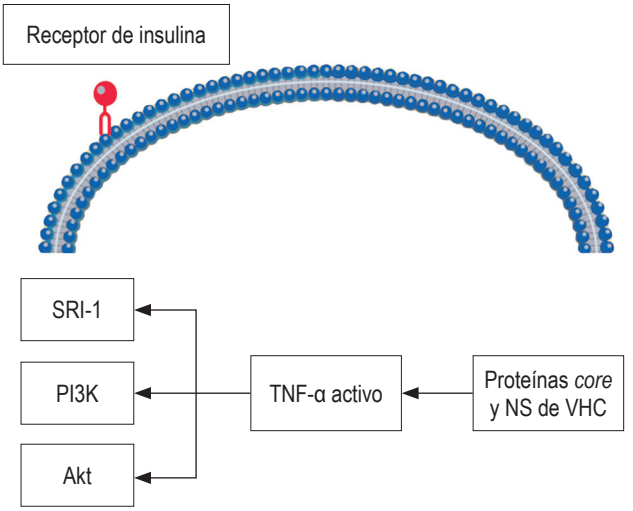


Figura 2. Mecanismo por el cual el VHC interfiere en la señalización de la insulina. TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

Reciente evidencia soporta la existencia de un componente extrahepático de resistencia a la insulina inducida por el virus; de este modo, la patogénesis molecular de las alteraciones del metabolismo de glucosa observadas en la infección por VHC son mucho más complejas de lo que se creía (51).

Citocinas proinflamatorias

Las estrategias virales de evasión inmune innatas y las determinantes genéticas humanas son la base de la transición de infección aguda hacia la persistencia viral e infección crónica. Los factores genéticos del huésped pueden influenciar el resultado de la infección y la respuesta a la terapia antiviral. Estudios recientes revelan una compleja interacción entre el contexto genético del paciente con factores virales y del huésped relacionados con el desencadenante inmune innato, que dicta el control de la infección e inmunidad del VHC (53).

Más allá de los efectos directos del VHC en SRI-1/PI3K, la proteína *core* puede inducir resistencia a la insulina indirectamente por medio de la estimulación de la secreción de citocinas proinflamatorias. En pacientes con VHC crónica, la inflamación inducida por el virus produce hipersecreción de citocinas proinflamatorias resistentes a la insulina, como la interleucina 6 (IL-6) y el TNF-α (52, 54, 55). Las citocinas proinflamatorias también regulan los supresores de proteínas de la señal de las citocinas como parte de un circuito de retroalimentación negativo al atenuar la

señal de estas (56). Este fenómeno puede contribuir a un incremento en la gluconeogénesis debido a la pérdida de la inhibición mediada por Akt de la expresión del gen de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (FEPCK). En este contexto, es interesante anotar que la leptina puede modular la acción de la insulina en las células hepáticas por antagonizar la fosforilación de SRI-1 estimulada por insulina, incrementando la expresión del gen FEPCK y disminuyendo la expresión de la glucocinasa, lo cual resulta en un aumento de la gluconeogénesis (57). Con el incremento en la gluconeogénesis, después de la infección por VHC, hay mayor producción y acumulación de lípidos mediada por la inhibición de la AMPK (58). El efecto estimulante de lipólisis por el TNF-α lleva a niveles séricos elevados de ácidos grasos libres, los cuales reducen la sensibilidad a la insulina (59, 60).

Las citocinas son mediadores intercelulares involucrados en el control viral y el daño hepático inducido por el VHC. La compleja red de citocinas que opera durante la infección inicial permite el desarrollo coordinado y efectivo de las respuestas inmunes innata y adaptativa; sin embargo, el virus interfiere con las citocinas en varios niveles y escapa a la respuesta inmunitaria induciendo un perfil T_h2. La incapacidad para controlar la infección lleva al reclutamiento de infiltrados inflamatorios en el parénquima hepático por interferón gamma (IFN-γ) e induce quimiocinas CXCL9, CXCL10 y CXCL11, lo cual resulta en un daño hepático sostenido y eventualmente cirrosis (61, 62). Eslam y colaboradores encontraron polimorfismos en la región IFNL3 (IL-28B) asociados con recuperación espontánea, e inducida por el tratamiento de la infección (63).

Las enfermedades sistémicas extrahepáticas más importantes relacionadas con VHC (crioglobulinemia mixta, desórdenes linfoproliferativos, enfermedades autoinmunitarias de tiroides, DM2) están asociadas con alteraciones en la regulación compleja de la red citocina/quimiocina, involucrando quimiocinas proinflamatorias y respuesta Th1 (61, 62).

Infección por VHC y DM1

Distintos mecanismos se han postulado. Así como el VHC puede infectar tejidos extrahepáticos, la participación de este en el inicio de DM1 aún no se ha aclarado (64). Más allá de los mecanismos directos no demostrados, la infección por VHC inicia o acelera una reacción inmunitaria contra las células β. La infección de células β por VHC puede regular la expresión y secreción del gen CXCL10 y reclutamiento de linfocitos Th1, que secretan IFN-γ y TNF-α, los cuales inducen la secreción de CXCL10 por células β y de este modo perpetúan la cascada inmunitaria; dicha cascada puede llevar a disfunción de células β en sujetos predispuestos genéticamente (**Figura 3**) (65). Adicionalmente, se sugiere el mimetismo molecular con un desencadenante de autoinmunidad relacionada con el VHC, la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) comparte una secuencia de 65 aminoácidos similar con regiones antigénicas de la poliproteína del virus (66). Otra posibilidad es la inducción de anticuerpos reactivos contra GAD y el desarrollo de DM mediada por interleucina 18 (IL-18) y otras citocinas proinflamatorias (67). La IL-18 juega un papel patogénico en DM1 porque está involucrada en la aceleración del desarrollo de la enfermedad manifiesta, puede inducir respuesta Th1 y Th2 dependiendo de las citocinas circundantes, además de jugar un rol patogénico en distintas enfermedades incluida la insuficiencia hepática aguda (67, 68). Otras citocinas proinflamatorias, tales como, TNF-α e IL-1B, que están elevadas en pacientes con hepatitis aguda, pueden también inducir diabetes autoinmune (69).

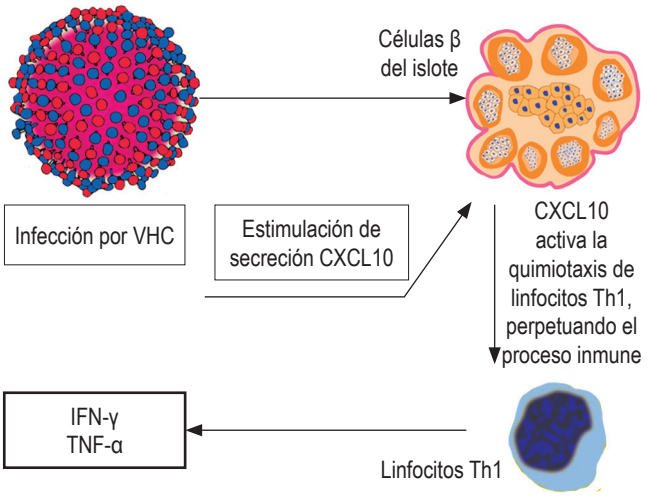


Figura 3. Regulación potencial de las manifestaciones endocrinas del VHC en las células β del islote pancreático.

Sobrecarga de hierro

Altas concentraciones de ferritina están asociadas con resistencia a la insulina y con riesgo incrementado de DM2 en personas sanas. En los pacientes infectados con VHC se ha reportado el incremento de los niveles de ferritina (70). La ferritina es un reactante de fase aguda que puede estar alterado por procesos inflamatorios, y la evidencia sugiere que en DM2 existe un bajo grado de inflamación. Los pacientes con infección por VHC sin DM no tienen niveles altos de ferritina, por lo cual se sugiere que la DM, y no la infección por VHC, es un factor de riesgo para concentraciones altas de hierro; sin embargo, hacen falta más estudios prospectivos que evalúen esta relación (70). Adicionalmente, los depósitos de hierro hepáticos pueden causar resistencia a la

insulina al interferir con la capacidad de la insulina de suprimir la producción de glucosa hepática (70).

Esteatosis hepática

Es más frecuente en infección por VHC que en infección por VHB y ocurre en más del 50 % de pacientes con VHC crónica (71). La esteatosis leve se asocia con IMC elevado y obesidad visceral, mientras que la esteatosis moderada a grave es causada directamente por el virus (52). Las diferencias genotípicas en términos de progresión de las alteraciones hepáticas también se han descrito. La esteatosis en infección por VHC genotipo 4 es una expresión de síndrome metabólico causado por la activación de mecanismos proinflamatorios, así como la obesidad y la resistencia a la insulina. El grado de esteatosis en este genotipo es independiente de la carga viral y la terapia antiviral no la mejora (72). El genotipo 3a se relaciona principalmente con esteatosis grave (52).

La esteatosis hepática puede contribuir a DM asociada con el VHC por daño en la capacidad de la insulina de disminuir la gluconeogénesis y favorecer la fibrosis hepática (71).

DM en infectados con VHC tratados con interferón alfa (IFN-α)

Algunos estudios han mostrado una alta prevalencia de marcadores de autoinmunidad pancreática en pacientes con infección por VHC durante o después de la terapia con IFN-α, probablemente debido a los efectos inmunoestimuladores de estas citocinas (73). El IFN-α tiene actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora; en individuos predispuestos, puede inducir un proceso diabetogénico. Por esta razón, los autoanticuerpos de células del islote y anti-GAD deben ser investigados antes y durante el tratamiento para identificar individuos con alto riesgo de desarrollar DM1 (73). Algunos pacientes pueden desarrollar autoinmunidad pancreática *de novo* y estar en riesgo de desarrollar DM. Los pacientes que son inicialmente positivos para autoanticuerpos organoespecíficos (especialmente autoanticuerpos específicos de páncreas y tiroides) y aquellos quienes hacen seroconversión están en alto riesgo de desarrollar enfermedad autoinmunitaria clínica después del tratamiento (74). El IFN-α incrementa la expresión de antígenos HLA clase I, activa las células NK (*natural killer*) y linfocitos T, y puede ser un importante cofactor en el desarrollo de una reacción inmunitaria Th1 (75). La suspensión oportuna de la terapia es raramente acompañada por regresión clínica de la DM (74).

Cáncer en infección por VHC y DM

La principal característica de los pacientes diabéticos es la resistencia a la insulina, la cual es crucial para la progresión de la fibrosis y su impacto negativo en la respuesta al tratamiento con antivirales en sujetos con VHC crónica (76). La reducida sensibilidad a la insulina es la base de la hiperinsulinemia compensatoria y los niveles elevados de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), el cual estimula la proliferación celular e inhibe la apoptosis. Este fenómeno tiene fuertes efectos mitogénicos en una amplia variedad de líneas celulares cancerígenas (77). Al mismo tiempo, la insulina activa el receptor de IGF-1, que tiene un efecto promotor de crecimiento que incluye la modulación de la progresión del ciclo celular. El exceso de insulina puede llevar indirectamente al desarrollo de cáncer por la regulación del nivel de proteína 1 ligada a IGF, lo que incrementa el nivel y biodisponibilidad de IGF-1 circulante. La obesidad e inactividad física también causan hiperinsulinemia y por esto también se asocia con progresión acelerada de cáncer (78).

La VHC crónica es una forma progresiva de enfermedad hepática que lleva a cirrosis y CHC (13). Los pacientes con infección por VHC diabéticos tienen un riesgo incrementado de CHC en comparación con individuos no diabéticos, por lo que la DM parece tener un impacto selectivo en el desarrollo del CHC (79). Es así como los pacientes con DM2 en quienes se logra un buen control glucémico alcanzando niveles de HbA_{1c} <7 % se puede reducir el riesgo de CHC (80).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Estudios clínicos en pacientes con infección por VHC han reportado mejoría en el control glucémico y resistencia a la insulina con los agentes antivirales de acción directa (AAD) en pacientes con o sin DM (81-83). Los pacientes diabéticos quienes reciben AAD deben ser monitorizados estrictamente para reducir los medicamentos antidiabéticos, principalmente insulina y sulfonilureas, para evitar hipoglucemias (84).

Con la llegada de las terapias para VHC se han encontrado relaciones interesantes, identificando que los primeros tratamientos basados en interferón actuaban como facilitadores en el desarrollo de DM (85). Sin embargo, con las terapias antivirales orales, se ha observado un descenso en la incidencia de DM: en 5127 pacientes tratados para VHC se encontró una incidencia del 6,2 % entre quienes alcanzaron una respuesta virológica sostenida, en contraste con un 21,7 % de los pacientes que tuvieron falla terapéutica después de 3,7 años de seguimiento (*Hazard ratio* ajustado [aHR] = 0,79; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,65-0,96) (86). Li

y colaboradores realizaron seguimiento a 1395 pacientes con infección por VHC y DM2 tratados y con respuesta virológica sostenida por un lapso promedio de 2,7 años, y se observó un descenso significativo en las complicaciones como síndrome coronario agudo (*Hazard ratio* [HR] = 0,36; *p* <0,001) enfermedad renal crónica terminal (HR = 0,46; *p* <0,001), evento cerebrovascular (*sub-Hazard ratio* [sHR] = 0,34; *p* <0,001), y retinopatía (sHR = 0,24; *p* <0,001), al comparar con pacientes no tratados (87).

Se ha podido identificar mejoría en otras variables vinculadas con la DM, como la HbA_{1c}, demostrando en estudios recientes que la caída en HbA_{1c} fue mayor en aquellos pacientes quienes alcanzaron respuesta virológica sostenida (0,6 % a 0,98 %) con respecto a quienes fallaron en el tratamiento (88, 89), estos beneficios endocrinos proveen una justificación adicional para considerar el tratamiento antiviral en todos los pacientes con infección por VHC y DM (89). Adicionalmente, el tratamiento de la infección por VHC en pacientes con DM podría disminuir la prevalencia de complicaciones, entre ellas, nefrológicas crónicas relacionadas con esta (90).

Diferentes factores pueden alterar esta respuesta, como el genotipo del virus, factores genéticos del hospedero y comorbilidades (91). Algunas investigaciones han reportado que la obesidad y la hipercolesterolemia son factores potenciales que interfieren con la respuesta viral sostenida (92). Esto sugiere opciones terapéuticas adicionales para la infección por VHC que incluyen cambios en la dieta, medicamentos antidiabéticos y estatinas. En el contexto de los antidiabéticos orales no es claro si el mejor enfoque es usar una biguanida, como la metformina (93). Con respecto a las estatinas, estas son capaces de inhibir la replicación del VHC *in vitro*, pero no *in vivo* (94).

La relación potencial entre infección por VHC y el desarrollo de DM incrementa la necesidad de implementar medidas de prevención; estas deben ser dirigidas a cambios en el estilo de vida que pueden reducir el riesgo de desarrollar infección por VHC y DM, tamización regular para DM en pacientes con infección por VHC y análisis de otros factores de riesgo que pueden acelerar la progresión de ambos, tales como obesidad, dislipidemia y consumo de alcohol (95).

Son necesarios estudios adicionales para mejorar las políticas de prevención y fomentar programas adecuados y costo-efectivos para la vigilancia y tratamiento de pacientes diabéticos con VHC crónica, por lo cual se debe implementar un tratamiento multifactorial para curar dos enfermedades: DM y VHC crónica.

CONCLUSIONES

La infección por VHC y DM son dos desórdenes con un alto impacto en la salud a nivel mundial. Hay alta prevalencia de DM2 en pacientes infectados por VHC con hepatitis crónica y evidencia creciente que soporta el concepto que esta infección es un factor de riesgo para desarrollar DM o alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. Los mecanismos específicos a través de los cuales el VHC está asociado con DM parece involucrar efectos virales directos, resistencia a la insulina, citocinas proinflamatorias, quimiocinas, supresores de señalización de citocinas y otros mecanismos inmunomediados. Estos mecanismos son iniciados en las etapas tempranas de la enfermedad hepática.

La edad, obesidad, historia familiar de DM, origen afroamericano y coinfección VHC-VIH son factores de riesgo asociados con el desarrollo de DM entre personas infectadas con VHC. En estos pacientes se deben realizar estudios para evaluar alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Se han reportado pocos datos de la asociación de VHC crónica y DM1. La terapia con IFN-α puede estimular autoinmunidad pancreática y, en ciertos casos, llevar al desarrollo de DM1. Los pacientes diabéticos con VHC crónica tienen riesgo incrementado de desarrollar cirrosis y CHC en comparación con los pacientes con VHC crónica no diabéticos. El tratamiento con AAD mejora el control glucémico y la resistencia a la insulina. Se necesitan estudios adicionales para mejorar políticas de prevención y fomentar programas adecuados y costo-efectivos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes diabéticos con VHC crónica.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por los autores.

Fuente de financiación

Ninguna declarada por los autores.

REFERENCIAS

1. Stepanova M, Younossi ZM. Economic burden of hepatitis C. Clin Liver Dis. 2017;21:579-94. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.012.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2010;87:4-14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
3. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association.

Diabetes Care. 2015;38:1777-803. doi: 10.2337/dci15-0012.
4. Vaidya V, Gangan N, Sheehan J. Impact of cardiovascular complications among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15:487-97. doi: 10.1586/14737167.2015.1024661.
5. Barbeau WE. What is the key environmental trigger in type 1 diabetes--is it viruses, or wheat gluten, or both? Autoimmun Rev. 2012;12:295-9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.003.
6. Askenasy EM, Askenasy N. Is autoimmune diabetes caused by aberrant immune activity or defective suppression of physiological self-reactivity? Autoimmun Rev 2013;12:633-7. doi: 10.1016/j.autrev.2012.12.004.
7. Ferrannini E. Physiology of glucose homeostasis and insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012;41:25-39. doi: 10.1016/j.ecl.2012.01.003.
8. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14:122-32. doi: 10.1038/nrgastro.2016.176.
9. Mohamed AA, Elbedewy TA, El-Serafy M, El-Toukhy N, Ahmed W, Ali El Din Z. Hepatitis C virus: A global view. World J Hepatol. 2015;7:2676-80. doi: 10.4254/wjh.v7.i26.2676.
10. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2007;13:2436-41. doi: 10.3748/wjg.v13.i17.2436.
11. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013;57:1333-42. doi: 10.1002/hep.26141.
12. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, Giannitti C, Manno D, Mieli-Vergani G, et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(1 Suppl 48): S39-47.
13. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. Dig Liver Dis. 2007;39(Suppl 1):S13-21. doi: 10.1016/S1590-8658(07)80005-3.
14. Nocente R, Ceccanti M, Bertazzoni G, Cammarota G, Silveri NG, Gasbarrini G. HCV infection and extrahepatic manifestations. Hepatogastroenterology. 2003;50:1149-54.
15. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 1999;29:328-33. doi: 10.1002/hep.510290235.
16. Weinman SA, Belalcazar LM. Hepatitis C: a metabolic liver disease. Gastroenterology 2004; 126: 917-9. doi: 10.1053/j.gastro.2003.01.001.
17. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. Hepatology. 2005;42:987-1000. doi: 10.1002/hep.20920.
18. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51(6):1889-95. doi: 10.2337/diabetes.51.6.1889.
19. Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C. World J Gastroenterol. 2006;12:7075-80. doi: 10.3748/wjg.v12.i44.7075.
20. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2001;35:279-83. doi: 10.1016/S0168-8278(01)00143-X.
21. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. Hepatology. 2003;38:50-6. doi: 10.1053/jhep.2003.50291.
22. Huang JF, Dai CY, Hwang SJ, Ho CK, Hsiao PJ, Hsieh MY, et al. Hepatitis C viremia increases the association with type 2 diabetes mellitus in a hepatitis B and C endemic area: an epidemiological link with virological implication. Am J Gastroenterol. 2007;102:1237-43. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01181.x.
23. Boluda Monzo S, Mesa Manteca J, Obiols Alfonso G, Simo Canonge R. Surface antigen of hepatitis B in diabetes mellitus. Med Clin (Barc). 1989;92:397.
24. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, Marmo R, Bruno F, Villani MR, et al. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. Am J Gastroenterol. 1998;93:2363-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00688.x.
25. Ozyilkan E, Erbas T, Simsek H, Telatar F, Kayhan B, Telatar H. Increased prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with diabetes mellitus. J Intern Med. 1994;235:283-4. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb01075.x.
26. Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, Alexander GJ, Turner RC, O'Rahilly S. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. Diabet Med. 1995;12:244-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.1995.tb00466.x.
27. Fabiani S, Fallahi P, Ferrari SM, Miccoli M, Antonelli A. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature. Rev Endocr Metab Disord. 2018;19(4):405-20. doi: 10.1007/s11154-017-9440-1.
28. Sotiropoulos A, Peppas TA, Skliros E, Apostolou O, Kotsini V, Pappa SI. Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients. Diabet Med. 1999;16:250-2. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00009.x.
29. Ryu JK, Lee SB, Hong SJ, Lee S. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients. Korean J Intern Med. 2001;16:18-23. doi: 10.3904/kjim.2001.16.1.18.
30. Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, et al. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. Int J Clin Pract. 2002;56:175-7.
31. Cerutti F, Palomba E, Sacchetti C, Gay V, Versace A, Tovo PA. Anti-HCV antibodies in a population of insulin-dependent diabetic children and adolescents. Diabetes Care. 1999;22:1587-8. doi: 10.2337/diacare.22.9.1587.

32. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. Ann Intern Med. 2000;133:592-9. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00009.
33. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Community-based study of hepatitis C virus infection and type 2 diabetes: an association affected by age and hepatitis severity status. Am J Epidemiol. 2003;158:1154-60. doi: 10.1093/aje/kwg259.
34. Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Lepe Jimenez JA, Palomo Gil S, Grilo Reina A. Hyperinsulinemia in cirrhotic patients infected with hepatitis C virus infection. Gastroenterol Hepatol. 2001;24:127-31. doi: 10.1016/S0210-5705(01)70138-0.
35. Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jardi R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. Diabetes Care 1996;19:998-1000. doi: 10.2337/diacare.19.9.998.
36. Grimbert S, Valensi P, Levy-Marchal C, Perret G, Richardet JP, Raffoux C, et al. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C: a case-control study. Gastroenterol Clin Biol. 1996;20:544-8.
37. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. Mayo Clin Proc. 2000;75:355-9. doi: 10.4065/75.4.355.
38. Thuluvath PJ, John PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race: a case-control study. Am J Gastroenterol. 2003;98:438-41.
39. Mehta SH, Moore RD, Thomas DL, Chaisson RE, Sulkowski MS. The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003;33:577-84. doi: 10.1097/00126334-200308150-00005.
40. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. Gastroenterology. 2003;125:1695-704. doi: 10.1053/j.gastro.2003.08.032.
41. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. Kidney Int. 2001;59:732-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059002732.x.
42. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. Transplantation. 2001;72:1066-72. doi: 10.1097/00007890-200109270-00015.
43. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, Agodoa LY, Koff JM, Holtzmuller KC, et al. Impact of diabetes and hepatitis after kidney transplantation on patients who are affected by hepatitis C virus. J Am Soc Nephrol. 2004;15:3166-74. doi: 10.1097/01.ASN.0000145439.48387.BF.
44. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JI, Jardi R, Simo R. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury. Diabetes Care. 2004;27:1171-5. doi: 10.2337/diacare.27.5.1171.
45. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S13-S28. doi: 10.2337/dc19-S002.
46. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. Diabetes Care. 2005;28:940-1. doi: 10.2337/diacare.28.4.940.
47. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. Gastroenterology. 2004;126:840-8. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.056.
48. Bureau C, Bernad J, Chaouche N, Orfila C, Béraud M, Gonindard C, et al. Nonstructural 3 protein of hepatitis C virus triggers an oxidative burst in human monocytes via activation of NADPH oxidase. J Biol Chem. 2001;276:23077-83. doi: 10.1074/jbc.M100698200.
49. Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. J Virol. 2008;82:2606-12. doi: 10.1128/JVI.01672-07.
50. Burén J, Liu HX, Jensen J, Eriksson JW. Dexamethasone impairs insulin signalling and glucose transport by depletion of insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in primary cultured rat adipocytes. Eur J Endocrinol. 2002;146:419-29. doi: 10.1530/eje.0.1460419.
51. Negro F. Mechanisms of hepatitis C virus-related insulin resistance. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011;35:358-63. doi: 10.1016/j.clinre.2011.01.011.
52. Gastaldi G, Goossens N, Clément S, Negro F. Current level of evidence on causal association between hepatitis C virus and type 2 diabetes: A review. J Adv Res. 2017;8:149-59. doi: 10.1016/j.jare.2016.11.003.
53. Horner SM, Gale M Jr. Regulation of hepatic innate immunity by hepatitis C virus. Nat Med. 2013;19:879-88. doi: 10.1038/nm.3253.
54. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:2084-9. doi: 10.1210/jcem.87.5.8450.
55. Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, Fang JW, Davis GL, Shen L, et al. Activation of tumor necrosis factor-alpha system in chronic hepatitis C virus infection. Dig Dis Sci. 1997;42:2487-94. doi: 10.1023/A:1018804426724.

56. Krebs DL, Hilton DJ. SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling. Stem Cells 2001;19:378-87. doi: 10.1634/stemcells.19-5-378.
57. Oncül O, Top C, Cavuplu T. Correlation of serum leptin levels with insulin sensitivity in patients with chronic hepatitis-C infection. Diabetes Care 2002; 25: 937. doi: 10.2337/diacare.25.5.937.
58. Mankouri J, Tedbury PR, Gretton S, Hughes ME, Griffin SD, Dallas ML, et al. Enhanced hepatitis C virus genome replication and lipid accumulation mediated by inhibition of AMP-activated protein kinase. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:11549-11554. doi: 10.1073/pnas.0912426107.
59. Cheung AT, Wang J, Ree D, Kolls JK, Bryer-Ash M. Tumor necrosis factor-alpha induces hepatic insulin resistance in obese Zucker (fa/fa) rats via interaction of leukocyte antigen-related tyrosine phosphatase with focal adhesion kinase. Diabetes 2000; 49: 810-9. doi: 10.2337/diabetes.49.5.810.
60. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. Cytokine Growth Factor Rev. 2003;14:447-55. doi: 10.1016/S1359-6101(03)00052-2.
61. Fallahi P, Ferri C, Ferrari SM, Corrado A, Sansonno D, Antonelli A. Cytokines and HCV-related disorders. Clin Dev Immunol. 2012;2012:468107. doi: 10.1155/2012/468107.
62. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Sebastiani M, Ferrari D, et al. High values of CXCL10 serum levels in mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C infection. Am J Gastroenterol. 2008;103:2488-94. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02040.x.
63. Eslam M, Booth DR, George J, Ahlenstiel G. Interaction of IFNL3 with insulin resistance, steatosis and lipid metabolism in chronic hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2013;19:7055-61. doi: 10.3748/wjg.v19.i41.7055.
64. Yan FM, Chen AS, Hao F, Zhao XP, Gu CH, Zhao LB, et al. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C. World J Gastroenterol. 2000;6:805-11. doi: 10.3748/wjg.v6.i6.805.
65. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Colaci M, Sansonno D, Fallahi P. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2009;5:26-34. doi: 10.1038/ncpendmet1027.
66. Bogdanos DP, Rigopoulou EI. Viral/self-mimicry and immunological cross-reactivity as a trigger of hepatic C virus associated autoimmune diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2007;77:155-6. doi: 10.1016/j.diabres.2006.10.012.
67. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. Cytokine Growth Factor Rev. 2001;12:53-72. doi: 10.1016/S1359-6101(00)00015-0.
68. Yumoto E, Higashi T, Nouso K, Nakatsukasa H, Fujiwara K, Hanafusa T, et al. Serum gamma-interferon-inducing factor (IL-18) and IL-10 levels in patients with acute hepatitis and fulminant hepatic failure. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17:285-94. doi: 10.1046/j.1440-1746.2002.02690.x.
69. Lee LF, Xu B, Michie SA, Beilhack GF, Warganich T, Turley S, et al. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of type 1 diabetes in the nonobese diabetic mouse: analysis of dendritic cell maturation. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:15995-6000. doi: 10.1073/pnas.0508122102.
70. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Esteban JI, Jardi R, Garcia L, et al. Diabetes is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. Diabetes Care. 2004;27:2669-75. doi: 10.2337/diacare.27.11.2669.
71. Ramalho F. Hepatitis C virus infection and liver steatosis. Antiviral Res. 2003;60:125-7. doi: 10.1016/j.antiviral.2003.08.007.
72. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, Chrysanthos N, Kafiri G, Petraki K, et al. Hepatic steatosis in genotype 4 chronic hepatitis C is mainly because of metabolic factors. Am J Gastroenterol. 2007;102:634-41. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01025.x.
73. Schreuder TC, Gelderblom HC, Weegink CJ, Hamann D, Reesink HW, Devries JH, et al. High incidence of type 1 diabetes mellitus during or shortly after treatment with pegylated interferon alpha for chronic hepatitis C virus infection. Liver Int. 2008;28:39-46. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01610.x.
74. Betterle C, Fabris P, Zanchetta R, Pedini B, Tositti G, Bosi E, et al. Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. Diabetes Care. 2000;23:1177-181. doi: 10.2337/diacare.23.8.1177.
75. Chakrabarti D, Hultgren B, Stewart TA. IFN-alpha induces autoimmune T cells through the induction of intracellular adhesion molecule-1 and B7.2. J Immunol. 1996;157:522-8.
76. Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. Gastroenterology. 2005;128:636-41. doi: 10.1053/j.gastro.2004.12.049.
77. Alexia C, Fallot G, Lasfer M, Schweizer-Groyer G, Groyer A. An evaluation of the role of insulin-like growth factors (IGF) and of type-I IGF receptor signalling in hepatocarcinogenesis and in the resistance of hepatocarcinoma cells against drug induced apoptosis. Biochem Pharmacol. 2004;68:1003-15. doi: 10.1016/j.bcp.2004.05.029.
78. Stuver SO, Kuper H, Tzonou A, Lagiou P, Spanos E, Hsieh CC, et al. Insulin-like growth factor 1 in hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancer in men. Int J Cancer. 2000;87:118-21. doi: 10.1002/1097-0215(20000701)87:1<118::aid-ijc17>3.0.co;2-w.
79. Dyal KH, Aguilar M, Bartos G, Holt WE, Bhuket T, Liu B, et al. Diabetes Mellitus increases risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus patients: a systematic review. Dig Dis Sci. 2016;61:636-45. doi: 10.1007/s10620-015-3983-3.
80. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignan-

cies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. Hepatology. 2013;57:964-73. doi: 10.1002/hep.26087.
81. Ikeda A, Ikeda K, Takai A, Takahashi K, Ueda Y, Marusawa H, et al. Hepatitis C treatment with sofosbuvir and ledipasvir accompanied by immediate improvement in hemoglobin A1C. Digestion. 2017;96:228-30. doi: 10.1159/000484237.
82. Adinolfi LE, Nevola R, Guerrera B, D'Alterio G, Marrone A, Giordano M, et al. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33:1379-82. doi: 10.1111/jgh.14067.
83. Ciancio A, Bosio R, Bo S, Pellegrini M, Sacco M, Vogliotti E, et al. Significant improvement of glycemic control in diabetes patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents. J Med Virol. 2018;90:320-7. doi: 10.1002/jmv.24954.
84. Dawood AA, Nooh MZ, Elgamal AA. Factors associated with improved glycemic control by direct-acting antiviral agent treatment in Egyptian type 2 diabetes mellitus patients with chronic hepatitis C genotype 4. Diabetes Metab J. 2017;41:316-21. doi: 10.4093/dmj.2017.41.4.316.
85. Abdel-Hamid N, Jubori TA, Farhan A, Mahrous M, Gouri A, Awad E, et al. Underlying pathways for interferon risk to type II diabetes mellitus. Curr Diabetes Rev. 2013;9(6):472-7.
86. Li J, Zhang T, Gordon SC, Rupp LB, Trudeau S, Holmberg SD, et al. Impact of sustained virologic response on risk of type 2 diabetes among hepatitis C patients in the United States. J Viral Hepat. 2018;25(8):952-958. doi: 10.1111/jvh.12887.
87. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Trudeau S, Holmberg SD, et al. Sustained virological response to hepatitis C treatment decreases the incidence of complications associated with type 2 diabetes. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49:599-608. doi: 10.1111/apt.15102.
88. Gilad A, Fricker ZP, Hsieh A, Thomas DD, Zahorian T, Nunes DP. Sustained Improvement in Type 2 Diabetes Mellitus is Common After Treatment of Hepatitis C Virus With Direct-acting Antiviral Therapy. J Clin Gastroenterol. 2019;53(8):616-20. doi: 10.1097/MCG.0000000000001168.
89. Hum J, Jou JH, Green PK, Berry K, Lundblad J, Hettinger BD, et al. Improvement in glycemic control of type 2 diabetes after successful treatment of hepatitis C virus. Diabetes Care. 2017;40:1173-80. doi: 10.2337/dc17-0485.
90. Crook ED, Penumalee S, Gavini B, Filippova K. Hepatitis C is a predictor of poorer renal survival in diabetic patients. Diabetes Care 2005;28:2187-91. doi: 10.2337/diacare.28.9.2187.
91. Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, Lipka GM, Purdie DM, Clouston AD, et al. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. Gut. 2006;55:529-35. doi: 10.1136/gut.2005.069674.
92. Sanyal AJ. Role of insulin resistance and hepatic steatosis in the progression of fibrosis and response to treatment in hepatitis C. Liver Int. 2011;31(Suppl 1):23-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02397.x.
93. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. Science. 2005;310:1642-6. doi: 10.1126/science.1120781.
94. O'Leary JG, Chan JL, McMahon CM, Chung RT. Atorvastatin does not exhibit antiviral activity against HCV at conventional doses: a pilot clinical trial. Hepatology. 2007;45:895-8. doi: 10.1002/hep.21554.
95. Wang CS, Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chou P. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18:2054-60. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1131.

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.217

Esofagitis eosinofílica: reporte de un caso

A case report of eosinophilic esophagitis

Pedro Rosales Torres,[1] Rafael Pila Pérez,[2] Rafael Pila Peláez,[3] Pedro León Acosta,[4*] Yudenia Toledo Cabarcos.[5]

[1] Especialista de 1.er grado en Anatomía Patológica e Instructor, Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, Cuba.
[2] Especialista de 2.do grado en Medicina Interna y Profesor Titular, Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, Cuba.
[3] Especialista de 2.do grado en Medicina Interna y Profesor Auxiliar, Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, Cuba.
[4] Especialista de 1.er grado en Medicina Interna e Instructor, Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, Cuba.
[5] Especialista de 1.er grado en Anatomía Patológica e Instructora, Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, Cuba.

***Correspondencia:** leon@mad.cmw.sld.cu

Fecha recibido: 22/02/18
Fecha aceptado: 23/04/18

Resumen

Objetivo: presentar un caso infrecuente de un paciente con esofagitis eosinofílica, el cual constituye el primer caso reportado en nuestro país en 53 años. **Caso clínico**: paciente de 28 años, género femenino, de raza blanca, con antecedentes personales de atopia, rinitis alérgica, dermatitis, diarreas ocasionales y asma, por la cual ha estado ingresada en varias ocasiones; además presenta antecedentes familiares de asma bronquial. Refiere que estas alteraciones comenzaron a los 17 años, y desde allí fue asistida por varios especialistas. Hace 10 meses presentó disfagia, la cual fue en aumento, dolor torácico y abdominal, pirosis y pérdida de peso. En el examen físico presentó sibilancias diseminadas en ambos campos pulmonares. El estudio analítico completo y los exámenes imagenológicos resultaron normales. La endoscopia y la biopsia esofágica mostraron los elementos compatibles con esofagitis eosinofílica. El tratamiento se realizó con esteroides orales, monteleukast e inhibidores de la bomba de protones, que mostraron resultados excelentes. **Conclusiones**: la esofagitis eosinofílica es una enfermedad de la que todavía existe un gran desconocimiento. Es más común en niños, hombres jóvenes de raza blanca, y la cual, por lo regular, tiene un componente atópico marcado. En la adultez se manifiesta por disfagia e impactación de los alimentos. Para el diagnóstico de una esofagitis eosinofílica tiene que haber síntomas de disfunción esofágica, más de 15 eosinófilos por campo, falta de respuesta a los inhibidores de la bomba de protones y exclusión del reflujo gastroesofágico. Dependiendo de cada caso, el paciente debe ser tratado de forma multidisciplinaria por gastroenterólogos, alergólogos, inmunólogos y nutriólogos.

Palabras clave

Esofagitis eosinofílica.

Abstract

Objective: We present the first case of eosinophilic esophagitis (EE) reported in our country in fifty-three years. **Clinical Case:** The patient was 28-year-old white woman with a personal history of atopy, allergic rhinitis, dermatitis and occasional diarrhea and asthma. She had relatives with bronchial asthma and had been admitted to hospitals several times previously. According to the patient, these alterations began at age 17, and she had seen several specialists since that time. Ten months prior to this admission, increasingly severe dysphagia accompanied by chest and abdominal pain, heartburn and weight loss began. Upon physical examination, wheezing was evident in both lung fields. The complete analytical study and imaging tests were all normal. Endoscopy and esophageal biopsy showed elements compatible with eosinophilic esophagitis. Excellent results were obtained from treatment with oral steroids, montelukast and proton pump inhibitors. **Conclusions:** EE is still poorly understood. It is more common in children and young white men, and there is usually a marked atopic component. In adulthood it is manifested by dysphagia and impaction of food. To diagnose EE there must be symptoms of esophageal dysfunction, more than 15 eosinophils per field, lack of response to proton pump inhibitors and exclusion of gastroesophageal reflux. Depending on the case, patients may require multidisciplinary treatment by gastroenterologists, allergists, immunologists and nutritionists.

Keywords

Eosinophilic esophagitis.

 © 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica es resultado de la inflamación del esófago por eosinófilos, un tipo de leucocito que participa en la inmunidad frente a ciertas infecciones (especialmente por parásitos), y en muchas enfermedades alérgicas como el asma bronquial (1). Aunque es una enfermedad poco habitual, la frecuencia de la esofagitis eosinofílica está aumentando en muchos países desarrollados; las regiones no están claras, pero se conoce que todos los tipos de alergias son ahora más frecuentes que en las generaciones pasadas (2), además por el estudio de otras patologías que presentan infiltración eosinofílica, como la esofagitis infecciosa, la enfermedad de Crohn, el síndrome hipereosinofílico, las reacciones adversas a medicamentos y la enfermedad del tejido conectivo (1). Se han utilizado diferentes términos para referirse a esta entidad, pero el término más aceptado es el de esofagitis eosinofílica (3). El primer caso reportado en la literatura corresponde a Dobbins y colaboradores en 1977, quienes señalaron el caso de un adulto con antecedentes de atopia que presentaba espasmo esofágico.

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad de impacto mundial, de la cualse han descrito casos en todos los continentes menos en África (5). Se estima que la prevalencia actual varía entre el 0,4-1 % en pacientes adultos y entre el 0,04-0,09 % en niños, con una incidencia anual de 1:100 000 en adultos y 1:10 000 en población pediátrica; los adultos afectados son hombres jóvenes entre 20-50 años, con una edad promedio de 38 años, y una proporción de 3:1 respecto a las mujeres. Los síntomas reportados son similares entre ambos sexos (5). El objetivo de este trabajo es presentar el caso de una paciente con esofagitis eosinofílica, el cual es el primero en nuestro país en 53 años.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años, blanca, maestra, no fumadora, con antecedentes familiares de alergia y asma. Refiere que, desde la adolescencia, a los 17 años, comienza a presentar atopias, rinitis alérgica, dermatitis atópicas recurrentes, diarreas ocasionales y asma bronquial, por lo que ingresó en varias ocasiones. Ha sido estudiada por los servicios de neumología, inmunología y alergia, donde se le practicó una prueba por punción cutánea o *prick test* (PT), la cual mostró sensibilidad para las lacticinas, pan, frijoles, arroz y tomate; al practicar estudio de inmunoglobulina E alérgeno-especifica (IgE), esta resultó elevada para estos alimentos, por lo que los alergólogos la trataron con múltiples antihistamínicos y una dieta, lo cual le brindó una mejoría durante un buen tiempo. A los 10 meses comienza con disfagia que ha ido en aumento, pirosis, dolor torácico y abdominal epigástrico, por lo que acude a consulta y se ingresa para su estudio.

Examen físico

La paciente está decaída, pero no un estado general deficiente. Se encuentra hidratada, su piel y sus mucosas están normocoloreadas, y sus faneras no muestran alteraciones. No presenta adenopatías periféricas, ni edemas. No tiene lesiones en la piel. En la auscultación pulmonar se encontró que su frecuencia respiratoria es de 16 respiraciones por minuto (rpm). Presenta murmullo vesicular disminuido con sibilancias diseminadas en ambos campos pulmonares. En la auscultación cardíaca se encontró que la paciente presenta latidos cardíacos rítmicos y golpeados, sin soplos. Su presión arterial es de 110⁄70 mm Hg.

Al tacto, el abdomen está blando, depresible, no presenta dolor, y no hay signos de visceromegalia. El resto del examen físico, incluyendo el ginecológico, no presenta alteraciones. El fondo de ojo es normal.

Pruebas

Todos los estudios bioquímicos y hematológicos se encontraron dentro de límites normales. Por su parte, la radiografía de tórax, el electrocardiograma (ECG) y la radiografía de esófago, estómago y duodeno resultaron normales. El ultrasonido abdominal, ginecológico y la tomografía axial computarizada (TAC) no mostraron alteraciones.

En la esofagogastroduodenoscopia se muestran estenosis focales y presencia de pápulas puntiformes superficiales con evidente inflamación, anillos circunferenciales (esófago felino) con exudados puntiformes abundantes. El estómago y el duodeno se encuentran normales.

El estudio histológico muestra una inflamación con numerosos eosinófilos intraepiteliales con extensa granulación (más numerosos en la mitad superior del epitelio) y la formación de microabcesos en la superficie (**Figuras 1**-**4**). El estudio histológico de estómago y duodeno resulta normal.

Se comienza un tratamiento con dieta blanda en forma de puré, caldos, sopas, y se eliminan todos los alimentos que desencadenaban las crisis. Se añade omeprazol, monteleukast y prednisona durante ocho semanas, los cuales, tras su administración, brindan una respuesta favorable. Posteriormente se realiza una nueva esofagogastroduodenoscopia que resulta normal.

DISCUSIÓN

En condiciones normales, el esófago es un órgano carente de eosinófilos, por lo que la presencia de estos es conside-

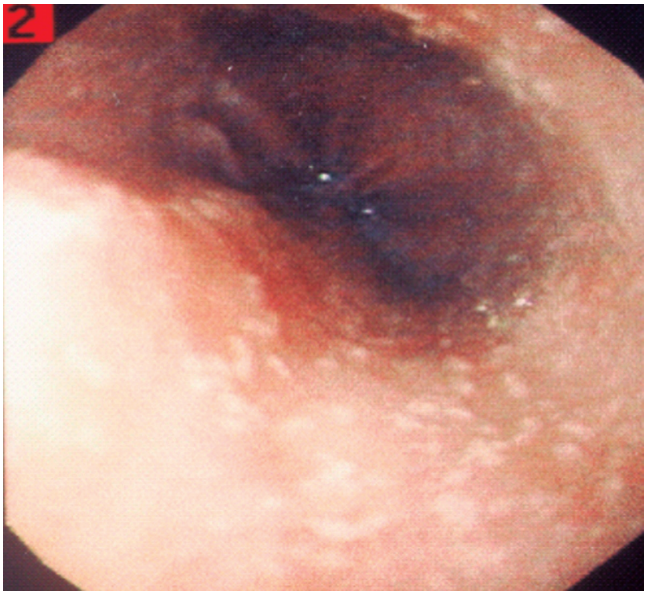


Figura 1. Esofagogastroduodenoscopia que muestra las típicas pápulas puntiformes blanquecinas.

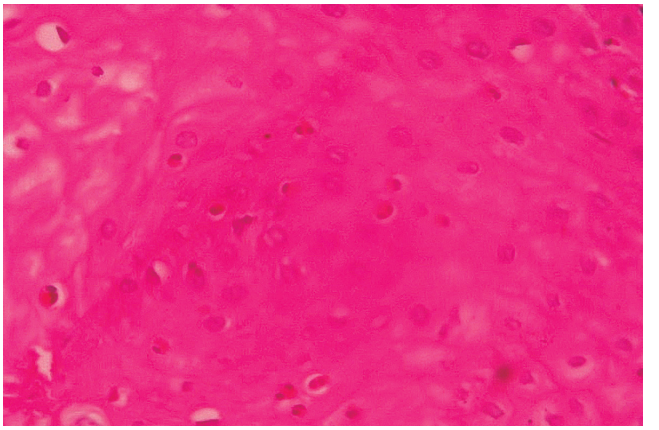


Figura 2. Microfotografía que muestra el epitelio mucoso esofágico con presencia de eosinófilos de distribución difusa. H/E 20 x.

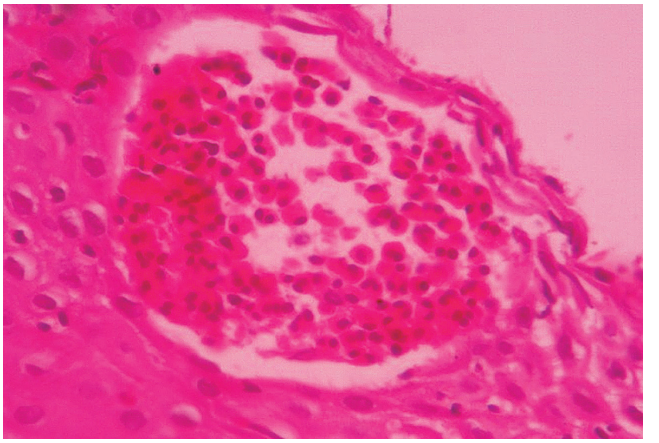


Figura 3. Campo histológico correspondiente a pápulas puntiformes blanquecinas. Obsérvese la formación de un absceso eosinofílico en el tercio superior del epitelio. H/E 40 x.

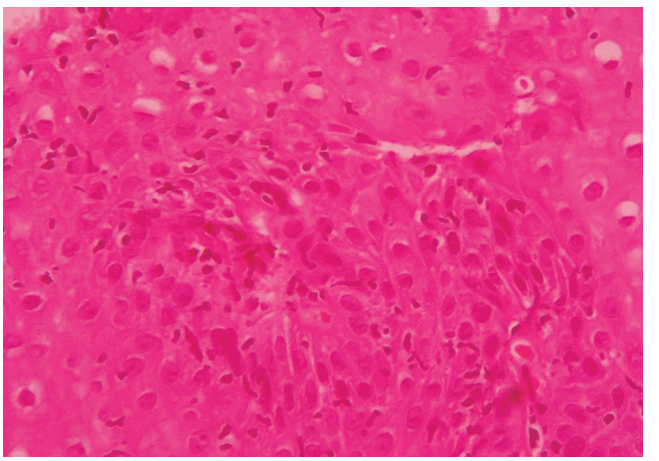


Figura 4. Histología en la que la distribución de las células eosinofílicas es más profunda e irregular hacia el tercio medio e inferior del esófago. H/E 40 x.

rada como patológica. Hasta hace unos años, la presencia de eosinófilos en la mucosa esofágica era considerada un marcador de reflujo (1). En los últimos años se han descrito un gran número de enfermos con síntomas de disfunción esofágica y gran infiltración eosinofílica en el esófago, quienes no responden a medidas antirreflujo y presentan un pH esofágico normal, lo cual corresponde a una esofagitis eosinofílica (3). Noel y colaboradores, en un estudio de 103 pacientes (entre 0-19 años) con esofagitis eosinofílica, reportaron un predominio del género masculino (71 %) con antecedentes de atopia con la mitad de ellos y antecedentes familiares de atopia en un 70 %; nuestro caso tenía antecedentes personales y familiares de atopia, la cual se presenta en el 60 % y en el 20-40 % de los casos, respectivamente (6). Los factores descritos en la fisiopatología de la esofagitis eosinofílica son la atopia, en la cual se señalan algunos alimentos y aeroalergenos; la eotaxina-3, que implica un componente genético; las interleucinas, como mediadoras de la inflamación; y el reflujo gastroesofágico, como un componente en discusión (3). Se ha señalado que la presencia de los eosinófilos en el esófago es patológica y con tendencia a la cronicidad; sin embargo, lo que se ignora en la actualidad es la causa de la infiltración eosinofílica del esófago (1). Las manifestaciones son muy variadas entre cada paciente y según sus edades; algunos presentan síntomas de manera constante y en otros aparecen de modo intermitente o de forma estacional (2). La disfagia y la impactación alimentaria son más frecuentes en adultos,

seguido de síntomas de reflujo gastroesofágico, dolor torácico y abdominal (1-3). En un estudio realizado por Desai y colaboradores se encontró que la esofagitis eosinofílica era responsable del 50 % de las impactaciones alimentarias esofágicas en consulta ambulatoria (7). Se señala un retraso importante en el diagnóstico de la enfermedad en la población adulta, con un promedio de 4,5 años desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico (1); en este caso fue superior. En la mayor parte de los enfermos (50-80 %), tanto adultos como niños, se presenta alguna condición atópica: asma, sinusitis, lesiones dérmicas, alergia alimentaria o eccema, los cuales se observan con los cambios de estación (1, 3, 5), tal como se presentó en esta paciente, teniendo en cuenta los antecedentes genéticos de la misma. Entre las complicaciones se señalan las alteraciones estructurales esofágicas, el síndrome de Boerhaave y las deficiencias nutricionales (8).

El diagnóstico se confirma con endoscopia y toma de biopsia, en las que se observan más de 15 eosinófilos por campo (1, 2), de manera similar a como se constató en esta paciente. Los hallazgos endoscópicos más comunes son: surcos esofágicos, anillos esofágicos, granulaciones blanquecinas y estenosis esofágicas; las placas blanquecinas están asociadas con la presencia de microabscesos eosinofílicos y las áreas de gran densidad de infiltrado de eosinófilos (2). El 30 % de las endoscopias pueden parecer normales, por lo que se debe tener cuidado durante las mismas debido a la fragilidad de la mucosa. Se recomienda intentar tomar cinco biopsias y realizar una biopsia de estómago y duodeno con el objetivo de descartar otras entidades (2), así como se realizó en esta paciente.

El tratamiento es controversial, por lo que no se ha definido cuál es la terapéutica óptima, así como tampoco las metas esperadas (1, 5, 7). Liacouras y colaboradores observaron en 381 pacientes que la asociación entre esteroides y la dieta mejoraba significativamente los síntomas y hallazgos histológicos, e iguales resultados mostraron con esta terapéutica (9). Para Teltelbaum y colaboradores (10) y Konikoff y colaboradores (11), los esteroides pueden utilizarse sistémica o tópicamente durante 4-6 semanas; por nuestra parte, los utilizamos por vía oral durante 8 semanas, y mantuvimos una pauta descendente durante 6 meses.

La dieta consiste en eliminar todos los alimentos sólidos por fórmulas nutricionales adecuadas, y evitar los alimentos identificados como alérgenos (1-3, 6-10). Debido a la relación de la esofagitis eosinofílica con el reflujo gastroesofágico se ha planteado la utilización de inhibidores de la bomba de protones como tratamiento primario o coadyuvante, los cuales se utilizaron en este caso. La recomendación actual es que los inhibidores de la bomba de protones no deben ser considerados como la terapia primaria (3). Los leucotrienos son sustancias quimioatrayentes de los eosinófilos, y se postularon como otra opción terapéutica, ya que con ellos se ha encontrado una mejoría de los síntomas, pero no de la histología, por lo que estos medicamentos no son recomendados en la esofagitis eosinofílica (12).. En la actualidad se han planteado terapias que actúan contra sustancias específicas identificadas dentro de la cascada inflamatoria, como el caso del mepolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la interleucina 5 (IL-5) (13). Nosotros empleamos los esteroides junto a un inhibidor de la bomba de protones y un antagonista de leucotrienos, con los cuales obtuvimos resultados favorables.

CONCLUSIONES

La esofagitis eosinofílica es una entidad que consiste en una inflamación del esófago que se caracteriza por la presencia de un número elevado de eosinófilos en los estudios histológicos. Es un trastorno de origen alérgico y su frecuencia está aumentando en la población, debido a que se tiene un mejor conocimiento al respecto. La fisiopatología no es conocida con certeza y no existe, por tanto, un tratamiento definitivo. El diagnóstico se confirma con la endoscopia y con la toma de cinco biopsias, incluyendo una de estómago y duodeno. El diagnóstico diferencial debe realizarse con enfermedades más frecuentes que la esofagitis eosinofílica, y que tienen infiltración eosinofílica del esófago.

Conflicto de intereses

Los autores señalan que este trabajo no ha sido financiado o manipulado de cualquier otra forma que pudiera llevar un conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. Gastroenterology. 2007 Oct;133(4):1342-63. doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.017.
2. González G, Torres J, Molina R, Harris P. Esofagitis eosinofílica en niños: características clínicas y endoscópicas. RevMed Chile 2009;137:666-671. doi: 10.4067/S0034-98872009000500010.
3. Beltrán C, García R, Espino A, Silva C. Esofagitis eosinofilica: una enfermedad emergente. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza y cuello. 2009;69:287-298. doi: 10.4067/S0718-48162009000300013.
4. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. Gastroenterology. 1977 Jun;72(6):1312-6.
5. Buckmeier BK, Rothenberg ME, Collins NH. The incidence and prevalence of eosinophilicesophagitis. J

AllergyclinInmunol 2008; 121(2 Suppl 1):S71. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.281.
6. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. N Engl J Med. 2004 Aug 26;351(9):940-1. doi: 10.1056/NEJM200408263510924.
7. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. Gastrointest Endosc. 2005 Jun;61(7):795-801. doi: 10.1016/s0016-5107(05)00313-5.
8. Gupte AR, Draganov PV. Eosinophilic esophagitis. World J Gastroenterol. 2009 Jan 7;15(1):17-24. doi: 10.3748/wjg.15.17.
9. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998 Apr;26(4):380-5. doi: 10.1097/00005176-199804000-00004.
10. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. Gastroenterology. 2002 May;122(5):1216-25. doi: 10.1053/gast.2002.32998.
11. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2006 Nov;131(5):1381-91. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.033.
12. Ferré-Ybarz L, Nevot Falcó S, Plaza-Martín AM. Eosinophilic oesophagitis: clinical manifestations and treatment options. The role of the allergologist. Allergol Immunopathol (Madr). 2008 Nov-Dec;36(6):358-65. doi: 10.1016/S0301-0546(08)75869-5.
13. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, Filipovich AH, Assa'ad AH, Rothenberg ME. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2006 Dec;118(6):1312-9. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.007.

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.214

Heterotopia pancreática en pólipo gástrico. Presentación de caso

A case of heterotopic pancreas in a gastric polyp

Pedro Rosales Torres,[1*] Rafael Pila Pérez,[2] Pedro León Acosta,[3] Rafael Pila Peláez.[4]

[1] Especialista de primer grado en Anatomía Patológica. Instructor. Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.
[2] Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Profesor titular. Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.
[3] Especialista de primer grado en Medicina Interna. Instructor. Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.
[4] Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Profesor auxiliar. Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

***Correspondencia:** rtpedro.cmw@infomed.sld.cu.

Fecha recibido: 22/02/18
Fecha aceptado: 09/05/18

Resumen
La heterotopia pancreática es un hallazgo poco frecuente, en ocasiones accidental, que se puede observar en cualquier nivel del tracto digestivo e inclusive fuera del mismo; es congénita y su patogenia está en discusión. Aunque su forma de presentación es lenta y progresiva y su comportamiento benigno y asintomático, en ocasiones puede originar manifestaciones obstructivas, hemorrágicas, inflamatorias y neoplásicas. En este último caso es imprescindible el diagnóstico histopatológico. Se presenta el caso de un paciente sintomático con heterotopia pancreática a nivel del píloro gástrico cuya localización es bastante infrecuente.

Palabras clave
Páncreas heterotópico, pólipo gástrico.

Abstract
Pancreatic heterotopia is rare and is sometimes found accidentally. It can occur anywhere in the digestive tract and even outside of it. Heterotopic pancreas is congenital, but its pathogenesis is under discussion. Although it develops slowly and progressively, its behavior is benign and asymptomatic. Nevertheless, it can manifest in obstructions, hemorrhaging, inflammation and neoplasia. In the latter case, histopathological diagnosis is essential. We present the case of a symptomatic patient with pancreatic heterotopia at the gastric pylorus, a very uncommon location.

Keywords
Heterotopic pancreas, gastric polyp.

INTRODUCCIÓN

El páncreas heterotópico o ectópico (PH) se caracteriza por la presencia de tejido pancreático normal en una estructura o sitio anatómico distinto sin continuidad vascular, neuronal ni anatómica con la glándula pancreática (1). Los autores consultados señalan a Shultz como responsable de la primera descripción del PH en 1727, también coinciden en que Klob es el primero en ofrecer la confirmación histopatológica en 1859; mientras que a Otschkin le adjudican en 1916 el primer informe de PH en la vesícula biliar (2). La frecuencia de este hallazgo se calcula entre el 0,11 %-13,7 %, es incidental en estudios de autopsia o durante procedimientos quirúrgicos y raramente de manera intencionada por la búsqueda de alguna enfermedad relacionada con la misma (3). Los sitios de localización más frecuentes son el duodeno (30,3 %), estómago (26,5 %), yeyuno (16,3 %), íleon (5,8 %) y divertículo de Meckel (5,3 %). También se presenta en la vesícula biliar, vías biliares extrahepáticas, ampolla de Vater, mesenterio, vejiga, pulmón, esófago, tiroides, colón y bazo (3).

Von Heinrich (4) clasificó esta entidad por su aspecto morfológico en tres variedades: tipo I, cuando posee todos

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

los elementos del páncreas normal; tipo II, en ausencia de islotes pancreáticos; y tipo III, solo se observan conductos rodeados de fascículos entrelazados de músculo liso. Este último tipo es conocido como *adenomioma* o *hamartoma mucoepitelial* (3). Se han señalado otras clasificaciones como la de Bromberg y colaboradores (5) en 2010, que ha tenido múltiples adeptos.

Aunque las características ecográficas endoscópicas típicas del páncreas ectópico incluyen ecogenicidad heterogénea, bordes indistintos y una ubicación dentro de 2 o más capas, también puede exhibir ecogenicidad homogénea hipoecoica y un borde distinto dentro de la cuarta capa ecográfica (muscular propia) similar a la ecografía endoscópica, característica de los tumores del estroma gastrointestinal (6).

A pesar del desarrollo de procedimientos diagnósticos modernos como el ultrasonido transendoscópico, la tomografía axial computarizada (TAC) y la gastroduodenoscopia, el diagnóstico sigue siendo difícil.

Los pacientes asintomáticos con diagnóstico positivo deben permanecer bajo supervisión médica y ser revisados periódicamente. Los pacientes sin complicaciones sintomáticos deben tener sus lesiones extirpadas, preferiblemente por resección local. En sitios accesibles para el fibroscopio, en manos experimentadas y en instituciones adecuadas, la extirpación endoscópica puede realizarse satisfactoriamente en pacientes seleccionados. El uso de la ecografía endoscópica en este tipo de intervención es imprescindible (7).

Las complicaciones descritas en PH son similares a aquellas que le ocurren al páncreas normal e incluyen pancreatitis aguda, cáncer pancreático, insulinomas, gastrinomas y degeneración quística (2, 3, 8, 9).

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente que presentó manifestaciones digestivas altas refractarias al tratamiento convencional que motivó la realización de endoscopia digestiva en la que se encontró un engrosamiento polipoide gástrico, y por estudios histopatológicos se confirmó la presencia de una heterotopia pancreática, que es extremadamente infrecuente.

CASO CLÍNICO

Es un paciente de 66 años, masculino, jubilado, con antecedentes de artrosis degenerativa que se estaba tratando con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a dosis máxima. Acudió al hospital por dolor abdominal tipo ardor en el epigastrio de dos meses de evolución y se exacerbaba con la ingestión de alimentos, se acompañaba de ardor retroesternal y regurgitación gastroesofágica. Se valoró en conjunto con la especialidad de gastroenterología y se concluyó con el diagnóstico de gastropatía por los AINE, por lo que se comenzó el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y agonistas dopaminérgicos. 20 días después acudió nuevamente por persistencia de la sintomatología, sin presentar mejoría alguna.

Examen físico

Obeso, piel y mucosas sin alteraciones, tejido celular subcutáneo (TCS) no infiltrado.

Sistema cardiorrespiratorio

Frecuencia respiratoria (FR): 19 respiraciones por minuto (rpm), murmullo vesicular normal, sin estertores, frecuencia cardíaca (FC) central: 96 latidos por minuto (lpm), tensión arterial (TA): 125⁄85 mm Hg.

Sistema digestivo

Abdomen globuloso, blando, depresible, doloroso a la palpación profunda en el epigastrio y mesogastrio; sin visceromegalia, sin masas abdominales y sin soplos abdominales.

El resto del examen físico no presentó alteraciones.

Estudios analíticos

Hemoglobina (Hb) 125 g/L, leucocitos 9×10^9 g/L con fórmula diferencial normal. Velocidad de sedimentación globular 55 mm/primera hora. El colesterol, triglicéridos, glucemia, ácido úrico, urea, creatinina, proteínas totales y fraccionadas, y hepatograma resultaron normales. Por políticas del hospital se indicaron, además, se realizaron la prueba serológica para la sífilis (VDRL), que resultó no reactivo, y la del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; ELISA), que fue negativa.

La radiografía de tórax resultó normal y el ultrasonido abdominal con hígado de ecogenicidad difusa sin dilatación de las vías biliares. El páncreas no tenía alteraciones. Los riñones eran de tamaño normal, sin litiasis ni dilatación. La vejiga y próstata no tenían alteraciones. La radiografía de esófago, estómago y duodeno no fue concluyente para el diagnóstico.

Esofagogastroduodenoscopia (panendoscopia)

Estómago: en la región del antro se encontró un engrosamiento polipoide de 1,5 cm aproximadamente del mismo color que la mucosa circundante, exofítico sin presencia de erosiones con depresión central por la salida de conducto (**Figura 1**). Se procedió a tomar la biopsia de la lesión que informó la presencia de una heterotopia pancreática tipo I (**Figuras 2** y **3**). Esófago: primera y segunda porción del duodeno sin alteraciones.

Luego de realizado el diagnóstico de la enfermedad se modificaron las dosis de los medicamentos, se suspendieron los AINE y se fijó la fecha para el tratamiento quirúr-

gico. Teniendo en cuenta el resultado histopatológico en esta asociación y la persistencia de los síntomas, se practicó la extirpación del área con el segmento de la pared gástrica en el que estaba implantado el tejido ectópico, resecando 3 cm de tejido sano a su alrededor.

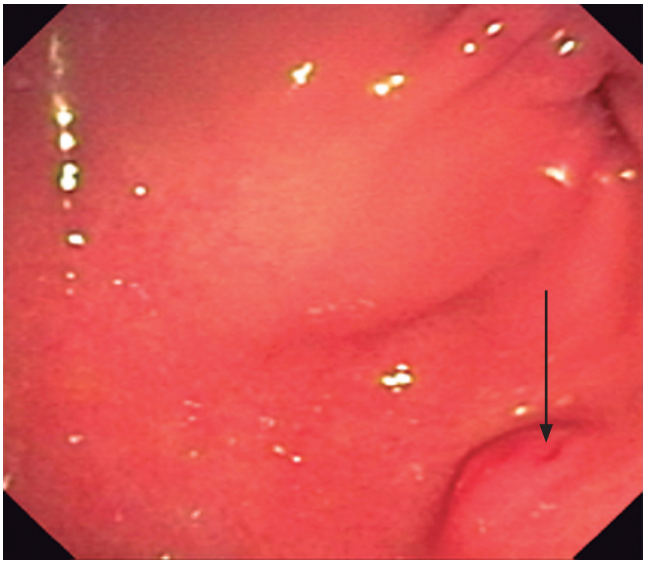


Figura 1. Imagen endoscópica del antro. Lesión submucosa que eleva la superficie simulando un tumor a nivel del antro. Obsérvese la pequeña depresión por la salida del conducto.

DISCUSIÓN

Se trata de una enfermedad ligada a la organogénesis que, aunque suele descubrirse en la edad adulta, se encuentra presente desde el nacimiento normalmente como una entidad benigna y asintomática. Predomina en varones, aunque es más común en el sexo femenino en edades pediátricas y en caso de PH de vesícula biliar (3, 5); este paciente era masculino y tenía 66 años.

En cuanto a la patogénesis, han surgido varias hipótesis para tratar de explicar este fenómeno, surgiendo interpretaciones que orientan hacia un origen hamartomatoso, tales como hiperplasia glandular focal, cambios reactivos en respuesta a un estímulo lesivo persistente, invaginación diverticular o involución fibroadenomatosa asociada con la vejez (10).

Las citoqueratinas detectadas por inmunohistoquímica en el adenomioma son similares a las que exhiben los sistemas ductal biliar y pancreático normal con positividad para citoqueratina 7 y negatividad para citoqueratina 20 (CK 7 +/CK 20-), por lo que al comparar este perfil de expresión con el que manifiesta el epitelio intestinal se observa un patrón invertido (CK 7 -/CK 20+), demostrado por Takahashi y Fukusato (8), con base en los trabajos previos

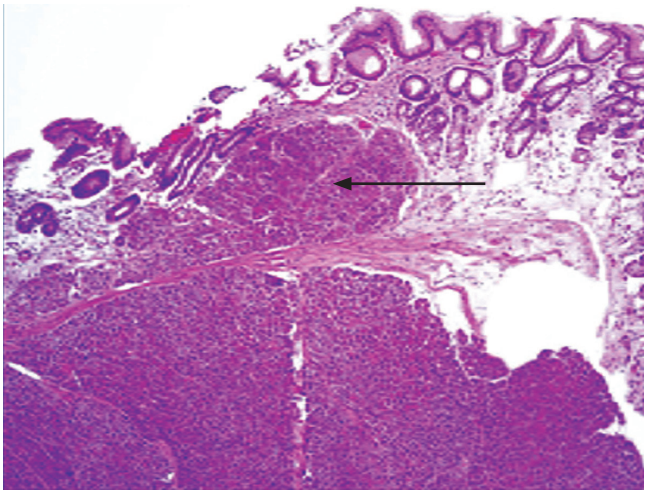


Figura 2. Imagen panorámica. Obsérvese la lesión bien delimitada a nivel de la submucosa y *muscularis mucosae*. H/E, 20 X.

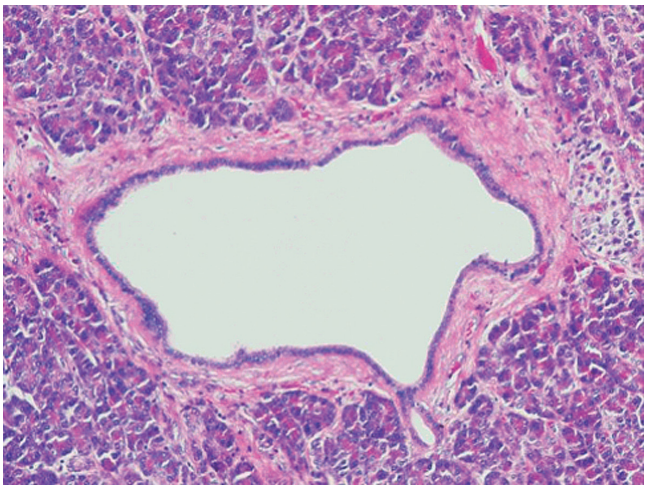


Figura 3. Imagen a mayor aumento típica: heterotopia tipo I. Obsérvense los conductos, ácinos y pequeños nidos de islotes hacia la derecha. H/E, 40 X.

de Babal, Handra-Luca y Yao (9-11). Macroscópicamente se le encuentra como un nódulo bien delimitado, de consistencia firme, con un tamaño que oscila de 1 mm a 5 cm, único -en nuestro caso presentaba un tamaño de 1,5 cm- o múltiples, ubicado a cualquier nivel de la pared visceral, aunque su localización es submucosa, cuya superficie de corte es blanca-amarilla; sólida o quística, que desemboca hacia el lumen -como se observó en nuestro paciente-; y es mayor cuando se asocia con el divertículo de Meckel (11). Histológicamente, se distinguen los componentes del sistema ductal exocrino y endocrino en diferentes proporciones y combinaciones, como en nuestro paciente.

La mayoría de los PH cursa asintomática, raramente se reconocen preoperatoriamente y se descubren durante la cirugía y el estudio histológico de la pieza anatómica, la exploración abdominal o durante la necropsia (12). En los casos de diagnóstico confirmado en pacientes asintomáticos, la recomendación varía de acuerdo con la localización y criterios de resecabilidad; teniendo siempre en cuenta su potencial de malignización (11). En ocasiones se indica una espera vigilada, pero si se tratara un hallazgo quirúrgico incidental, si es posible se aconseja realizar una resección completa transoperatoria, y de este modo se evitan complicaciones tardías y la necesidad de reoperación (12).

Alrededor del 30 %-40 % de los PH pueden dar síntomas gastrointestinales como en este caso, o producir complicaciones como pancreatitis aguda, cáncer pancreático, insulinoma, gastrinomas y degeneración quística (9). El diagnóstico diferencial debe realizarse con leiomiomas, linfomas, tumor neuroendocrino, tumor de estroma gastrointestinal y lesiones metastásicas (2, 3).

Los principales estudios diagnósticos incluyen la gastroduodenoscopia, la TAC y el ultrasonido endoscópico (este último no disponible para nosotros en el momento del estudio), que suele ser un recurso muy útil para detectar tumores pequeños menores de 2 cm, pero no es específico: no puede excluir otras patologías tales como carcinoides, fibromas, granulomas eosinofílicos o leiomiomas. En los pacientes sintomáticos, habitualmente se requiere la exploración quirúrgica para un diagnóstico definitivo y para excluir otro tipo de lesiones, entre ellas las neoplásicas.

CONCLUSIONES

El PH se diagnostica con poca frecuencia. Este se descubre habitualmente en el duodeno, estómago, yeyuno, íleon y divertículo de Meckel; aunque puede tener otras localizaciones fuera del tubo digestivo. El diagnóstico definitivo es a menudo difícil y en este caso se confirmó por estudios histopatológicos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no haber recibido ayuda económica o de cualquier tipo para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Yuan Z, Chen J, Zheng Q, Huang XY, Yang Z, Tang J. Heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract. World J Gastroenterol. 2009;15(29):3701-3. doi: 10.3748/wjg.15.3701.
2. Watanabe M, Shiozawa K, Kishimoto Y, Arai T, Nakano S, Kikuchi Y, et al. Heterotopic Pancreas of the Jejunum Incidentally Detected by Preoperative Abdominal CT: Report of Two Cases and Review of the Literature. Case Rep Gastroenterol. 2012;6(3):576-82. doi: 10.1159/000343093.
3. Karpińska MS, Nienartowicz M, Markowska-Woyciechowska A, Budrewicz-Czapska K. Heterotopic pancreas in the stomach (type II according to Heinrich) - literature review and case report. Pol Przegl Chir. 2011;83(3):171-4. doi: 10.2478/v10035-011-0026-4.
4. Von Heinrich H. Beitrag Zur Histologie des Sogen: akzessorischen Pankreas. Virchows Arch A Pathol Anat Histhopathol. 1909;198:392-401. doi: 10.1007/BF02085327.
5. Bromberg S, Neto C, Borges A. Heterotopia pancreática: análisis clínico patológico de 18 pacientes. Rev Col Bras Cir. 2010;37(6):413-9. doi: 10.1590/S0100-69912010000600007.
6. Chou JW, Cheng KS, Ting CF, Feng CL, Lin YT, Huang WH. Endosonographic features of histologically proven gastric ectopic pancreas. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:160601. doi: 10.1155/2014/160601.
7. Bromberg SH, Camilo Neto C, Borges AF, Franco MI, França LC, Yamaguchi N. Pancreatic heterotopias: clinicopathological analysis of 18 patients. Rev Col Bras Cir. 2010;37(6):413-9.
8. Takahashi Y, Fukusato T. Adenomyoma of the small intestine. World J Gastrointest Pathophysiol. 2011;2(6):88-92. doi: 10.4291/wjgp.v2.i6.88.
9. Babál P, Zaviacic M, Danihel L. Evidence that adenomyoma of the duodenum is ectopic pancreas. Histopathology. 1998;33(5):487-8. doi: 10.1046/j.1365-2559.1998.0491d.x.
10. Handra-Luca A, Terris B, Couvelard A, Bonte H, Flejou JF. Adenomyoma and adenomyomatous hyperplasia of the Vaterian system: clinical, pathological, and new immunohistochemical features of 13 cases. Mod Pathol. 2003;16(6):530-6. doi: 10.1097/01.MP.0000073525.71096.8F.
11. Yao JL, Zhou H, Roche K, Bangaru BS, Ginsburg H, Greco MA. Adenomyoma arising in a meckel diverticulum: case report and review of the literature. Pediatr Dev Pathol. 2000;3(5):497-500. doi: 10.1007/s100240010097.
12. Lasky Davio M, Melgoza C, Benbassat M, Rescala E, Baquera J. Páncreas heterotópico de la vesícula biliar. AMCE. 2004,5(2):107-9.

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.451

Síndrome de Budd-Chiari de aparición en el puerperio: reporte de caso y revisión de la literatura

Case report and literature review of Budd-Chiari syndrome during the puerperium

Gabriel Sebastián Díaz,[1] Carlos Alberto Salgado,[2] Adolfo Zuluaga,[3] Estefanía Orozco,[3] Juan Ignacio Marín.[4*]

[1] Médico Internista, *Fellow* de Hepatología Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
[2] Médico y Cirujano, Residente de Medicina Interna, Universidad Libre, Cali, Colombia.
[3] Estudiante de Pregrado, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
[4] Unidad de hepatología y trasplante hepático Hospital Pablo Tobón Uribe; Profesor Universidad Pontifica Bolivariana, Medellín, Colombia.

***Correspondencia:** marinji@hotmail.com

Fecha recibido: 19/04/18
Fecha aceptado: 16/05/18

Resumen

El síndrome de Budd-Chiari es una entidad definida como la obstrucción al flujo sanguíneo en el tracto de salida hepático. Esta obstrucción se puede localizar desde las pequeñas venas hepáticas hasta la entrada de la vena cava inferior a la aurícula derecha. En la mayoría de los casos, se ocasiona por una trombosis endoluminal conocida como Budd-Chiari primario y secundario, cuando ocurre por una compresión extrínseca asociada a las lesiones que ocupan espacio como malignidad. Por tanto, los estados trombofílicos hereditarios se conocen como los principales factores de riesgo. El embarazo y el puerperio, al ser estados hipercoagulables, se pueden asociar al síndrome de Budd-Chiari, sin embargo, la prevalencia reportada en la literatura es muy variable dependiendo de la población estudiada. En Colombia no hay estudios de incidencia o prevalencia de la enfermedad; existen varios reportes de caso, pero no relacionados con el embarazo. Reportamos el caso de una paciente, que 12 semanas posparto presentó un síndrome de Budd-Chiari; además presentamos el manejo ofrecido, la evolución clínica y una revisión de la literatura de los casos asociados con el embarazo.

Palabras clave

Síndrome de Budd-Chiari, periodo posparto, trombosis de la vena.

Abstract

Budd-Chiari syndrome is defined as obstruction of hepatic blood outflow. This obstruction can be located anywhere from the small hepatic veins at the entrance of the inferior vena cava to the right atrium. Most cases are primary Budd-Chiari syndrome which is caused by endoluminal thrombosis. Secondary Budd-Chiari syndrome occurs as the result of extrinsic compression associated with space-occupying lesions such as malignant tumors. Hereditary thrombophilic states are the main risk factors, but since pregnancy and the puerperium are hypercoagulable states, they can be associated with Budd-Chiari syndrome. Nevertheless, the prevalence of this type of case in the literature varies according to the population studied. There have been no studies on the incidence or prevalence of this disease in Colombia. The small number of case reports here have not been related to pregnancy.

We report the case of a patient who developed Budd-Chiari syndrome 12 weeks postpartum. Our report includes management and clinical evolution as well as a review of the literature of cases associated with pregnancy.

Keywords

Budd-Chiari syndrome, postpartum period, venous thrombosis.

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Budd-Chiari se define como la condición en la que el flujo venoso hepático se encuentra obstruido a cualquier nivel, desde las venas hepáticas hasta el sitio de unión con la vena cava inferior y la aurícula derecha (1). Este, a su vez, puede dividirse en primario y secundario: primario, si la afectación es vascular intraluminal, generalmente por trombosis; o secundario, debido a una compresión extrínseca del lecho venoso descrito. Se acepta que la obstrucción secundaria a cirugía, como el trasplante o la resección hepáticos, la cirugía cardíaca, la compresión extrínseca o la invasión tumoral deben ser consideradas como causas secundarias (2). Su epidemiologia a nivel mundial es muy variable. Mientras que en países europeos como Dinamarca se evidencia una incidencia del 0,5 por cada millón de habitantes-año (3), en Japón, la prevalencia alcanza a ser del 2,4 por millón de habitantes, con aproximadamente 20 nuevos casos cada año (4). Sus factores de riesgo se encuentran establecidos, dentro de los cuales cabe resaltar los síndromes mieloproliferativos, el síndrome antifosfolípido, la hemoglobinuria paroxística nocturna, la hiperhomocisteinemia, la mutación del factor V Leiden y el gen de la protrombina (G20210A), las deficiencias de las proteínas C y S, el embarazo, el puerperio, la pobreza y la historia familiar (2). Particularmente, el embarazo es un estado fisiológico hipercoagulable en preparación para el parto, lo cual aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos durante esta etapa y el posparto, con una incidencia que es 7-10 veces mayor cuando se compara con controles de la misma edad (5, 6). De igual manera, existe evidencia clínica de que el riesgo de eventos trombóticos va más allá del parto, en el puerperio, con una incidencia mucho mayor que los controles no embarazadas (7). La prevalencia reportada en la literatura del síndrome de Budd-Chiari relacionado con el embrazo y el puerperio es muy variable (8). En este artículo reportamos el caso de un síndrome de Budd-Chiari posparto, a través del cual resaltamos la importancia de tener en cuenta el embarazo y el puerperio como un factor de riesgo en este grupo de pacientes.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 14 años, de raza negra, procedente del área urbana de Quibdó, Chocó, quien tiene historia de parto vértice espontáneo a término sin complicaciones y anticoncepción posparto con acetato de medroxiprogesterona de depósito, sin otros antecedentes médicos relevantes. En el segundo mes posparto inicia cuadro de dolor abdominal generalizado, aumento del perímetro abdominal e ictericia, sin embargo, no consultó hasta un mes después del inicio de los síntomas, cuando presentó un episodio de hematemesis. Al examen físico, como hallazgos relevantes, se evidenciaron ictericia en escleras, ascitis y hepatomegalia palpable a 4 centímetros del borde costal derecho. Se iniciaron estudios, y la endoscopia digestiva mostró una gastropatía hipertensiva y várices esofágicas

Tabla 1. Resultados de laboratorio

Laboratorio	Resultado	Valores de referencia
ALT	11	0-35 U/L
AST	27	0-35 U/L
Bilirrubina total	2,82	0,3-1 mg/dL
Bilirrubina directa	1,92	0,1-0,3 mg/dL
Fosfatasa alcalina	53	30-120 U/L
GGT	72	Hasta 40 U/L
Creatinina	0,79	<1,5 mg/dL
Sodio	140	136-145 mEq/L
Potasio	3,47	3,5-5 mEq/L
Albúmina	6,1	3,5-5,5 g/dL
Leucocitos	7700	4500-11 000/mm^3
Hemoglobina	9	12-16 g/dL
Hematocrito	27	36-46 %
Neutrófilos	50 %	40-70 %
Linfocitos	34 %	22-44 %
Plaquetas	238 000	150 000-350 000/mm^3
PT	21,1	11,1-13,1 seg
PTT	42	22,1-35,1 seg
INR	1,99	0,9-1,2
AgsHB	Negativos	NR
Ac-VHC	No reactivos	NR
ANA	Negativos	Negativo
Ac-Anticardiolipinas IgG	1,5	0-15 U
Ac-Anticardiolipinas IgM	13,5	0-15 U
Anticoagulante Lúpico DRVVT	<1,10	<1,10
Ac-anti β2 glucoproteína 1 IgM-IgG-IgA	<20 U	<20 U
Factor V de Leyden	Negativo	Negativo
Mutación del gen de la protrombina	Negativo	Negativo
Mutación JAK-2	Negativo	Negativo
Antitrombina III	0,9 IU/mL	0,8-1,2 IU/mL

Ac: anticuerpo; Ac-VHC: anticuerpos contra el virus de hepatitis C; AgsHB: antígeno de superficie virus de hepatitis B; ALT: alanina aminotransferasa; ANA: anticuerpos antinucleares; AST: aspartato aminotransferasa; DRVVT: Prueba de Russell; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; INR: International Normalized Ratio; NR: no reactivo; PT: tiempo de protombina; PTT: tiempo de tromboplastina parcial.

grado II, las cuales se ligaron endoscópicamente. Requirió paracentesis evacuante en dos oportunidades (5000 y 7000 mL, respectivamente), y el líquido ascítico con gradiente de albúmina elevado. El estudio Doppler de circulación hepática mostró ausencia de flujo a nivel de las venas suprahepáticas y la tomografía de abdomen mostró cambios de hipertensión portal (circulación colateral y ascitis), con trombosis extensa de las venas suprahepáticas y hepatomegalia con efecto compresivo a nivel de la vena cava (**Figura 1**), lo que confirmaba el diagnóstico de síndrome de Budd-Chiari subagudo posparto. Los estudios de laboratorio se describen en la **Tabla 1**. El puntaje de Rotterdam (índice de pronóstico en Budd-Chiari) fue de 1,16, lo que la ubicó en riesgo intermedio. Se ampliaron los estudios en busca de una trombofilia que explicara la etiología del cuadro clínico, pero ninguno de estos fueron positivos. Esto confirmó la relación causal del puerperio como estado hipercoagulable y el síndrome de Budd-Chiari, y se consideró probable que el uso de medroxiprogesterona potenciara la condición trombótica.

La paciente se llevó a hemodinamia hepática y cavografía, en donde se encontró una oclusión crónica total del tracto hepático de salida con derivación del flujo por una colateral y un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) de 22 mm Hg sin posibilidad de manejo con *stent*, por lo que se colocó una derivación portosistémica transyugular intrahepática (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, TIPS) Viatorr de 10 x 70 mm, que requirió, además, una extensión proximal con *stent* autoexpansible de 10 x 60 mm. El control angiográfico reveló desaparición de las várices, y el GPVH

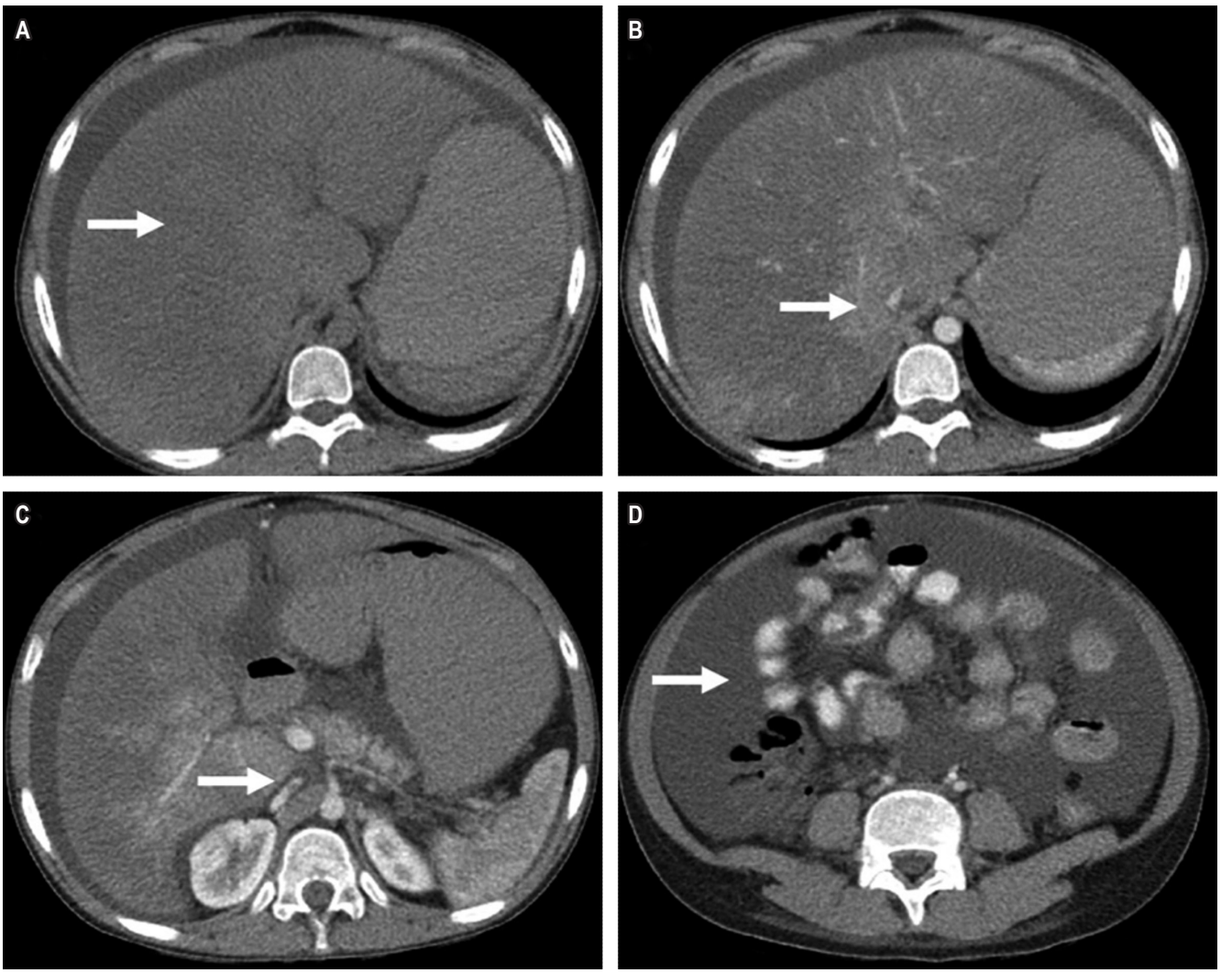


Figura 1. Tomografía de abdomen y pelvis. **A.** Fase sin contraste, hepatomegalia. **B.** Fase contrastada, ausencia de flujo en vena suprahepáticas. **C.** Fase contrastada, compresión de la vena cava inferior. **D.** Fase contrastada, ascitis.

pos-TIPS fue de 8 mm Hg (**Figura 2**). Después del procedimiento, la paciente inicia una mejoría clínica progresiva, con mejoría del dolor abdominal, control de la ascitis con terapia diurética y sin necesidad de una nueva paracentesis; además, presenta descenso de las aminotransferasas y de la bilirrubina. Es dada de alta e inicialmente se le prescribe anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular. En dos controles ambulatorios posteriores que ha tenido la paciente se encontró clínicamente bien, sin ascitis, con resolución de la hepatomegalia, perfil hepático normal y permeabilidad del TIPS en 2 estudios Doppler de seguimiento.

DISCUSIÓN

El período posparto se encuentra asociado con un incremento del riesgo de presentar eventos trombóticos (9). A pesar de que la definición de puerperio se encuentra actualmente en 6 semanas posterior al alumbramiento, se han presentado estudios que indican que existe un riesgo elevado de presentar manifestaciones asociadas a la trombosis durante el período de posparto, inclusive hasta las 12 semanas después del mismo (9). Diferentes estudios reportan complicaciones trombóticas como infarto de miocar-

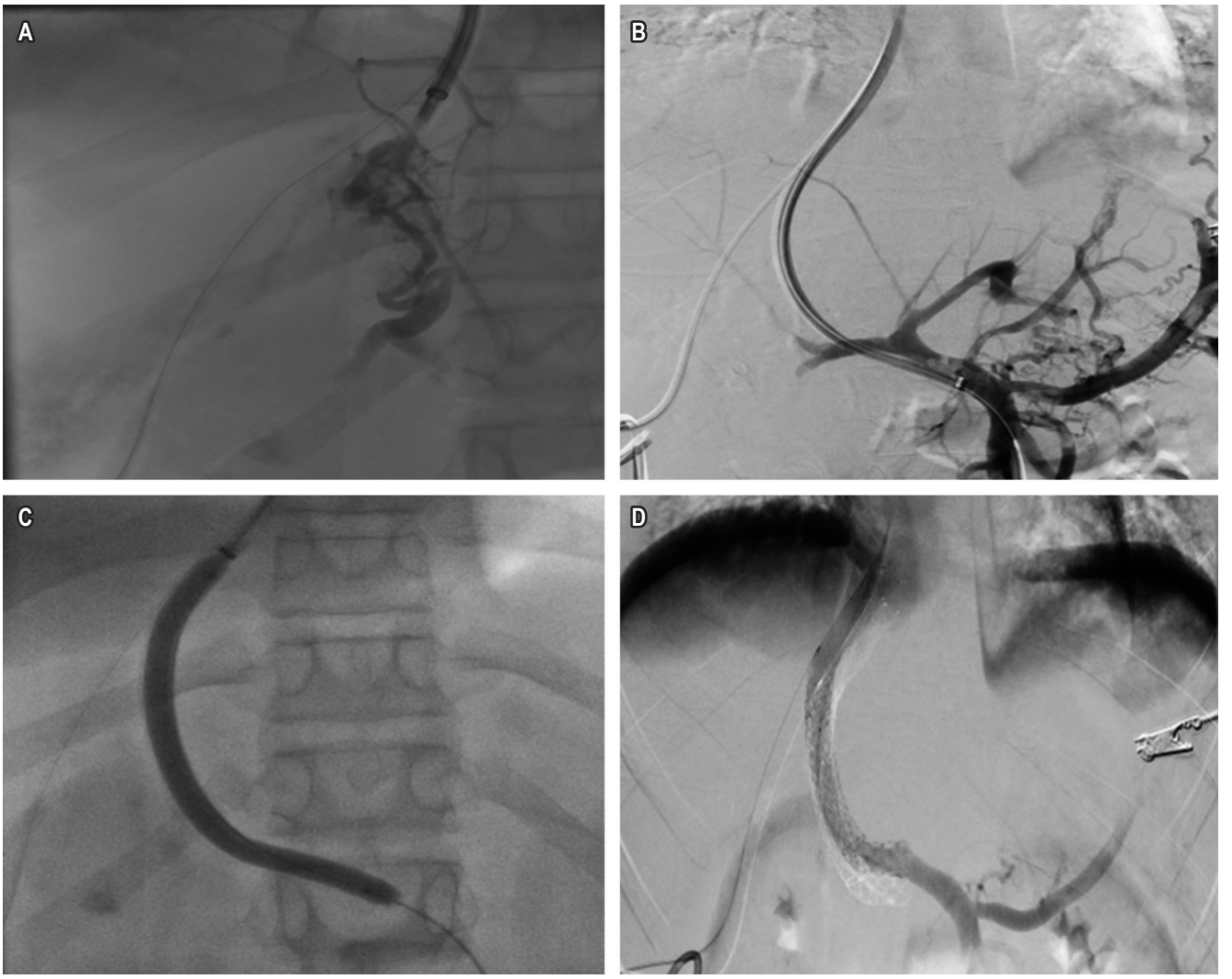


Figura 2. Implante de TIPS. **A.** Obstrucción completa de las venas suprahepáticas con derivación del flujo por colaterales. **B.** Permeabilidad de la vena porta y sus ramas, presencia de várices esofágicas. **C.** Dilatación con balón del trayecto de la TIPS. **D.** TIPS Viatorr de 10 x 70 mm con extensión proximal con stent autoexpansible de 10 x 60 mm, desaparición de várices esofágicas.

dio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso durante el puerperio (10-12); sin embargo, los reportes de síndrome de Budd-Chiari relacionados con el embarazo y el puerperio son muy variables (8). Una revisión sistemática reciente que reunió 120 pacientes con síndrome de Budd-Chiari relacionados con el embarazo encontró una prevalencia de este síndrome de 6,8 % (6). Esto ubica al embarazo como estado hipercoagulable, con una prevalencia similar a otros factores de riesgo conocidos como la mutación del factor V Leiden, el gen de la protrombina G20210A y otras trombofilias. Por lo tanto, cuando se está evaluando la etiología en un caso de Budd-Chiari, se debe considerar al embarazo como un factor de riesgo.

La revisión sistemática descrita reúne pacientes de 20 países, predominantemente de Asia y Europa (6). Aunque el reporte de este caso es importante, la información acerca de la prevalencia real de los factores de riesgo para Budd-Chiari en Colombia requiere un estudio colaborativo de los centros de referencia donde evaluamos a los pacientes con patologías vasculares hepáticas. Existen, incluso, diferencias culturales en cuanto al manejo del puerperio. En la India, por ejemplo, donde hay reportes de prevalencia de Budd-Chiari relacionado con el embarazo tan altos como 13,1 %, esto parece no solo estar relacionado con el estado hipercoagulable puerperal, sino también con períodos de reposo posparto entre 30 y 40 días, con acceso limitado a una buena hidratación (13). Una creencia similar existe todavía en Colombia, sobre todo en áreas rurales.

La forma clínica de presentación más común de Budd-Chiari asociado con el embarazo es aguda y por trombosis de las venas suprahepáticas con obstrucción al tracto de salida (14). Esta fue la presentación del caso que estamos reportando, aunque advertimos que, por dificultades sociales, la paciente consultó de manera tardía.

La mejor comprensión de la enfermedad y el desarrollo de nuevos tratamientos ha permitido modificar la historia natural del paciente con síndrome de Budd-Chiari. El algoritmo de tratamiento paso a paso validado en diferentes cohortes (15, 16) propone, de acuerdo con la situación de cada paciente en particular y los hallazgos en la hemodinamia hepática, ir desde el manejo inicial con anticoagulación, la angioplastia o un *stent* con trombólisis a la colocación de una TIPS o a la realización de un trasplante de hígado en el caso de una falla hepática aguda, insuficiencia hepática crónica o cuando el puntaje de Rotterdam es adverso. En el caso que reportamos, los hallazgos en hemodinamia de una trombosis crónica, con oclusión completa del tracto de salida, indicaron la colocación de una TIPS; y gracias a la disponibilidad de este dispositivo, se logró la descompresión del tracto de salida hepático y la recuperación clínica descrita en la presentación del caso clínico.

Finalmente, con este caso queremos resaltar que se debe considerar al embarazo y al puerperio como estados hipercoagulables y factores de riesgo para eventos vasculares hepáticos en este grupo de población específico.

REFERENCIAS

1. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. Hepatology. 2009 May;49(5):1729-64. doi: 10.1002/hep.22772.
2. Qi X, Han G, Guo X, De Stefano V, Xu K, Lu Z, et al. Review article: the aetiology of primary Budd-Chiari syndrome - differences between the West and China. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Dec;44(11-12):1152-1167. doi: 10.1111/apt.13815.
3. Almdal TP, Sørensen TI. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalization registry data. The Danish Association for the Study of the Liver. Hepatology. 1991 Apr;13(4):650-5. doi: 10.1016/0270-9139(91)92559-Q.
4. Okuda H, Yamagata H, Obata H, Iwata H, Sasaki R, Imai F, et al. Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. J Hepatol. 1995 Jan;22(1):1-9. doi: 10.1016/0168-8278(95)80252-5.
5. Falter HJ. Deep vein thrombosis in pregnancy and the puerperium: a comprehensive review. J Vasc Nurs. 1997 Jun;15(2):58-62. doi: 10.1016/S1062-0303(97)90002-9.
6. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. Obstet Gynecol Surv. 1999 Apr;54(4):265-71.
7. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. J Thromb Haemost. 2010 Jun;8(6):1193-200. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03840.x.
8. Ren W, Li X, Jia J, Xia Y, Hu F, Xu Z. Prevalence of Budd-Chiari Syndrome during Pregnancy or Puerperium: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract. 2015;2015:839875. doi: 10.1155/2015/839875.
9. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. N Engl J Med. 2014 Apr 3;370(14):1307-15. doi: 10.1056/NEJMoa1311485.
10. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. Br J Haematol. 2012 Feb;156(3):366-73. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x.
11. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerpe-

rium. Obstet Gynecol. 2005 Sep;106(3):509-16. doi: 10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0.
12. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med. 2005 Nov 15;143(10):697-706. doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006.
13. Dilawari JB, Bambery P, Chawla Y, Kaur U, Bhusnurmath SR, Malhotra HS, et al. Hepatic outflow obstruction (Budd-Chiari syndrome). Experience with 177 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore). 1994 Jan;73(1):21-36. doi: 10.1097/00005792-199401000-00003.
14. Rautou PE, Plessier A, Bernuau J, Denninger MH, Moucari R, Valla D. Pregnancy: a risk factor for Budd-Chiari syndrome? Gut. 2009 Apr;58(4):606-8. doi: 10.1136/gut.2008.167577.
15. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. Hepatology. 2006 Nov;44(5):1308-16. doi: 10.1002/hep.21354.
16. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell'era A, Mandair D, Rifai K, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. Hepatology. 2013 May;57(5):1962-8. doi: 10.1002/hep.26306.

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.250 Reporte de caso

Uncinariasis: una causa poco común de hemorragia digestiva y anemia severa

Ancylostomiasis: a rare cause of gastrointestinal bleeding and severe anemia

Edwar Jassir Rozo O.,[1] Ledmar Jovanny Vargas R.,[2*] Jessica Paola Jiménez W.,[2] Erika Tatiana Szemmelveisz N.[3]

[1] Especialista en Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional de Chiquinquirá. Boyacá, Colombia.
[2] Médico General. Universidad de Boyacá. Boyacá, Colombia.
[3] Médica interna, Hospital Regional de Chiquinquirá. Departamento de Medicina Interna. Universidad Juan N. Corpas. XII semestre. Boyacá, Colombia.

***Correspondencia:** lejovaro@gmail.com.

Fecha recibido: 10/05/18
Fecha aceptado: 20/08/18

Resumen

La anemia se caracteriza por niveles bajos de hemoglobina. En Colombia, la anemia afecta al 27,7 % de la población. Las poblaciones más afectadas son los niños en edad preescolar, mujeres en edad reproductiva, embarazadas y personas de edad avanzada. **Caso clínico:** paciente de 58 años con cuadro clínico compatible con *cor* anémico, que requirió transfusión sanguínea. Mediante estudios de extensión se consideró una hemorragia digestiva por uncinariasis, por lo cual se dio un manejo antihelmíntico, con lo que tuvo buena evolución clínica y paraclínica. **Discusión:** hay múltiples factores de riesgo asociados con la adquisición de este parásito; se considera que esta entidad es una causa olvidada de hemorragia de vías digestivas y en algunos casos conlleva consecuencias graves como el *cor* anémico. El tratamiento se realiza mediante antihelmínticos, que tienen una efectividad entre el 62 % y el 92 %.

Palabras clave

Uncinariasis, anquilostomiasis, anemia ferropénica, helmintos, parasitosis intestinal.

Abstract

Anemia is characterized by low levels of hemoglobin. In Colombia, anemia affects 27.7% of the population. The most seriously affected populations are preschool children, women of reproductive age, pregnant women and the elderly. **Clinical case:** Upon admission, the 58-year-old patient was found to have a condition compatible with cardiomegaly and redistribution of blood flow and required a blood transfusion. Additional studies suggested that digestive hemorrhaging due to ancylostomiasis could be the cause. Treatment with anthelmintics was begun and had good clinical and paraclinical results. **Discussion:** Acquisition of this parasite, considered to be a forgotten cause of digestive bleeding, is associated with multiple risk factors. In some cases, there are severe consequences such as cardiomegaly and redistribution of blood flow. The effectiveness of treatment with anthelmintics ranges between 62% and 92%.

Keywords

Ancylostomiasis, anemia, iron deficiency, helminths, intestinal parasitosis.

INTRODUCCIÓN

La anemia es una patología caracterizada por niveles bajos de hemoglobina. Esta proteína es el principal componente en las células rojas, se sintetiza en la médula ósea y es una sustancia esencial para el buen funcionamiento del eritrocito (1).

Epidemiológicamente, se calcula que 1,6 billones de personas en el mundo presentan esta patología (2). En Colombia, la anemia afecta al 27,7 % de la población, esto expresado en números absolutos, con una población de 48 700 000, corresponde a aproximadamente 15 millones de personas con algún grado de anemia (3).

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

Las poblaciones más afectadas son los niños en edad preescolar, mujeres en edad reproductiva, embarazadas (1, 3) y personas de edad avanzada (4). Esta entidad tiene múltiples causas entre las que se encuentran la desnutrición, deficiencia de micro- y macronutrientes, deficiencia de hierro, dieta a base de vegetales, hemoglobinopatías (5), infección por malaria, parasitosis intestinal, hemorragia de vías digestivas (6), entre otras.

A continuación, se presenta el caso clínico de un paciente que presentó anemia severa secundaria a hemorragia de vías digestivas por uncinariasis.

CASO CLÍNICO

Hombre de 58 años, agricultor, quien consultó por cuadro clínico de 5 días de evolución consistente en dolor abdominal localizado en el mesogastrio de intensidad moderada-severa que no se irradiaba, asociado con hiporexia, astenia y adinamia; además, refería que una semana antes había presentado trauma en el miembro inferior derecho con posterior dolor y limitación para la marcha.

En el examen físico resultó con los siguientes signos vitales: frecuencia cardíaca (FC): 125 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria (FR): 24 respiraciones por minuto (rpm), tensión arterial (TA): 130/87, temperatura (T°): 36,7, índice de masa corporal (IMC): 18,3 kg/m^2, con palidez generalizada, tirajes intercostales, estertores crepitantes en las bases pulmonares, dolor a la palpación superficial en el mesogastrio con defensa muscular voluntaria, sin signos de irritación peritoneal, eritema, edema y calor en el maléolo interno del miembro inferior derecho.

Se tomaron paraclínicos de ingreso (**Tabla 1**), en los cuales se evidenciaba anemia microcítica hipocrómica con anisocitosis. Ante el cuadro clínico que sugería *cor* anémico y luego de revisar los resultados se decidió realizar la transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos (UGR).

Al siguiente día el paciente manifestaba una mejoría de su cuadro de ingreso, con signos vitales dentro de la normalidad (FC: 90 lpm, FR: 18 rpm, TA: 122/72); además, el hemograma postransfusional mostraba un aumento de los valores séricos de hemoglobina. Ante esto se decidió realizar estudios complementarios para determinar la causa de la anemia (**Tabla 2**).

Se realizó una colonoscopia que resultó normal, la ecografía abdominal total reportaba como único hallazgo una esplenomegalia moderada (160 x 92 mm) y, adicionalmente, la endoscopia de las vías digestivas altas (EVDA) evidenciaba hernia hiatal sin esofagitis y hallazgo de uncinariasis duodenal (**Figura 1**).

Al interrogarse al paciente sobre factores de riesgo mencionaba que extraía agua de un pozo profundo para el consumo, no tenía una adecuada higiene de manos y las con-

Tabla 1. Paraclínicos de ingreso

Prueba diagnóstica	Resultado	Referencia
Leucocitos	10,4 × 109/L	4,5 a 11,0 × 109/L
Neutrófilos	80 %	Hasta 85 %
Eosinófilos	3 %	Hasta 5 %
Hemoglobina	6,0 g/dL	13-16 g/dL
Hematocrito	17,5 %	36 %-52 %
VCM	60 fL	80-100 fL
CHCM	23,3 g/dL	27-32 g/dL
RDW	20,30 %	0 %-16 %
Plaquetas	356 × 109/L	150 a 450 × 109/L
Creatinina	0,93 mg/dL	Hasta 1,2 mg/dL
PT	16 s	9-16 s
PTT	33,4 s	25-35 s

CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; PT: tiempo de protrombina; PTT: tiempo parcial de tromboplastina; RDW: amplitud de distribución eritrocitaria; VCM: volumen corpuscular medio.

Tabla 2. Paraclínicos de control y estudios de extensión

Pruebas diagnósticas	Resultado	Referencia
Hemoglobina	8,4 g/dL	13-16 g/dL
Hematocrito	25 %	36 %-52 %
VCM	62,2 fL	80-100 fL
CHCM	26,4 g/dL	27-32 g/dL
RDW	22,30 %	0 %-16%
Extendido de sangre	Normal	Normal
Ferritina	82 ng/mL	12 a 150 ng/mL
Transferrina	400 mg/dL	170 a 370 mg/dL
Guayaco (sangre oculta en heces)	Positivo	Negativo
Coombs directo	Negativo	Negativo
Recuento de reticulocitos	3,36 %	0,3 %-4,5 %

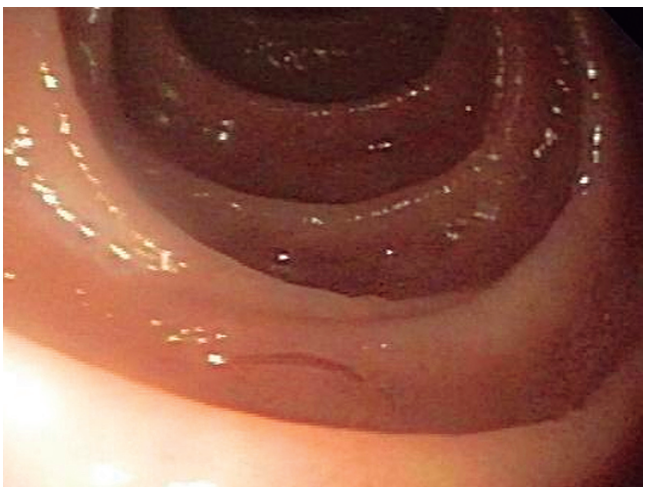


Figura 1. EVDA en la que se evidencia uncinariasis duodenal.

diciones socioeconómicas eran regulares por encontrarse viviendo en zona rural.

Se consideró que el paciente cursaba con anemia ferropénica secundaria a hemorragia de vías digestivas por uncinariasis, por lo cual se decidió dar un manejo ambulatorio con albendazol (400 mg, dos dosis), se inició el suplemento con sulfato ferroso (300 mg cada 12 horas) y conjuntamente se suministró cefalexina (500 mg cada 6 horas) por el proceso infeccioso en el miembro inferior derecho.

El paciente asistió a la cita de control un mes después y refirió mejoría del cuadro clínico. Durante el examen físico presentó condiciones generales adecuadas, con signos vitales dentro de normalidad, sin signos de anemia; adicionalmente, el en hemograma de control se evidenciaron valores normales de hemoglobina.

DISCUSIÓN

La uncinariasis se produce por *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, la cual es típica de áreas tropicales. Aproximadamente, el 31 % de las personas en estas zonas presentan parasitosis intestinal (7). Esta enfermedad tropical tiene una carga económica que oscila entre 7500 y 138 900 millones de pesos por año (8).

Hay distintos factores de riesgo asociados con la adquisición de este parásito, tales como la higiene personal, consumo de aguas contaminadas, vivienda en área rural, permanecer descalzo, personas que se dedican a la agricultura, desnutrición (9) y tipo de sangre A (10). En el caso presentado se hallaron varios de los factores de riesgo mencionados.

El contagio se puede producir de 2 formas: habitualmente por la penetración de las larvas a través de la piel, desde donde migran por el aparato circulatorio a los pulmones y ascienden por el tracto respiratorio hasta llegar a la vía digestiva. Sin embargo, también se pueden adquirir por vía oral, donde no se encuentra un ciclo pulmonar asociado, por lo que afecta exclusivamente el intestino delgado (11). Una vez se encuentra el parásito en el intestino delgado produce pérdidas sanguíneas por la succión o las lesiones ulcerativas intestinales que este produce (6). Dichas pérdidas están comprendidas entre 0,3 a 60 mL al día, por lo que se considera una causa de hemorragia de vías digestivas (12, 13).

El 22 % de los pacientes con uncinariasis pueden presentar anemia; de estos, tan solo el 1,9 % puede presentar anemia severa (<7 mg/dL) (14), razón por la cual se considera el caso infrecuente.

Dentro del cuadro clínico de la uncinariasis se puede encontrar dolor abdominal, hiporexia, astenia, adinamia, desnutrición, dedos en *palillo de tambor* y anemia (15). En la anemia, al disminuir la capacidad de transporte de oxígeno, se activan mecanismos compensatorios como el aumento de 2,3 difosfoglicerato y la sobreproducción de eritropoyetina para conservar la oxigenación tisular y, cuando los niveles descienden por debajo de 10 g/dL se aumenta la actividad simpática, lo que produce un aumento del gasto cardíaco (taquicardia, hipertensión) y disminución de la viscosidad sanguínea (derrames pleurales, que finalmente producen cuadros de dificultad respiratoria). A largo plazo, esto conlleva una remodelación del ventrículo izquierdo y puede desencadenar una insuficiencia cardíaca. Los cambios mencionados se engloban en el concepto de *cor* anémico (16).

La esplenomegalia se puede producir en esta patología y se da como resultado de la hiperplasia de las células del sistema reticuloendotelial (SRE) asociado con el proceso infeccioso o secundario al *cor* anémico que se puede presentar en estos pacientes (17).

Esta entidad se debe sospechar en pacientes procedentes de áreas rurales, sobre todo si presentan síntomas digestivos, eosinofilia (presente en el 30 % a 50 % de los casos) o anemia (18). Esta última se caracteriza por tener microcitosis, hipocromía, anisocitosis y reticulocitos elevados (15), que fueron los hallazgos encontrados en los exámenes realizados a nuestro paciente.

El diagnóstico requiere la sospecha clínica y se realiza mediante la demostración de huevos en un examen de heces; sin embargo, un examen directo en las heces tiene una sensibilidad baja, por lo que se recomienda el análisis de 3 muestras durante 3 días consecutivos. En algunas ocasiones (aunque es muy raro), durante la realización de estudios endoscópicos estándar se puede visualizar el parásito en el intestino delgado (19), tal como se evidenció en el caso mencionado.

El uso de albendazol en dosis de 400 mg/día es efectiva para la desparasitación comunitaria, esta medida reduce la prevalencia de helmintiasis (20); también se puede usar mebendazol 100 mg 2 veces al día por 3 días. Se ha demostrado que el éxito del tratamiento varía entre un 69 % a 92 % según el régimen utilizado (21).

CONCLUSIONES

La uncinariasis es una causa importante de hemorragia de vías digestivas que ha sido olvidada, una quinta parte de los pacientes con esta entidad presenta anemia ferropénica y tan solo el 2 % tiene cuadro clínico severo (*cor* anémico). El diagnóstico se realiza mediante la visualización del parásito, mediante coproscópico o endoscopia, y para el tratamiento se usan antihelmínticos con un alto porcentaje de efectividad para la desparasitación.

Agradecimientos

Al Doctor Luis Manuel Limas L., gastroenterólogo del Hospital Regional de Chiquinquirá, por su colaboración en la toma de la imagen endoscópica y revisión del manuscrito final. Los autores certificamos que la persona mencionada en los agradecimientos tiene conocimiento de dicha mención y está de acuerdo con aparecer en ellos.

Conflictos de interés

Los autores no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Wieringa FT, Dahl M, Chamnan C, Poirot E, Kuong K, Sophonneary P, et al. The High Prevalence of Anemia in Cambodian Children and Women Cannot Be Satisfactorily Explained by Nutritional Deficiencies or Hemoglobin Disorders. Nutrients. 2016;8(6). pii: E348. doi: 10.3390/nu8060348.
2. World Health Organization (WHO). The Global Prevalence of Anemia in 2011. Génova: WHO; 2015.
3. Alfonso L, Arango D, Argoty D, Ramírez L, Rodríguez J. Anemia ferropénica en la población escolar de Colombia. Una revisión de la literatura. Rev Biociencias. 2017;3:1-9.
4. Mugisha JO, Baisley K, Asiki G, Seeley J, Kuper H. Prevalence, Types, Risk Factors and Clinical Correlates of Anaemia in Older People in a Rural Ugandan Population. PLoS ONE. 2013;8(10):78-84. doi: 10.1371/journal.pone.0078394.
5. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2015;387:907-16. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
6. Ghoshal UC, Venkitaramanan A, Verma A, Misra A, Saraswat VA. Hookworm infestation is not an uncommon cause of obscure occult and overt gastrointestinal bleeding in an endemic area: A study using capsule endoscopy. Indian J Gastroenterol. 2015;34(6):463-7. doi: 10.1007/s12664-015-0611-2.
7. Casmo V, Augusto G, Nala R, Sabonete A, Carvalho-Costa FA. The effect of hookworm infection and urinary schistosomiasis on blood hemoglobin concentration of schoolchildren living in northern Mozambique. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2014;56(3):219-24. doi: 10.1590/S0036-46652014000300007.
8. Bartsch SM, Hotez PJ, Asti L, Zapf KM, Bottazzi ME, Diemert DJ, et al. The Global Economic and Health Burden of Human Hookworm Infection. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(9):24-9. doi: 10.1371/journal.pntd.0004922.
9. Alemu M, Kinfe B, Tadesse D, Mulu W, Hailu T, Yizengaw E. Intestinal parasitosis and anaemia among patients in a Health Center, North Ethiopia. BMC Res Notes. 2017;10(1):632. doi: 10.1186/s13104-017-2957-2.
10. Degarege A, Yimam Y, Madhivanan P, Erko B. The relationship between helminth infections and low haemoglobin levels in Ethiopian children with blood type A. J Helminthol. 2017;91(3):278-283. doi: 10.1017/S0022149X16000286.
11. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S, et al. Hookworm infection, current concepts. N Engl J Med. 2014;351:799-807. doi: 10.1056/NEJMra032492.
12. Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T, Fisher DA. Does this patient have a severe upper Gastrointestinal bleed? JAMA. 2012;307:1072-9. doi: 10.1001/jama.2012.253.
13. Liao Z, Gao R, Li F, Xu C, Zhou Y, Wang JS, et al. Fields of applications, diagnostic yields and findings of OMOM capsule endoscopy in 2400 Chinese patients. World J Gastroenterol. 2010;16:2669-76. doi: 10.3748/wjg.v16.i21.2669.
14. Grimes JET, Tadesse G, Gardiner IA, Yard E, Wuletaw Y, Templeton MR, et al. Sanitation, hookworm, anemia, stunting, and wasting in primary school children in southern Ethiopia: Baseline results from a study in 30 schools. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(10):1-18. doi: 10.1371/journal.pntd.0005948.
15. Botero D, Restrepo M. Parasitosis intestinales por helmintos. Parasitosis Humanas. 5.ª edición. Medellín: Corporación de investigaciones biológicas; 2012. p. 121-214.
16. Cho IJ, Mun YC, Kwon KH, Shin GJ. Effect of anemia correction on left ventricular structure and fi lling pressure in anemic patients without overt heart disease. Korean J Intern Med. 2014;29(5):445-53. doi: 10.3904/kjim.2014.29.4.445.
17. Vargas P, Hurtado R, Villalobos JA. Esplenomegalia. Rev Facul Medic UNAM. 2013;56(2):36-45.
18. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. J Blood. 2014;123(5):615-24. doi: 10.1182/blood-2013-06-508325.
19. Levecke B, Behnke JM, Ajjampur SSR, Albonico M, Ame SM, Charlier J, et al. A comparison of the sensitivity and fecal egg counts of the McMaster egg counting and Kato-Katz thick smear methods for soiltransmitted helminths. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5:12-9. doi: 10.1371/journal.pntd.0001201.
20. Echazua A, Juarez M, Vargas PA, Cajal SP, Cimino RO, Heredia V, et al. Albendazole and ivermectin for the control of soil-transmitted helminths in an area with high prevalence of Strongyloides stercoralis and hookworm in northwestern Argentina: A community-based pragmatic study. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(10):1-20. doi: 10.1371/journal.pntd.0006003.
21. Steinmann P, Utzinger J, Du ZW, Jiang JY, Chen JX, Hattendorf J, et al. Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and Taenia spp.: a randomized controlled trial. PLoS One. 2011;6(9):e25003. doi: 10.1371/journal.pone.0025003.

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.251 Reporte de caso

Embolización venosa transcatéter de várices gástricas con *coils*

Transcatheter venous coil embolization of gastric varices

Oscar Rivero Rapalino,[1] Camilo Barragán Leal,[2] Diego Salcedo Miranda,[3*] Laura Quintero Rojas.[3]

[1] Radiólogo Intervencionista, Hospital Universitario Fundación Santa Fe, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
[2] Radiólogo, Hospital Universitario Fundación Santa Fe, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
[3] Residente de Cirugía General, Hospital Universitario Fundación Santa Fe, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** dsalcedo_ub@hotmail.com

Fecha recibido: 11/05/18
Fecha aceptado: 29/06/18

Resumen

Los espirales de embolización (*coils* o *microcoils*) son los agentes más comúnmente usados, con un éxito técnico reportado en aproximadamente el 81-100 % de los casos. Los espirales o *coils* se encuentran disponibles en una amplia variedad de configuraciones y tamaños, lo que permite acomodarse a vasos de distintos calibres; además, por su buena radiopacidad, tienen la ventaja de ser liberados con precisión. Los espirales o *coils* son el análogo de una ligadura arterial quirúrgica, debido a que producen una oclusión mecánica por su posicionamiento en el lumen vascular, lo que disminuye el flujo sanguíneo, y sus fibras sintéticas tienen un efecto trombogénico adicional. **Caso:** presentamos cuatro casos del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de pacientes con várices gástricas tratadas satisfactoriamente con embolización transcatéter con *coils*, los cuales tuvieron un buen resultado técnico; además presentamos una revisión de la literatura.

Palabras clave

Sangrado digestivo, várices gástricas, embolizacion, *coils*.

Abstract

Coils and microcoils, the most commonly used embolization agents, have reported technical success rates ranging from 81% to 100% of cases. The spirals or coils are available in a wide variety of configurations and sizes which fit into vessels of different calibers. They have good radiopacity allowing for accurate release. Coils are the analogue of a surgical arterial ligation, because they produce mechanical occlusion due to their positioning in the vascular lumen. This decreases blood flow while their synthetic fibers have an additional thrombogenic effect. **Case:** We present four cases of coil embolization treatment of gastric varicose veins at our institution. All procedures were successful and had good technical results. We also present a review of the literature.

Keywords

Digestive bleeding, gastric varices, embolization, coils.

INTRODUCCIÓN

La embolización es la terapia endovascular de elección en el tratamiento de la hemorragia aguda del tracto gastrointestinal superior, incluyendo un origen hepatobiliar y del tracto digestivo inferior. Generalmente se requiere una cateterización arterial supraselectiva o una cateterización venosa utilizando un microcatéter con un calibre menor a 3 French (F), el cual es avanzado de forma coaxial a través de un catéter diagnóstico, usualmente de 5 F, hacia aquellos segmentos vasculares distales o más próximos al sitio de sangrado. Esta técnica permite una embolización más selectiva, y evita otros territorios vasculares, lo cual disminuye el riesgo de isquemia intestinal (1, 2).

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

En la hemorragia digestiva alta, la embolización arterial es factible, ya que no conlleva un riesgo isquémico significativo asociado, debido a la amplia red de colaterales que irrigan el tracto gastrointestinal superior. La embolización debe realizarse en el segmento arterial proximal y distal al foco hemorrágico con el objetivo de prevenir un nuevo episodio de sangrado, al evitar la irrigación retrógrada de la arteria involucrada; esto es conocido como *oclusión de la puerta de entrada y de la puerta de salida del sitio de sangrado* (2).

En algunos casos, los episodios de hemorragia digestiva son intermitentes y no se logran identificar durante la arteriografía; sin embargo, teniendo en cuenta la rica irrigación vascular del tracto gastrointestinal superior es posible realizar una embolización empírica o "ciega" de los vasos que suplen el segmento donde probablemente se encuentra la lesión que origina el sangrado. Se ha reportado que este tipo de embolización empírica puede ser realizada hasta en el 46 % de los casos, y se ha demostrado que no hay una diferencia estadísticamente significativa en el resultado clínico de estos pacientes (2-4). Incluso es posible una embolización de ramas de la arteria hepática sin un riesgo isquémico significativo debido a la irrigación dual del hígado (75 % por la vena porta y 25 % por la arteria hepática) (2).

Las várices gástricas también han sido manejadas desde hace 25 años con obliteración retrógrada transvenosa con balón (*balloon-occluded retrograde transvenous obliteration*, BRTO), la cual requiere un agente esclerosante y un balón permanente para poder retener el agente esclerosante en la várice gástrica, y para optimizar la esclerosis de los vasos generando trombosis precoz local e impidiendo que esta se vaya a la circulación sistémica. Se han descrito numerosas variables a esta técnica que no requieren la oclusión con balón para reemplazarlo con dispositivos embólicos, entre los cuales encontramos una amplia variedad de materiales de embolización; sin embargo, no hay una evidencia conclusiva sobre cuál es el mejor agente de embolización en comparación con los otros. En la práctica, su uso depende de la experiencia y preferencia del operador y de la disponibilidad del producto. Los agentes más comúnmente utilizados son los espirales o *coils*, las esponjas de gelatina absorbible (Gelfoam®), las partículas y los agentes embolizantes líquidos (2, 5).

Los espirales de embolización (*coils* o *microcoils*) son los agentes más comúnmente usados, con un éxito técnico reportado en aproximadamente el 81-100 % de los casos. Los espirales o *coils* se encuentran disponibles en una amplia variedad de configuraciones y tamaños, lo que permite acomodarse a vasos de distintos calibres, y por su buena radiopacidad, tienen la ventaja de ser liberados con precisión. Los espirales o *coils* son el análogo de una ligadura arterial quirúrgica, debido a que producen una oclusión mecánica por su posicionamiento en el lumen vascular, lo que disminuye el flujo sanguíneo, y sus fibras sintéticas tienen un efecto trombogénico adicional (1, 5, 6).

Las esponjas de Gelfoam® y las partículas de polivinil alcohol o de otros materiales (gelatina trisacryl) se han utilizado exitosamente; sin embargo, el control de su liberación es difícil y menos precisa en comparación con los *coils*. Otra desventaja de las partículas de embolización es que pueden alcanzar la circulación distal intramural intestinal con un mayor riesgo de isquemia, y pueden comprometer la circulación de un territorio vascular no deseado; por lo tanto, se deben usar las partículas de mayor tamaño, por encima de 500 micras (μ). Las esponjas de Gelfoam® producen una oclusión temporal, con la teórica ventaja de permitir la recanalización de los vasos embolizados entre 2-6 semanas; no obstante, la isquemia intestinal se presenta en las primeras 8-12 horas luego de la interrupción del flujo sanguíneo, por lo tanto no tienen el beneficio adicional de evitar este riesgo (1, 5, 7).

El éxito técnico de la embolización es cercano al 100 %, y puede controlar satisfactoriamente la hemorragia digestiva en el 80-90 % de los pacientes. El sangrado recurrente es infrecuente, excepto en los casos de angiodisplasias, malformaciones arteriovenosas o lesiones inflamatorias, y se ha reportado en aproximadamente el 15 % de los pacientes. Los nuevos episodios de sangrado pueden requerir una nueva arteriografía y embolización, sin aumentar el riego de isquemia intestinal (1, 5, 8, 9).

Las mayores complicaciones relacionadas con la embolización arterial incluyen la isquemia intestinal y la nefropatía inducida por el medio de contraste. Con el desarrollo de la tecnología del microcatéter y con el perfeccionamiento de los materiales de embolización, las complicaciones isquémicas clínicamente relevantes ocurren en menos del 2 % de los pacientes. La mayoría de las complicaciones son insignificantes y no requieren un tratamiento adicional (2, 5).

Adicionalmente, las várices gástricas presentan ciertos aspectos patológicos y hemodinámicos un poco diferentes con respecto a las várices esofágicas. La mayoría de las várices gástricas son secundarias a una hipertensión portal. Otras causas incluyen las várices secundarias a una trombosis de la vena esplénica. La BRTO es otro procedimiento altamente efectivo en el tratamiento mínimamente invasivo de las várices gástricas aisladas, especialmente en aquellos pacientes con pobre reserva hepática que no son candidatos a una TIPS. Esta técnica utiliza un catéter con un balón distal que obstruye el flujo sanguíneo durante la inyección del esclerosante a través de las venas de la comunicación portosistémica (generalmente gastrorenal), y permite el adecuado llenado de las várices con el tiempo suficiente para que la escleroterapia sea efectiva, mientras previene el reflujo de la sustancia esclerosante hacia la circulación sistémica o portal (2); sin embargo, hemos logrado sustituir el

balón por *coils* con unos buenos resultados y un buen control del sangrado. Presentamos así la serie de cuatro casos de control de hemorragia gastrointestinal alta debido a várices gástricas con *shunt* gastrorrenal en nuestra institución, manejada con embolización transcatéter venosa con *coils*, la cual obtuvo un buen resultado técnico y un buen control del sangrado en los cuatro pacientes.

SERIE DE CASOS

Primer caso

Paciente masculino de 74 años con antecedente de hepatocarcinoma metastásico y cirrosis, con invasión tumoral de la vena porta, quien consulta por un cuadro de dos días de deposiciones melénicas. Se realiza una endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) en la que se encuentran várices esofágicas pequeñas sin estigmas de sangrado, una várice de aproximadamente 15 mm con signos rojos a nivel subcardial hacia el fondo gástrico y una zona ulcerada en la superficie sin sangrado activo. Se considera que el paciente tiene sangrado digestivo alto portal hipertensivo secundario a una várice fúndica grande, y no es candidato a manejo endoscópico, por lo cual se solicita una valoración por radiología intervencionista; allí le toman una tomografía de abdomen en la que se hayan várices tortuosas adyacentes a la curvatura menor del estómago (**Figura 1A**). Se realiza una venografía selectiva opacificando las várices tortuosas en una curvatura menor, con algunas venas de drenaje paraespinales, un *shunt* gastrorrenal (**Figura 1B**) y una embolización con *coils* (**Figura 1C**) ocluyendo el flujo en várices. El procedimiento se realizó sin complicaciones, por lo que se dio egreso a los dos días.

Segundo caso

Paciente masculino de 60 años con antecedente de cirugía de Puestow por neoplasia pancreática, quien asiste por melenas y anemia con hemoglobina de 7 g/dL. En la EVDA se observa sangre en la cavidad gástrica y un coagulo grande que no se remueve en la pared posterior de curvatura mayor del cuerpo proximal, de donde se observa sangrado en capa debajo de este; se realiza escleroterapia con solución de adrenalina y se realiza un control de esta. Además, se realiza una EVDA de control en la que se encuentran dos paquetes variciales grandes sin sangrado activo en el fondo del estómago, pero por el tamaño no es posible realizar una ligadura de estos, por lo que se requiere embolización. Se realiza una tomografía de abdomen en la que se encuentran várices tortuosas en curvatura menor del estómago (**Figura 2A**). Se realiza una venografía selectiva opacificando las várices tortuosas en una curvatura menor, un *shunt* gastrorrenal (**Figura 2B**), y una embolización con *coils* (**Figura 2C**) ocluyendo el flujo en las várices. El procedimiento se realizó sin complicaciones, y se dio de alta al día siguiente.

Tercer caso

Paciente femenina de 66 años con antecedente de cirrosis biliar primaria e hipertensión portal, quien consulta por dos episodios de hematemesis. En la EVDA se encontraron 4

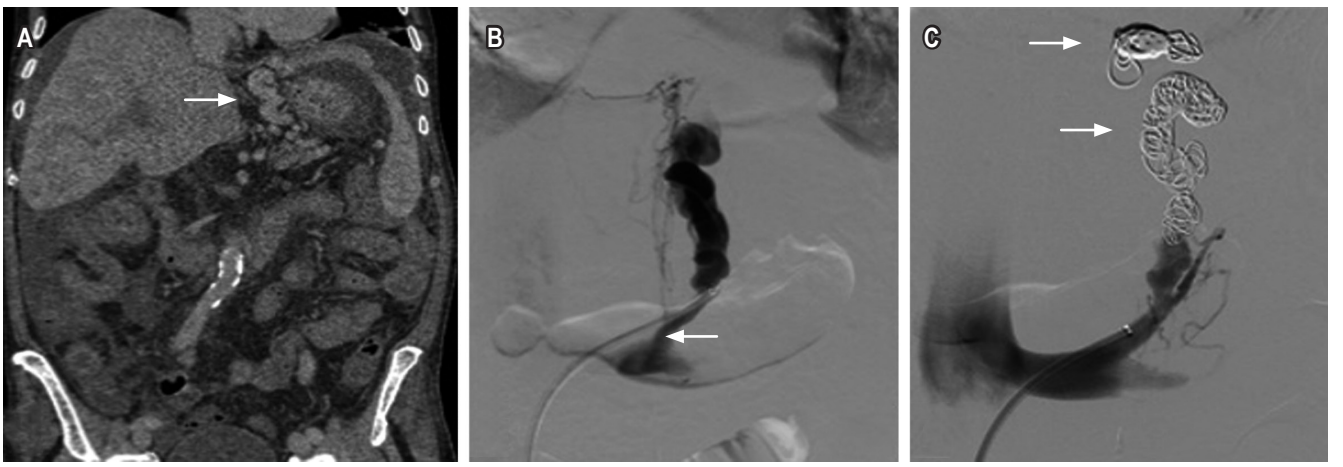


Figura 1. Hombre de 74 años. Cirrosis, várices gástricas con *shunt* gastrorrenal. **A.** Tomografía abdominal contrastada, corte coronal con ventana a tejidos blandos que muestra várices tortuosas adyacentes a la curvatura menor del estómago (flecha). **B.** Venografía selectiva opacificando várices tortuosas en curvatura menor, con algunas venas drenaje paraespinales y *shunt* gastrorrenal (flecha). **C.** Embolización con *coils* (flecha) ocluyendo el flujo en várices.

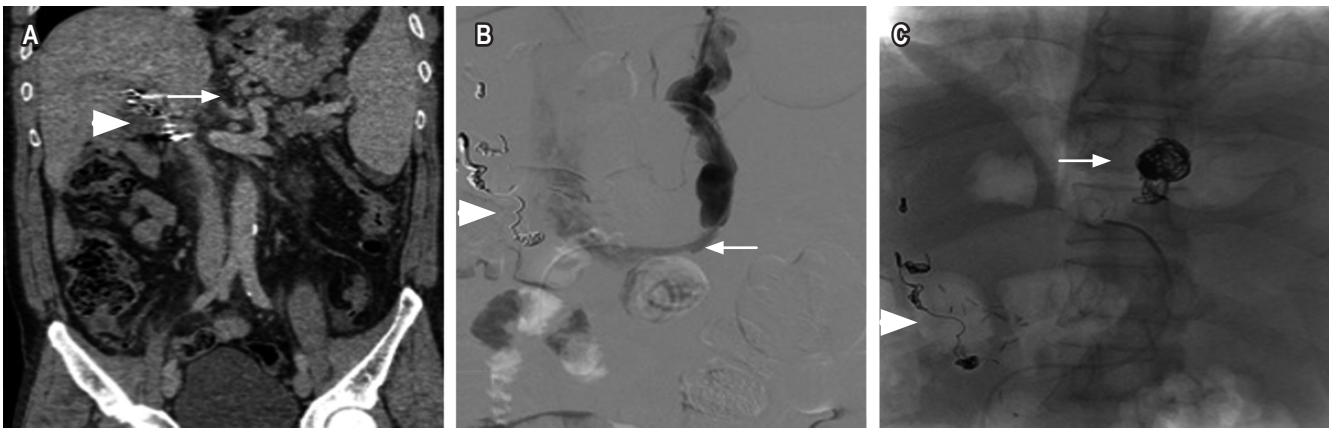


Figura 2. Hombre de 60 años, antecedente de pancreatoduodenectomía, quien desarrolló pseudoaneurisma de arteria hepática, embolizado con *coils* (triángulo **A**, **B** y **C**) con várices gástricas y *shunt* gastrorrenal. **A.** Tomografía abdominal contrastada, corte coronal con ventana a tejidos blandos que muestra várices tortuosas en una curvatura menor del estómago (flecha). **B.** Venografía selectiva opacificando las várices tortuosas en una curvatura menor y *shunt* gastrorrenal (flecha). **C.** Embolización con *coils* (flecha) ocluyendo el flujo en várices.

cordones varicosos dilatados en el tercio distal del esófago, que ocupan el 25 % de la luz esofágica, sin signos rojos, ni estigmas de sangrado agudo reciente o antiguo. En el lago gástrico, se encontraron restos hemáticos antiguos. No se encontró evidencia de sangrado activo, y a nivel subcardial hacia la curvatura mayor se encontró una várice grande sin estigmas de sangrado agudo, reciente o antiguo. Se realiza una resonancia magnética de abdomen en la que se encuentran várices tortuosas adyacentes a la curvatura menor del estómago y *shunt* gastrorrenal (**Figura 3A**); debido a estos hallazgos, se considera que la paciente tiene un riesgo alto de resangrado, por lo que se considera que requiere embolización. Se realiza una venografía selectiva opacificando la várice tortuosa en una curvatura menor, *shunt* gastrorrenal (**Figura 3B**) y embolización con *coils* (**Figura 3C**) ocluyendo el flujo en várices. Este procedimiento fue realizado sin complicaciones y se dio alta temprana a la paciente.

Cuarto caso

Paciente femenina de 69 años con antecedente de cirrosis hepática de origen alcohólico, con puntaje Child Pugh C,

Figura 3. Mujer de 66 años con cirrosis hepática. **A.** Resonancia magnética abdominal contrastada, corte coronal T1 con saturación grasa, várices tortuosas adyacentes a la curvatura menor del estómago y *shunt* gastrorrenal (flecha). **B.** Venografía selectiva opacificando várice tortuosa en una curvatura menor y *shunt* gastrorrenal (flecha). **C.** Embolización con *coils* (flecha) ocluyendo el flujo en várices.

quien consulta por un sangrado digestivo alto de difícil manejo endoscópico de origen variceal esofágico y gástrico. El paciente ameritó protección de la vía aérea debido al riesgo de broncoaspiración, múltiples transfusiones y soporte vasopresor. Se considera la realización de una embolización por vía transparietohepática. En la tomografía de abdomen contrastada se observan várices tortuosas adyacentes a la curvatura menor del estómago (**Figura 4A**). Se realiza una venografía selectiva de acceso retrógrado portal opacificando várices tortuosas en la curvatura menor gástrica (**Figura 4B**) y una embolización con *coils* y Gelfoam® (**Figura 4C**) ocluyendo el flujo en várices. El procedimiento se realizó sin complicaciones y se pudo controlar el sangrado de la paciente.

DISCUSIÓN

El sangrado digestivo superior secundario a várices gastroesofágicas es una complicación mayor en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, con una incidencia reportada entre el 4-14 %, que cada vez se presenta con mayor frecuencia debido al incremento de la patología hepática, la cual produce, a su vez, el aumento de la tensión en la vena porta, donde la cirrosis es la causa más frecuente (10, 11). En el grupo de pacientes con cirrosis que se presentan con un sangrado digestivo superior, las várices son la causa de aproximadamente el 59 % de los casos, seguidas por las úlceras pépticas en el 16 % de los casos (12, 13).

El sistema de várices gástricas se define como el *shunt* gastrorrenal, las várices gástricas (submucosa y extragástrica) y los conductos venosos aferentes dominantes portales. Entre el 60-80 % de las várices gástricas se asocian a una comunicación portosistémica espontánea en el lado izquierdo, incluyendo, principalmente, una derivación gastrorrenal o gastroesplénica (14); estos se han relacionado con una mayor mortalidad, y su tratamiento endoscópico es menos efectivo (12, 14), por ello la terapia con embolización y el control angiográfico de la hemorragia gastrointestinal por várices gástricas es la indicación de manejo. Este subgrupo de pacientes requiere una intervención angiográfica que permita localizar el origen del sangrado y su tratamiento por vía endovascular (2, 5, 15, 16). Por esta razón, se realizó una embolización transcatéter venosa con *coils* de los 4 pacientes.

La técnica actual de embolización con *coils* en el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal aguda controla con éxito el sangrado en aproximadamente el 80-90 % de los pacientes (8, 9), ya que para el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal aguda es una técnica segura basada en la fisiología de que las fibras del *coil* provocan una trombosis del vaso, mientras que la propia *coil* funciona como una andamio para el trombo, con eventos adversos importantes que ocurren en menos del 2 % de los pacientes (2). Sin embargo, una desventaja de este mecanismo es que imposibilita el acceso endosvascular futuro a la lesión específica, pero las tasas de nuevas hemorragias después de la embolización con *coil* están entre 0-40 % (6). Una parte de los pacientes embolizados, de manera muy selectiva, desarrollarán cambios isquémicos menores, asintomáticos y autolimitados, como úlceras pequeñas. Además, es poco probable que una embolización con *coil* muy selectiva produzca un retraso en el infarto, ya que esta complicación ocurre típicamente casi de inmediato (es decir, dentro de las primeras 48 horas) después del procedimiento de

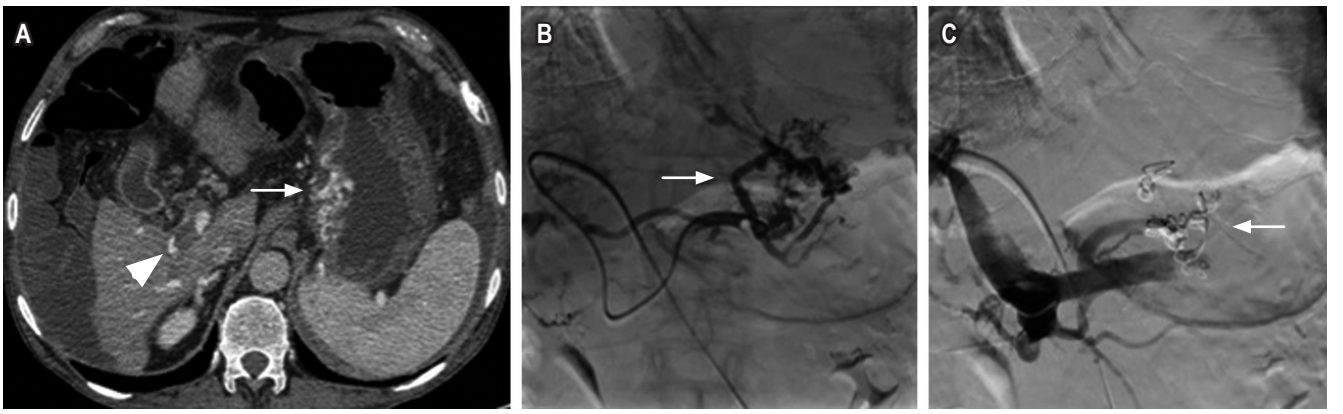


Figura 4. Mujer de 66 años con cirrosis hepática no candidata para TIPS por trombosis de la porta (triángulo **A**). **A.** Tomografía abdominal contrastada, corte axial con ventana a tejidos blandos, várices tortuosas adyacentes a la curvatura menor del estómago (flecha). **B.** Venografía selectiva de acceso retrógrado portal opacificando várices tortuosas en la curvatura menor gástrica (flecha). **C.** Embolización con *coils* (flecha) ocluyendo el flujo en várices.

embolización. La embolización no objetiva con *coils* es poco frecuente, ya que las *coils* se introducen solo después de que se haya ingresado con éxito un microcatéter en el vaso diana. Por esta razón, uno debe elegir con cuidado el tamaño adecuado de los *coils*, ya que un *coil* que está sobredimensionado con respecto al vaso objetivo puede desplazar al microcatéter de su posición supraselectiva. Esto podría llevar al despliegue del *coil* en una ubicación no objetiva. Del mismo modo, los *coils* de tamaño insuficiente pueden no ocluir adecuadamente el vaso objetivo o pueden alojarse distalmente a la lesión que se va a tratar, disminuyendo las tasas de éxito del procedimiento (5). Aunque algunos autores como Ford y colaboradores prefieren sobredimensionar los *coils* por al menos 15-20 % en el sistema venoso para minimizar la probabilidad de migración debido al gran calibre de la vena gástrica izquierda y las várices gástricas combinado con el alto flujo a través de la derivación esplenorrenal (17). En nuestros casos no se presentaron complicaciones mayores ni menores durante ni después a la embolización venosa transcatéter con *coils*, y no se presentaron migraciones posteriores de los *coils*.

La BRTO es un procedimiento altamente efectivo en el tratamiento mínimamente invasivo de las várices gástricas aisladas, especialmente en aquellos pacientes con pobre reserva hepática que no son candidatos a TIPS, como algunos de nuestros pacientes. Esta técnica utiliza un catéter con un balón distal que obstruye el flujo sanguíneo durante la inyección del esclerosante a través de las venas de la comunicación portosistémica (generalmente gastrorenal), y permite el llenado adecuado de las várices con el tiempo suficiente para que la escleroterapia sea efectiva, mientras previene el reflujo de la sustancia esclerosante hacia la circulación sistémica o portal (2); sin embargo, consideramos, como en algunas revisiones de la literatura, que la embolizacion transcatéter venosa con *coils* ha tendido a reemplazar a la BRTO, debido a que es un procedimiento con una carga logística que puede desgastar al equipo de radiología intervencionista, aumentar el gasto de los recursos hospitalarios; además, sustituir el balón por *coils* es técnicamente factible (18), por ello, nuestra técnica utilizada es la embolización venosa transcatéter con *coils*, con la cual, hasta el momento, hemos obtenido buenos resultados.

CONCLUSIÓN

La embolización venosa transcatéter con *coils* es una alternativa efectiva y segura a la cirugía de emergencia en pacientes con patología hepatobiliar, en quienes un procedimiento quirúrgico podría aumentar la morbimortalidad considerablemente. Los avances técnicos y la disponibilidad cada vez mayor de angiografía diagnóstica y de embolización transcatéter han fortalecido esta opción de tratamiento del sangrado de origen variceal gástrico, refractaria a la terapia médica y endoscópica.

Aprobación ética

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de este documento.

Fuente de financiación

Este artículo no contó ni requirió apoyo financiero alguno.

REFERENCIAS

1. Navuluri R, Kang L, Patel J, Van Ha T. Acute lower gastrointestinal bleeding. Semin Intervent Radiol. 2012 Sep;29(3):178-86. doi: 10.1055/s-0032-1326926.
2. Navuluri R, Patel J, Kang L. Role of interventional radiology in the emergent management of acute upper gastrointestinal bleeding. Semin Intervent Radiol. 2012 Sep;29(3):169-77. doi: 10.1055/s-0032-1326925.
3. Aina R, Oliva VL, Therasse E, Perreault P, Bui BT, Dufresne MP, et al. Arterial embolotherapy for upper gastrointestinal hemorrhage: outcome assessment. J Vasc Interv Radiol. 2001 Feb;12(2):195-200. doi: 10.1016/S1051-0443(07)61825-9.
4. Padia SA, Geisinger MA, Newman JS, Pierce G, Obuchowski NA, Sands MJ. Effectiveness of coil embolization in angiographically detectable versus non-detectable sources of upper gastrointestinal hemorrhage. J Vasc Interv Radiol. 2009 Apr;20(4):461-6. doi: 10.1016/j.jvir.2009.01.006.
5. Walker TG, Salazar GM, Waltman AC. Angiographic evaluation and management of acute gastrointestinal hemorrhage. World J Gastroenterol. 2012 Mar 21;18(11):1191-201. doi: 10.3748/wjg.v18.i11.1191.
6. d'Othée BJ, Surapaneni P, Rabkin D, Nasser I, Clouse M. Microcoil embolization for acute lower gastrointestinal bleeding. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006 Jan-Feb;29(1):49-58. doi: 10.1007/s00270-004-0301-4.
7. Abdel-Aal AK, Bag AK, Saddekni S, Hamed MF, Ahmed FY. Endovascular management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 Jul;25(7):755-63. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835fb9a9.
8. Patel TH, Cordts PR, Abcarian P, Sawyer MA. Will transcatheter embolotherapy replace surgery in the treatment of gastrointestinal bleeding? (2)(2). Curr Surg. 2001 May;58(3):323-327. doi: 10.1016/S0149-7944(01)00417-2.
9. Schenker MP, Duszak R Jr, Soulen MC, Smith KP, Baum RA, Cope C, et al. Upper gastrointestinal hemorrhage and transcatheter embolotherapy: clinical and technical factors impacting success and survival. J Vasc Interv Radiol. 2001 Nov;12(11):1263-71. doi: 10.1016/S1051-0443(07)61549-8.
10. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric vari-

ces: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatology. 1992 Dec;16(6):1343-9. doi: 10.1002/hep.1840160607.
11. Castillo O, Palacios F, Yoza M, Contardo C, Soriano CC. Uso de Cianoacrilato en la Terapia Endoscópica de várices Gástricas: Experiencia en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del 2006 al 2010. Rev Gastroenterol Perú. 2011;31(3):208-215.
12. Gibson JA, Odze RD. Pathology of diseases that cause upper gastrointestinal tract bleeding. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2011 Oct;21(4):583-96. doi: 10.1016/j.giec.2011.07.006.
13. Sostres C, Lanas A. Epidemiology and demographics of upper gastrointestinal bleeding: prevalence, incidence, and mortality. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2011 Oct;21(4):567-81. doi: 10.1016/j.giec.2011.07.004.
14. Saad WE. Endovascular management of gastric varices. Clin Liver Dis. 2014 Nov;18(4):829-51. doi: 10.1016/j.cld.2014.07.005.
15. Wee E. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. J Postgrad Med. 2011 Apr-Jun;57(2):161-7. doi: 10.4103/0022-3859.81868.
16. Edelman DA, Sugawa C. Lower gastrointestinal bleeding: a review. Surg Endosc. 2007 Apr;21(4):514-20. doi: 10.1007/s00464-006-9191-7.
17. Ford JM, Shah H, Stecker MS, Namyslowski J. Embolization of large gastric varices using vena cava filter and coils. Cardiovasc Intervent Radiol. 2004 Jul-Aug;27(4):366-9. doi: 10.1007/s00270-004-0071-z.
18. Saad WE, Nicholson DB. Optimizing logistics for balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) of gastric varices by doing away with the indwelling balloon: concept and techniques. Tech Vasc Interv Radiol. 2013 Jun;16(2):152-7. doi: 10.1053/j.tvir.2013.02.006.

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.271

Heterotopia de mucosa gástrica en el intestino delgado, hallazgo en videocápsula endoscópica. Reporte de caso

An endoscopic videocapsule finding of heterotopia of the gastric mucosa of the small intestine

Santiago Castaño Quintero,[1*] Natalia Calvache,[2] Mauricio Sepúlveda,[3] Catalina Maldonado,[3] Pedro Tomás Argüello,[4] Juliana Escobar,[5] Carlos Arturo Rojas.[3]

[1] Residente de medicina interna Universidad CES, Fundación valle del Lili. Cali, Colombia.
[2] Médico, Servicio de gastroenterología y endoscopia, Fundación valle del Lili. Cali, Colombia.
[3] Gastroenterólogo, Servicio de gastroenterología y endoscopia, Fundación valle del Lili. Cali, Colombia.
[4] Cirujano gastrointestinal, Servicio de gastroenterología y endoscopia, Fundación valle del Lili. Cali, Colombia.
[5] Patólogo, Servicio de patología, Fundación valle del Lili. Cali, Colombia.

***Correspondencia:** santiagocasta1989@gmail.com.

Fecha recibido: 05/06/18
Fecha aceptado: 13/08/18

Resumen

Introducción: la heterotopia de mucosa gástrica se refiere a la localización ectópica de mucosa gástrica en cualquier parte del tracto gastrointestinal. Es una causa poco frecuente de úlceras gastrointestinales y sangrado digestivo oculto. La videocápsula endoscópica se ha convertido en una herramienta fundamental para el estudio del intestino delgado. **Métodos:** estudio descriptivo de reporte de caso. La información de la historia clínica, reporte de patología y estudios endoscópicos, se extrajo de las bases de datos de la Fundación Valle del Lili. **Resultados:** paciente masculino de 71 años, en quien se realizó videocápsula endoscópica por un sangrado digestivo oculto y se encontraron segmentos de estenosis y úlceras en el yeyuno. La histopatología reveló la presencia de mucosa gástrica heterotópica. **Conclusión:** la heterotopia de mucosa gástrica debe considerarse como una causa posible de sangrado del intestino delgado.

Palabras clave

Heterotopia gástrica, sangrado digestivo oculto, videocápsula endoscópica.

Abstract

Introduction: Heterotopia of the gastric mucosa refers to an ectopic location of gastric mucosa in any part of the gastrointestinal tract. It is a rare cause of gastrointestinal ulcers and occult digestive bleeding. Endoscopic videocapsules have become fundamental tools for study of the small intestine. **Methods:** This is a descriptive case study based on information from the medical history, pathology report and endoscopic studies extracted from the databases of the Fundación Valle del Lili in Cali, Colombia. **Results:** An endoscopic videocapsule was used to examine a 71-year-old male patient who suffered from occult digestive bleeding. Segments of stenosis and ulcers were found in the jejunum and histopathology revealed heterotopic gastric mucosa. **Conclusion:** Heterotopy of the gastric mucosa should be thought of as a possible cause of bleeding in the small intestine.

Keywords

Gastric heterotopy, occult digestive bleeding, endoscopic videocapsule.

INTRODUCCIÓN

La presencia de úlceras en el intestino delgado es una condición poco común. La llegada de técnicas endoscópicas como la videocápsula y la enteroscopia han permitido identificar con mayor frecuencia este tipo de lesiones. Las úlceras intestinales se pueden manifestar clínicamente con anemia, episodios de dolor abdominal, hemorragia, obstrucción o perforación (1). La heterotopia de mucosa gástrica se refiere a la presencia de mucosa gástrica en una localización anormal; pocas veces se encuentra por debajo del ligamento de Treitz, lo que puede causar úlceras intes-

 © 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

tinales. Es difícil diferenciar la heterotopia de la metaplasia gástrica, la cual se asocia con enfermedad de Crohn (2).

Se presenta el caso de un paciente masculino en cuya videocápsula por estudio de sangrado digestivo se documentó la presencia de múltiples úlceras en el intestino delgado que condicionaban a estenosis en varios segmentos. El estudio histológico reveló la presencia de glándulas pilóricas con epitelio foveolar gástrico.

CASO CLÍNICO

Es un paciente masculino de 71 años, con antecedente de hipertensión arterial y enfermedad diverticular. Asistió a la unidad de endoscopia de la Fundación Valle del Lili para la realización de videocápsula de manera ambulatoria. Presentaba un cuadro clínico de 2 años de evolución de dolor abdominal, cólico y sensación de masa en la fosa ilíaca derecha, asociado con distensión abdominal y episodios de constipación que se alternaban con deposiciones diarreicas acuosas ocasionales. En los estudios paraclínicos se había documentado sangre oculta en heces positiva y anemia ferropénica refractaria al uso de sulfato ferroso. Negaba el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a los cuales mencionaba ser alérgico. Traía reportes de endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) y colonoscopia total extrainstitucionales que eran normales. Se consideró que se trataba de un sangrado digestivo cuyo origen probable era el intestino delgado.

Se inició el estudio con videocápsula, previa preparación y consentimiento informado. En el yeyuno proximal se observaron erosiones y pequeñas úlceras aisladas; a nivel del yeyuno medio habían erosiones, úlceras profundas de aspecto crónico con fibrina y retracciones de pliegues con mucosa edematizada alrededor, lo cual condicionaba a segmentos de estenosis parciales. La cápsula fue retenida por una lesión estenótica ulcerada en el yeyuno distal (**Figura 1**).

Una semana después del estudio, consultó por un cuadro de obstrucción intestinal, por lo que se realizó una fluoroscopia en la que se documentó la persistencia de la cápsula en el cuadrante inferior izquierdo del intestino delgado. Se llevó a laparoscopia exploratoria, en la que se reportó una brida del epiplón a nivel del íleon distal que generaba una obstrucción parcial del intestino delgado. Distal a la obstrucción, había dilatación del asa con serosa engrosada y congestiva. La cápsula estaba retenida en el segmento estenótico, lo cual requirió una resección de 6,5 cm de intestino (**Figura 2**).

La pieza quirúrgica se llevó a estudio anatomopatológico, en el que se reportaron a nivel macroscópico dos lesiones ulceradas (1,5 cm x 1 cm y 1 cm x 1 cm). El examen microscópico mostró el intestino delgado con áreas de ulceración de la mucosa donde había tejido de granulación y depósitos de fibrina. Se encontraron focos en los que se observaba epitelio gástrico foveolar y, a nivel de la región de la mucosa-submucosa, unas glándulas pilóricas sin atipia citológica. Se observó un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con formación de nódulos linfoides hiperplásicos. Los márgenes quirúrgicos se apreciaron con adecuada viabilidad. Se realizó histoquímica de PAS (*periodic acid-Schiff*) e inmunohistoquímica con el marcador MUC-5AC para mucinas, y se interpretó como la presencia de mucinas neutras en la mucosa gástrica representada por el epitelio foveolar y las glándulas pilóricas (**Figura 3**).

Se realizó un control postoperatorio por consulta externa, en el que se inició el manejo con omeprazol. En citas posteriores, se documentó mejoría de los síntomas gastrointestinales y resolución del cuadro anémico. Se realizaron estudios complementarios con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti-*sacharomyces* y factor reumatoideo negativos; velocidad de eritrosedimentación y proteína C-reactiva (PCR) cualitativa positivos. Se decidió continuar el seguimiento clínico y con exámenes de laboratorio trimestrales.

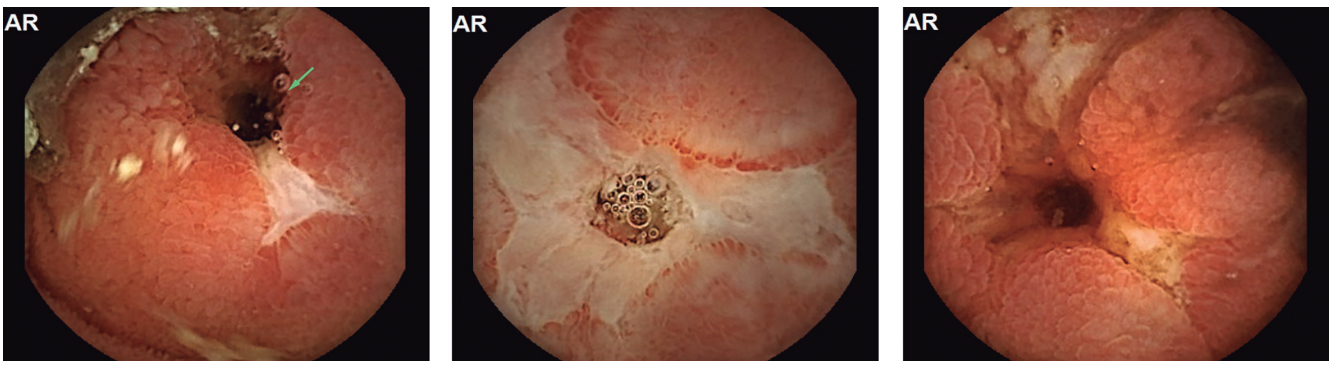


Figura 1. Videocápsula endoscópica. Estenosis ulcerada concéntrica, rodeada de mucosa edematizada.

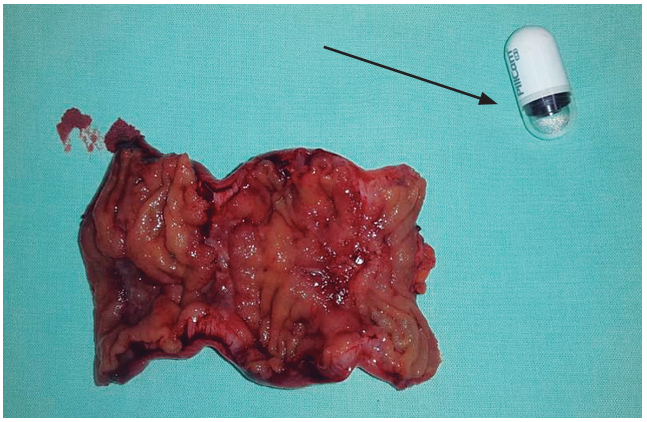


Figura 2. Pieza quirúrgica. Segmento estenótico de 6,5 cm de intestino delgado (íleon). Videocápsula endoscópica (flecha).

DISCUSIÓN

El desarrollo y uso de la videocápsula endoscópica ha posibilitado el diagnóstico de diferentes lesiones en el intestino delgado que previamente eran difíciles de identificar (3). Este estudio se ha convertido en una herramienta primordial en la valoración de lesiones hemorrágicas, úlceras y tumores en este órgano (4). Actualmente es considerado un estudio de primera línea en el enfoque del antes llamado *sangrado digestivo oscuro*, término que cambió a *posible sangrado del intestino delgado* y que ocurre en el 5 %-10 % de los pacientes que consultan por sangrado gastrointestinal (5-7).

En un estudio realizado por Pandey y colaboradores sobre los pacientes sometidos a videocápsula endoscópica, se demostró que las causas más frecuentes de sangrado con

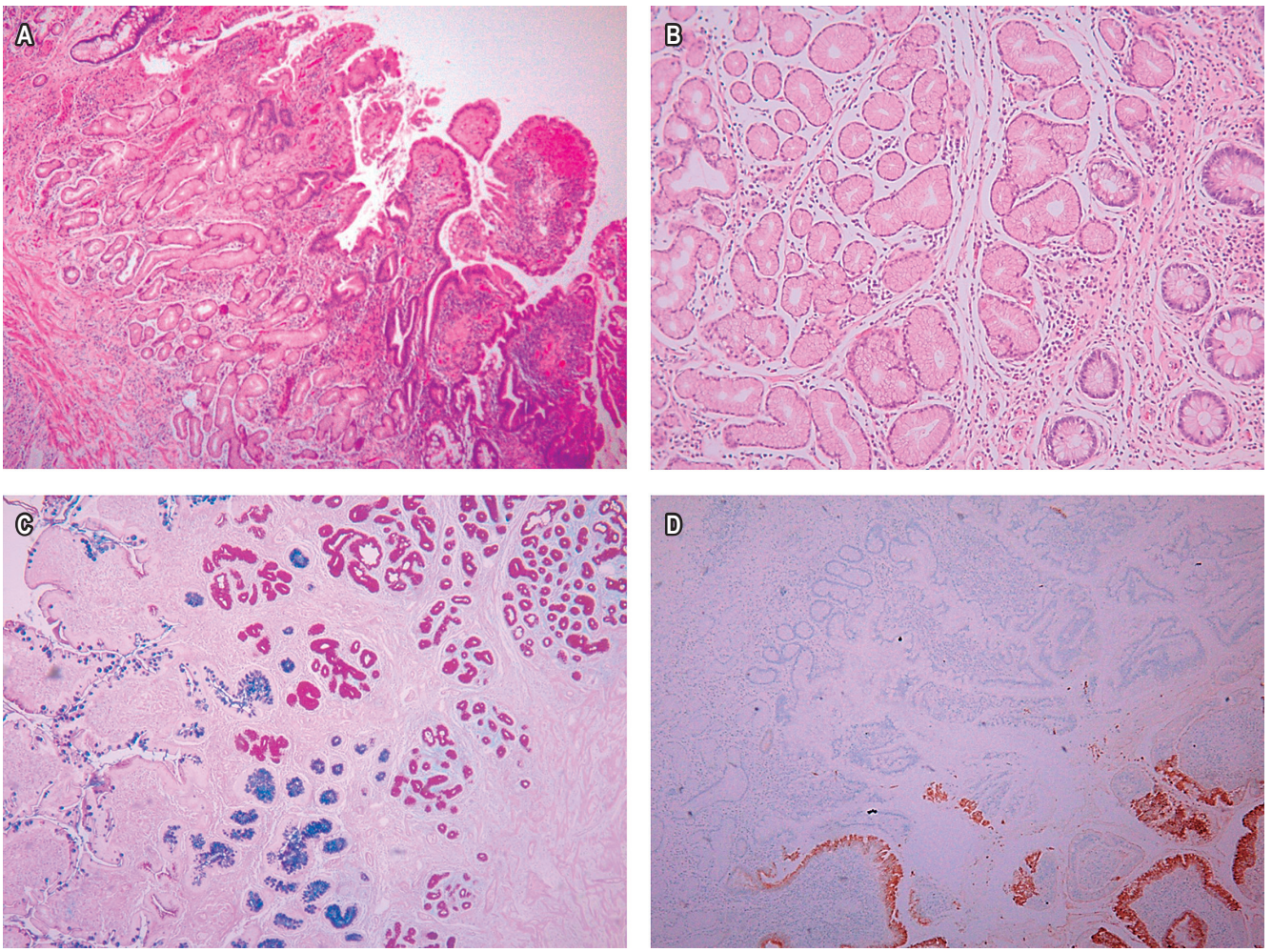


Figura 3. Estudio histopatológico. **A.** Se observan zonas revestidas por el epitelio gástrico foveolar (H-E x 10). **B.** Glándulas pilóricas en la mucosa y submucosa (H-E x 40). **C** y **D.** Tinción con PAS y estudio inmunohistoquímico con MUC-5AC que muestran la presencia de mucinas neutras de la mucosa gástrica representadas por el epitelio foveolar y las glándulas pilóricas.

origen en el intestino delgado fueron la angiodisplasia, la cual se presentó hasta en un 23,5%, seguido de enfermedad de Crohn en el 14,7% y la enteropatía AINE en el 11,76 %. Las úlceras en el intestino delgado como causa de sangrado son infrecuentes, se han reportado hasta en un 5,8 % (8). Estas úlceras son, por lo general, secundarias a enfermedad de Crohn o enteropatía por AINE, y con menor frecuencia se asocian con entidades como la enfermedad celíaca, enfermedad de Behçet, yeyunoileítis no especificada, vasculitis, tumores estromales gastrointestinales, adenocarcinoma intestinal, linfoma, mieloma múltiple, divertículo de Meckel, infecciones y heterotopia gástrica (9).

La heterotopia de la mucosa gástrica se refiere a la localización ectópica de mucosa gástrica en cualquier parte del tracto gastrointestinal. El esófago es el sitio en el que con mayor frecuencia se identifican este tipo de lesiones, seguido por el duodeno (10-12). Con excepción de la heterotopia gástrica ubicada en un divertículo de Meckel, encontrarla por debajo del ligamento de Treitz es extremadamente raro. Se han reportado pocos casos en la literatura médica de heterotopia gástrica en el yeyuno, íleon, colon y recto (13, 14). En la mayoría de los reportes que involucran el intestino delgado, los pacientes suelen presentarse asintomáticos y los hallazgos se identifican por medio de estudios histopatológicos de muestras obtenidas vía quirúrgica. Sin embargo, se han descrito síntomas asociados como anemia, sangrado gastrointestinal (15, 16), intususcepción (17), ulceración, perforación y obstrucción intestinal; además, hay casos de trasformación a malignidad (14, 18-20). En nuestro paciente, los síntomas fueron dolor abdominal y anemia con un posterior cuadro de obstrucción intestinal luego de la retención de la videocápsula endoscópica. Los hallazgos de afección multifocal del intestino delgado por presencia de varias úlceras que conducían a diferentes segmentos de estenosis es una situación muy poco común. Existen solo dos casos similares reportados en la literatura, uno en una paciente de 42 años con episodios de dolor abdominal recurrente y el segundo en un paciente de 24 años con un cuadro de dolor abdominal y perforación intestinal (2, 21). Además, solo en un caso las lesiones se identificaron por medio de videocápsula endoscópica (14).

En relación con los hallazgos histológicos, se han caracterizado dos tipos de heterotopia gástrica. El primero, en el que se evidencia tanto glándulas gástricas como epitelio foveolar gástrico; situación presente en nuestro paciente. Y el segundo, en el que solo se encuentra epitelio foveolar gástrico. Se cree que el primero tiene su origen en una anormalidad congénita del tracto gastrointestinal, mientras que el segundo podría ser adquirido por medio de un proceso metaplásico, cuyo mecanismo continúa siendo desconocido (11, 15, 22). Existe la posibilidad de que este tipo de lesiones histológicas estén relacionadas con enfermedad de Crohn; se han identificado focos de metaplasia pilórica en pacientes con úlceras en el íleon y esta enfermedad (23). Koukoulis y colaboradores evaluaron 45 biopsias del íleon terminal de diferentes pacientes e identificaron metaplasia de glándulas pilóricas en 10 (22,2 %) especímenes. Estos hallazgos se observaron en pacientes con ileítis terminal y se localizaron por debajo de criptas de regeneración, cerca al tejido de granulación y ulceración; en ninguna de las piezas se observaron granulomas. El significado de este tipo de lesiones no es del todo claro y se ha considerado un hallazgo inespecífico (24). Agarwal y colaboradores, en un estudio retrospectivo, identificaron que el hallazgo de metaplasia pilórica de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en quienes se realizó anastomosis ileoanal con bolsa ileal favorecía el diagnóstico de enfermedad de Crohn sobre colitis ulcerativa; además, se asoció con complicaciones postoperatorias como la pouchitis crónica (25). A pesar de que en el caso de nuestro paciente no existe evidencia suficiente que sugiera la presencia de enfermedad de Crohn, esta posibilidad no puede descartarse por completo, lo que hace que el seguimiento clínico, paraclínico e imagenológico sean necesario.

CONCLUSIÓN

La videocápsula endoscópica ha hecho posible la obtención de imágenes del intestino delgado, antes no identificadas. La heterotopia de mucosa gástrica es una condición que tradicionalmente se ha considerado congénita y que muy rara vez compromete el tracto gastrointestinal por debajo del ligamento de Treitz. Es muy poco frecuente que presente una afección multifocal en el intestino delgado, como en el caso de este paciente. Distinguir la heterotopia gástrica de la metaplasia pilórica es difícil y aún sigue siendo un punto de discusión. Esta situación obliga a que los pacientes diagnosticados con esta afección requieran un seguimiento clínico, paraclínico e imagenológico estricto.

REFERENCIAS

1. Fisher L, Scheiman JM. Intestinal Ulcerations. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (editores). Sleisenger and Fordran's gastrointestinal and liver disease. 10.ª edición. Filadelfia: Saunders; 2016. p. 2102-11.
2. Vani M, Nambiar A, Geetha K, Kundil B. Jejunal Gastric Heterotopia causing Multiple Strictures and Perforation Peritonitis- A Case Report with Review of Literature. J Clin Diagn Res. 2017;11(3):ED11-ED12. https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25585.9590.
3. Micic D, Semrad CE. Small Bowel Endoscopy. Curr Treat Options Gastroenterol. 2016;14(2):220-35. https://doi.org/10.1007/s11938-016-0095-x.

4. Ching HL, McAlindon ME, Sidhu R. An update on small bowel endoscopy. Curr Opin Gastroenterol. 2017;33(3):181-8. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000346.
5. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1265-87. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.246.
6. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2015;47(4):352-76. https://doi.org/10.1055/s-0034-1391855.
7. Gerson LB. Small Bowel Bleeding: Updated Algorithm and Outcomes. Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 2017;27(1):171-80. https://doi.org/10.1016/j.giec.2016.08.010.
8. Pandey V, Ingle M, Pandav N, Parikh P, Patel J, Phadke A, et al. The role of capsule endoscopy in etiological diagnosis and management of obscure gastrointestinal bleeding. Intest Res. 2016;14(1):69-74. https://doi.org/10.5217/ir.2016.14.1.69.
9. Ersoy O, Harmanci O, Aydinli M, Sivri B, Bayraktar Y. Capability of capsule endoscopy in detecting small bowel ulcers. Dig Dis Sci. 2009;54(1):136-41. https://doi.org/10.1007/s10620-008-0320-0.
10. Cooper JE, Roberts-Thomson IC. Gastrointestinal: heterotopic gastric mucosa. J Gastroenterol Hepatol. 2001;16(4):475.
11. Terada T. Heterotopic gastric mucosa of the gastrointestinal tract: a histopathologic study of 158 cases. Pathol Res Pract. 2011;207(3):148-50. https://doi.org/10.1016/j.prp.2010.12.004.
12. Yu L, Yang Y, Cui L, Peng L, Sun G. Heterotopic gastric mucosa of the gastrointestinal tract: prevalence, histological features, and clinical characteristics. Scand J Gastroenterol. 2014;49(2):138-44. https://doi.org/10.3109/00365521.2013.860558.
13. Lee SM, Mosenthal WT, Weismann RE. Tumorous heterotopic gastric mucosa in the small intestine. Arch surgery. 1970;100(5):619-22. https://doi.org/10.1001/archsurg.1970.01340230085022.
14. Qiao WG, Zhang LZ, Zhi FC. Tumor-like heterotopic gastric mucosa discovered by wireless capsule endoscopy. J Dig Dis. 2017;18(9):543-4. https://doi.org/10.1111/1751-2980.12464.
15. Tai CM, Chang IW, Wang HP. Heterotopic gastric mucosa of the ileum. Endoscopy. 2015;47(Suppl 1 UCTN):E423. https://doi.org/10.1055/s-0034-1392666.
16. Nawaz K, Graham DY, Fechner RE, Eiband JM. Gastric heterotopia in the ileum with ulceration and chronic bleeding. Gastroenterology. 1974;66(1):113-7. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(74)80086-7.
17. Boybeyi O, Karnak I, Güçer S, Orhan D, Senocak ME. Common characteristics of jejunal heterotopic gastric tissue in children: a case report with review of the literature. J Pediatr Surg. 2008;43(7):e19-22. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.02.072.
18. Martínez A, Decanini-Terán O, Soria-Céspedes D. Polypoid and hyperplastic heterotopic gastric mucosa in the jejunum as a cause of recurrent subocclusive episodes. Ann Gastroenterol. 2013;26(2):184.
19. Abu-Zidan FM, El-Batrawy TM, Khan NH. Ectopic gastric mucosal ulcer of the jejunum without congenital anomaly causing intestinal obstruction. ANZ J Surg. 2018;88(1-2):E99-E100. https://doi.org/10.1111/ans.13318.
20. Chinnery GE, Bernon MM, Banderker MA, Roberts R, Krige JE. Gastric heterotopia causing jejunal ulceration and obstruction. S Afr J Surg. 2013;51(4):146-7. https://doi.org/10.7196/sajs.1735.
21. Houissa-Vuong S, Martin B, Lascar G, Vuong PN. Multiple jejunal strictures caused by gastric heterotopia. Ann Chir. 2001;126(1):70-4. https://doi.org/10.1016/S0003-3944(00)00461-2.
22. Genta RM, Kinsey RS, Singhal A, Suterwala S. Gastric foveolar metaplasia and gastric heterotopia in the duodenum: no evidence of an etiologic role for Helicobacter pylori. Hum Pathol. 2010;41(11):1593-600. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.04.010.
23. Kushima R, Borchard F, Hattori T. A new aspect of gastric metaplasia in Crohn's disease: bidirectional (foveolar and pyloric) differentiation in so-called 'pyloric metaplasia' in the ileum. Pathol Int. 1997;47(6):416-9. https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1997.tb04517.x.
24. Koukoulis GK, Ke Y, Henley JD, Cummings OW. Detection of pyloric metaplasia may improve the biopsy diagnosis of Crohn's ileitis. J Clin Gastroenterol. 2002;34(2):141-3. https://doi.org/10.1097/00004836-200202000-00007.
25. Agarwal S, Stucchi AF, Dendrinos K, Cerda S, O'Brien MJ, Becker JM, et al. Is pyloric gland metaplasia in ileal pouch biopsies a marker for Crohn's disease? Dig Dis Sci. 2013;58(10):2918-25. https://doi.org/10.1007/s10620-013-2655-4.

Carta al editor

Valeria Atenea Costa Barney,[1*] Alexander Castañeda Ladino.[2]

[1] Gastroenteróloga, Hospital Universitario San Ignacio, Profesora Ad Honorem, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
[2] *Fellow* segundo año en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** atenea.costa@gmail.com

Fecha recibido: 24/07/19
Fecha aceptado: 26/07/19

Señor editor:

Con relación al artículo original "Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia" del doctor Mosquera y colaboradores, quisimos, respetuosamente, hacer una serie de aportes sobre los siguientes puntos: diagnóstico genético, manifestaciones clínicas, y manejo médico y endoscópico.

El síndrome de Rendu-Osler-Weber, también conocido como telangiectasia hemorrágica hereditaria (*Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*, HHT), es una enfermedad con un patrón de herencia autosómico dominante, caracterizada por la presencia de telangiectasias y malformaciones arteriovenosas (1).

Hasta la fecha, los criterios de Curazao siguen siendo los parámetros para tener en cuenta en el momento del diagnóstico. Se ha informado que estos criterios son particularmente útiles en dos situaciones: en discriminar a los adultos mayores no afectados, y en adultos jóvenes y niños. Es aquí cuando las pruebas genéticas cumplen un papel importante, considerando que, aunque estas no son de amplia disponibilidad y son de alto costo, no deben ser subestimadas a la hora de realizar un diagnóstico certero. Las alteraciones descritas relacionadas con la endoglina (ENG para HHT tipo 1) y el gen del receptor tipo A de activina (ACVRL1 para HHT tipo 2), genes que representan la mayoría de los casos de HHT y generan productos proteicos que influyen en la señalización TGF-ß en las células endoteliales vasculares. Los datos reportados muestran tasas de detección con una sensibilidad para mutación de la secuencia de ENG y ACVRL1 hasta del 75 % (1, 2). También consideramos estas pruebas relevantes, ya que existe una asociación de acuerdo con el genotipo alterado, siendo de mayor gravedad la de los pacientes con genotipo HHT tipo 1 (muestran una mayor prevalencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares y más gravedad en los episodios de hemorragia gastrointestinal) frente a los pacientes con HHT tipo 2. No se han demostrado cambios significativos en la gravedad de la epistaxis, la edad de presentación y los cambios en la mortalidad (3).

Por otro lado, nos parece relevante describir en más detalle las manifestaciones clínicas, así como la frecuencia de presentación de estas, ya que son datos que podrían ayudar al clínico a sospechar esta enfermedad, que de entrada se clasificaría como una enfermedad huérfana. Se describe que al menos el 90 % de los pacientes cursan con hemorragias nasales; a nivel gastrointestinal, el 80 % de los pacientes con HHT tienen telangiectasias

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

gástricas o del intestino delgado, y solo el 25-30 % desarrollarán sangrado manifiesto, el cual tiende a presentarse en la quinta a sexta década de la vida (rara vez antes de los 40 años) (1, 4). Estos datos son similares a los encontrados en el estudio del doctor Mosquera y colaboradores. Es importante tener en cuenta otras manifestaciones, como las cardíacas, las cuales tienen baja prevalencia (infarto agudo de miocardio y arritmias). Esta última es la manifestación cardíaca más frecuente (5). También existe evidencia de que estos pacientes tienen mayor prevalencia de hiperplasia nodular focal hepática (6). Complementamos estos datos clínicos que no fueron discutidos en los pacientes de la serie publicada.

Como parte de la revisión de la bibliografía disponible, quisimos complementar lo referente al manejo clínico y endoscópico. Se ha descrito que la suplementación con hierro por vía oral o parenteral podría ser suficiente e incluso se define como el tratamiento de primera línea para la anemia leve y el sangrado crónico de los pacientes con HHT (1). Dentro de los tratamientos farmacológicos descritos se incluyen la terapia hormonal (preparaciones de estrógeno/progesterona o danacrina) (7). Como segunda línea, se han manejo los antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) (8); también hay reportes con tamoxifeno, interferón, talidomida y sirolimus (9).

En la terapia endoscópica se ha descrito el láser ND-YAG y argón plasma (APC), este último considerado como el método más eficaz disponible en la actualidad. No se recomienda realizar múltiples intentos en la terapia endoscópica local debido al riesgo aditivo de eventos adversos sin beneficio adicional (1, 7, 10). También existen datos a favor del uso de N-acetilcisteína como agente antioxidante, sin embargo, faltan estudios controlados prospectivos que evalúen su eficacia, ya que ahora se considera como una posibilidad de manejo prometedora (11).

No debemos dejar a un lado las pautas recientes de abordaje, las cuales sugieren un enfoque basado en cinco medidas específicas: detección de malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAV), consejos sobre hemorragia nasal, evaluación de la deficiencia de hierro, profilaxis antibiótica antes de procedimientos dentales y quirúrgicos, y asesoramiento sobre el embarazo; todo esto con el fin de optimizar la buena atención e impactar en la morbimortalidad. Se conoce que la mayoría de los embarazos con HHT se desarrollan normalmente, y las complicaciones mayores son poco frecuentes con una mejor supervivencia si la HHT es reconocida y abordada de manera previa a la gestación (10, 12).

En la Clínica Mayo tienen la mayor experiencia hasta la fecha en el manejo del sangrado relacionado con HHT con bevacizumab intravenoso. En general es bien tolerado, pero como efecto adverso relevante está la hipertensión arterial, la cual suele tener un curso benigno con una buena respuesta al manejo médico exitoso. Desde la perspectiva costo-beneficio y al poner en la balanza las trasfusiones, el tiempo de hospitalización y las infusiones de hierro, la terapia biológica podría favorecer como un enfoque terapéutico futuro más temprano (4). En informes del uso de pazopanib en pacientes refractarios a bevacizumab, se ha propuesto como una alternativa, sin embargo, a la fecha, faltan más estudios controlados y prospectivos que den cuenta de su eficacia (13).

A pesar de la evidencia limitada, hasta el 2011 no existían datos que favorecieran medidas nutricionales o modificaciones en el estilo de vida en esta enfermedad (1). Sin embargo, en 2013, Silva y colaboradores sugieren que la humidificación de la habitación, la lubricación nasal y los tratamientos con solución salina podría mostrar un beneficio en el control de epistaxis asociada a HHT. También sugieren que modificar la ingesta de ciertos alimentos con alto contenido de salicilatos o con actividad natural antiplaquetaria (incluyendo vino tinto, especias, chocolate, café y ciertas frutas, ajo, jengibre, ginseng, ginkgo biloba) podría traer un beneficio (14).

REFERENCIAS

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet. 2011 Feb;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013.
2. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev. 2010 Nov;24(6):203-19. doi: 10.1016/j.blre.2010.07.001.
3. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Intern Med. 2005 Oct;258(4):349-55. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01555.x.
4. Iyer VN, Apala DR, Pannu BS, Kotecha A, Brinjikji W, Leise MD, et al. Intravenous Bevacizumab for Refractory Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis and Gastrointestinal Bleeding. Mayo Clin Proc. 2018 Feb;93(2):155-166. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.013.
5. Shovlin CL, Awan I, Cahilog Z, Abdulla FN, Guttmacher AE. Reported cardiac phenotypes in hereditary hemorrhagic telangiectasia emphasize burdens from arrhythmias, anemia and its treatments, but suggest reduced rates of myocardial infarction. Int J Cardiol. 2016 Jul 15;215:179-85. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.006.
6. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Ultrasound Med Biol. 2004 Sep;30(9):1089-97. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.08.004.

7. van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. Lancet. 1990 Apr 21;335(8695):953-5. doi: 10.1016/0140-6736(90)91010-8.
8. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. J Thromb Haemost. 2014 Sep;12(9):1494-502. doi: 10.1111/jth.12654.
9. Skaro AI, Marotta PJ, McAlister VC. Regression of cutaneous and gastrointestinal telangiectasia with sirolimus and aspirin in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Ann Intern Med. 2006 Feb 7;144(3):226-7. doi: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00030.
10. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. BJOG. 2008 Aug;115(9):1108-15. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01786.x.
11. de Gussem EM, Snijder RJ, Disch FJ, Zanen P, Westermann CJ, Mager JJ. The effect of N-acetylcysteine on epistaxis and quality of life in patients with HHT: a pilot study. Rhinology. 2009 Mar;47(1):85-8.
12. Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, et al. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). Orphanet J Rare Dis. 2018 Aug 15;13(1):136. doi: 10.1186/s13023-018-0850-2.
13. Parambil JG, Woodard TD, Koc ON. Pazopanib effective for bevacizumab-unresponsive epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope. 2018 Oct;128(10):2234-2236. doi: 10.1002/lary.27129.
14. Silva BM, Hosman AE, Devlin HL, Shovlin CL. Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope. 2013 May;123(5):1092-9. doi: 10.1002/lary.23893.

Respuesta a la carta al editor

Gabriel Mosquera-Klinger,[1*] Kenny Gálvez Cárdenas,[2] Alejandro Ocampo Hincapié.[3]

[1] Internista, gastroenterólogo, Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
[2] Internista, hematólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
[3] Coordinador médico prestaciones No PBS, Departamento de admisiones y apoyo al usuario, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

*Correspondencia: gami8203@yahoo.com

Fecha recibido: 29/07/19
Fecha aceptado: 30/07/19

Señor editor:

De antemano agradecemos los aportes recibidos por los doctores Costa Barney y Castañeda. Nos complace saber que nuestra serie de casos ha sido revisada y analizada por este honorable grupo de trabajo. Con seguridad, sus valiosos comentarios podrán aportar en el manejo y el seguimiento de estos pacientes con una condición tan compleja; quizá también se puedan establecer unas directrices interesantes para futuros estudios en la materia. Para nosotros es un gusto que este trabajo haya suscitado inquietudes, y que, en especial, se puedan discutir en el ambiente académico de este tipo de publicaciones.

Los criterios de Curazao siguen siendo el estándar de oro del diagnóstico, en especial cuando se presentan tres o más criterios descritos (diagnóstico definido) (1, 2). Para pacientes con diagnóstico definido no se requiere confirmación del diagnóstico, ya que en la actualidad esto no modifica las recomendaciones en el manejo, excepto en la rara situación de la mutación *SMAD4* por el teórico riesgo de su asociación con la poliposis juvenil (3). Dicho sea de paso, esta es la mutación genética más raramente identificada en esta enfermedad.

Estamos de acuerdo en que esta enfermedad es poco común en nuestro medio. De hecho, es considerada como una enfermedad huérfana-rara, es decir, hace parte de las 2271 enfermedades que en el territorio colombiano tienen esta denominación. Debido a que es una enfermedad huérfana, debe ser reportada de forma obligatoria en el Sistema de Información para la Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) (la enfermedad está codificada con el número 844; y con el CIE-10 relacionada con el I780). Apoyándonos en la normatividad vigente que dicta disposiciones en relación con el registro nacional y la notificación de pacientes con enfermedades huérfanas, queremos aclarar que cuando una prueba diagnóstica confirmatoria para una enfermedad huérfana no está definida, o la misma no está disponible en el país, la notificación se realizará con el diagnóstico clínico declarado por uno o más médicos tratantes. La declaración de una enfermedad huérfana confirmada clínicamente se efectuará con base en las definiciones nosológicas aceptadas en la comunidad científica, los antecedentes de la historia clínica y otros registros del paciente que confirmen la presencia de la enfermedad huérfana (Ministerio de Protección Social, Resolución 946 del 22 abril de 2019). Hacemos dicha aclaración porque, como se mencionó en nuestro trabajo, en todos los pacientes se hizo

© 2019 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

el diagnóstico basado en los criterios de Curazao. Además, las pruebas genéticas en nuestro medio están poco disponibles, a pesar de que hacen parte de los procedimientos del plan de beneficios en salud (PBS). En la actualidad solo hay 15 sitios en el país donde se pueden hacer las pruebas genéticas y metabólicas en esta enfermedad, los cuales en su mayoría tienen sede en Bogotá, ninguno está en Medellín. Además, estos sitios hacen el proceso de recolección de las muestras, pero son procesadas en laboratorios de Estados Unidos. Las pruebas genéticas confirmatorias para esta enfermedad disponibles en estos centros sugeridas por el Ministerio son *ACVRL1*, *ENG*, *SMAD4*, *MADH4*, *GDF2*. La realización de estas pruebas tienen un costo estimado de 4 millones de pesos y el tiempo promedio de entrega es de 50 días. Reiteramos que, ante la ausencia de las pruebas confirmatorias genéticas en el caso puntual del síndrome de Rendu-Osler-Weber, es suficiente con el diagnóstico clínico definido basado en los criterios de Curazao y, además, se espera, avalado por un grupo multidisciplinario. Por este motivo, en nuestra discusión citamos el trabajo de Kjeldsen y colaboradores, en el cual no encontraron diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes en relación con el diagnóstico genético y al establecer el subtipo de la enfermedad en un seguimiento mayor de 7 años (4). Con los datos descritos, ratificamos que nuestra posición es solo solicitar estas pruebas en pacientes seleccionados que no cumplan con los criterios definidos de Curazao. Consideramos que las pruebas genéticas podrían ser útiles y también se podrían solicitar en familiares de primer grado asintomáticos o sin estigmas de la enfermedad, como método de tamizaje inicial. Aprovechamos el espacio para sugerir la realización de un estudio multicéntrico que pueda reunir a la mayoría de los pacientes con esta enfermedad en Colombia y, quizá, con mayores datos, se logre proponer una estrategia de seguimiento que se base en la mejor evidencia disponible en la actualidad.

Respecto a las manifestaciones clínicas, estamos de acuerdo en que la ampliación en dicha descripción podría ser de interés para los clínicos. En los pacientes descritos en nuestra serie no se presentaron manifestaciones cardíacas; esto puede explicarse por la baja prevalencia descrita en otras series. De los seis pacientes con manifestaciones hepáticas, cuatro de estas eran malformaciones vasculares y dos, hiperplasias nodulares focales hepáticas.

Estamos de acuerdo con lo descrito en la terapia médica, y recordamos que los datos descritos en nuestro trabajo reflejan solo las actuaciones realizadas en el grupo de pacientes atendidos en nuestro centro (5). Aclaramos que en los pacientes con enfermedad muy extensa, que con frecuencia consultaban por urgencias en el escenario de sangrado, el abordaje inicial casi siempre era la estabilización inicial; en los casos de anemia grave, la aplicación de hemoderivados, y si en la endoscopia se documentaban estigmas de alto riesgo o de sangrado reciente, se les aplicaba terapia con argón plasma, como está descrito. Al revisar de forma retrospectiva, no hay datos en las historias clínicas que sugieran complicaciones durante los procedimientos endoscópicos a pesar de haber recibido múltiples intervenciones.

Sobre las recomendaciones generales aportadas de la revisión de la literatura por los Drs. Costa Barney y Castañeda, solo nos resta comentar que los pacientes con síndrome de Rendu-Osler-Weber son complejos, ya que habitualmente requieren un manejo multidisciplinario. Por esta razón, todas las intervenciones encaminadas a mejorar la calidad de vida o aumentar la expectativa de vida de estos pacientes podrían ser útiles y deben ser individualizadas sopesando el riesgo-beneficio, y, por supuesto, analizando el contexto para ser justos con el costo-beneficio de cada intervención, ya que es posible que requieran múltiples intervenciones en su evolución natural.

REFERENCIAS

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geistho UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet. 2011;48(2):73-87. doi: 10.1136/jmg.2009.069013.
2. Sharathkumar AA, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. Haemophilia 2008;14(6):1269-80. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01774.x.
3. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev. 2010 Nov;24(6):203-19. doi: 10.1016/j.blre.2010.07.001.
4. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Intern Med. 2005;258(4):349-55. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01555.x.
5. Mosquera-Klinger G, Gálvez-Cárdenas K, Valencia AM. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia. Rev Colomb Gastroenterol 2019;34(2):152-158. doi: 10.22516/25007440.280.

Revista Colombiana de Gastroenterología

Indicaciones a los autores

ALCANCE Y POLÍTICA EDITORIAL

La *Revista Colombiana de Gastroenterología* creada en el mes de julio de 1985 es editada por la Asociación Colombiana de Gastroenterología con la colaboración de las Asociaciones Colombianas de Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología. Su circulación es trimestral publicándose en los meses de marzo, junio, septiembre y diciembre; está amparada por la Resolución 001940 de Junio 4 de 1987 emanada del Ministerio de Gobierno. Publica artículos originales e inéditos sobre temas médicos, en particular artículos de investigación básica y clínica, artículos de revisión y documentos de las especialidades en mención o relacionadas con ellas, previa aprobación del Comité Editorial. Todos los manuscritos enviados a la revista serán sometidos a un proceso de revisión por pares realizado por expertos en la materia y en aspectos metodológicos. Este proceso se realiza en forma anónima y las únicas personas que conocen las identidades, tanto del autor como del revisor, son los editores de la revista.

Los trabajos deben ser inéditos. No se aceptarán trabajos que hayan sido publicados previamente. Los autores no deben enviar trabajos que reproduzcan de forma parcial o sustancial textos que hayan sido publicados anteriormente, aunque haya sido en otros idiomas. El proceso de revisión contempla el uso de herramientas de detección de plagio. La publicación posterior o su reproducción total o parcial deben contar con la aprobación del Editor y dar crédito a la publicación original en la Revista. La revista está dirigida a profesionales, especialistas y estudiantes relacionados con las especialidades mencionadas anteriormente. Se edita e imprime en la ciudad de Bogotá, D.E., Colombia.

FORMA Y PREPARACIÓN DE MANUSCRITOS

En la preparación de los trabajos se adherirá a las recomendaciones de los "Requisitos uniformes para los manuscritos sometidos a Revistas Biomédicas", establecidos por el Comité Internacional de editores de Revistas Biomédicas (Grupo Vancouver), actualizado en diciembre de 2018, ver: www.icmje.org.

1. Los trabajos deben ser remitidos a la Revista Colombiana de Gastroenterología en formato Word, tamaño carta a doble espacio, con márgenes laterales de 3 cm. Se deben enviar también los Formatos de Originalidad, Cesión de Derechos de Autor e Información de autores debidamente diligenciados y la Lista de comprobación para la preparación de envíos. Cada componente del trabajo debe iniciarse en una nueva página, de acuerdo con la siguiente secuencia: Página del título, resumen y palabras clave en español y en inglés, texto, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con título y notas) y leyendas para las figuras. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Las figuras (radiografías, histología u otras) deben entregarse en archivo aparte. En la página del título debe proveerse un recuento de número de palabras, contabilizadas sin contar el Resumen, los Agradecimientos, las Tablas y Figuras. Se solicita que los "Artículos de Investigación" no sobrepasen las 2.500 palabras. Los "Artículos de Revisión" pueden extenderse hasta 3.000 palabras. Los "Casos clínicos" no deben exceder las 1.500 palabras. Las "Cartas al Editor" no sobrepasarán las 1.000 palabras.

2. Los "**Artículos de Investigación**" deben dividirse en secciones tituladas: Resumen, (Abstract), Introducción, Material y método, Resultados, Discusión y Referencias. Otros tipos de artículos tales como Documentos o Artículos de Revisión pueden tener otros formatos, que deberán ser aprobados por los Editores.

La Revista Colombiana de Gastroenterología apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En

consecuencia, próximamente solo se aceptarán para publicación los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de ensayos clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de identificación se deberá registrar al final del resumen. Esta normativa se aplicará a los trabajos que sean estudios de tipo experimental o que lleven en su título o en su resumen el nombre de Ensayo clínico o Estudio prospectivo aleatorizado.

3. El ordenamiento de cada trabajo será el siguiente:

3.1. Página del Título. La primera página del manuscrito debe contener:

a. El título del trabajo, que debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación, y su traducción al inglés.

b. Nombres y apellidos de cada autor, grados académicos y filiación institucional. Los nombres de los autores y el orden en que aparecen deben ser cuidadosamente revisados antes de presentar los trabajos. Cambios de adición, supresión o reordenación de los autores deben ser hechos antes de que el trabajo sea aceptado y solo si éste cambio es aprobado por el Editor de la Revista. Todos los autores deben indicar su código ORCID, para ayudar a identificar al autor de forma unívoca.

c. Nombre del lugar de trabajo al que perteneció el autor durante la ejecución de dicho estudio.

d. Nombre y dirección postal y electrónica del autor que se ocupará de la correspondencia.

e. Fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (Grants), equipos, drogas, o todos ellos. Debe declarase toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no tuvo influencia en el estudio; este documento en carta aparte.

f. Fecha del envío. Al pie de la página del título registre el recuento de número de palabras, según indicaciones en punto 1.

g. Si el tema ha sido presentado en alguna reunión, deberá indicarse el carácter de la misma, la ciudad y la fecha de exposición.

h. **Autoría:** Tal como se establece en los Requisitos Uniformes, para ser considerado como autor de un trabajo es indispensable haber realizado contribuciones sustanciales a: a) la concepción y el diseño o la adquisición de los datos e información, o al análisis e interpretación de los datos; b) la planeación del artículo o la revisión de contenido intelectual importante; c) la aprobación final de la versión que va a ser publicada. Los autores deben cumplir todas las condiciones mencionadas. La "autoría por cortesía" es inaceptable. El aporte de muestras o el reclutamiento de pacientes, por ejemplo, aunque esenciales para la investigación, no constituyen por sí mismos autoría y una mención en los agradecimientos es suficiente para este tipo de contribución. Los autores deben especificar su participación en la elaboración del artículo.

3.2. Resumen y Palabras claves. La segunda página debe contener un resumen, de hasta 250 palabras, que describa los propósitos del trabajo, material y métodos empleados, resultados principales y las conclusiones más importantes. No emplee abreviaturas no estandarizadas. Los autores pueden proporcionar su propia traducción del resumen al inglés, así como del título del trabajo. La Revista realizará dicha traducción para quienes no estén en condiciones de proporcionarla o cuando así lo estime necesario. Los Editores podrán modificar la redacción del resumen entregado por los autores. A continuación del resumen deben proporcionarse e identificarse como tales, de 3 a 5 palabras clave. Utilice para este propósito términos enlistados en Medical Subjects Headings (MeSH) de la National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/mesh). O en Ciencias de la Salud (DeCS) en la siguiente dirección electrónica: http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm. Estas palabras clave serán utilizadas para fines de indización del trabajo. En esta sección omita citar referencias bibliográficas.

3.3. Introducción. Resuma el estudio y exprese claramente su propósito. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez pretendió comprobar. No revise extensamente el tema y cite solo las referencias bibliográficas que sean estrictamente concernientes a su estudio.

3.4. Materiales y métodos o Pacientes y métodos. Describa la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados. Si se emplearon métodos bien establecidos y de uso frecuente (incluso métodos estadísticos), limítese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Si los métodos son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Cuando se hayan efectuado experimentos en seres humanos, explicite si los procedimientos empleados respetaron las normas éticas propuestas por la Declaración de Helsinki (modificada en 2005) y si fueron revisados y aprobados por un comité ad hoc de la institución en que se efectuó el estudio. Cuando lo soliciten los Editores, los autores deberán adjuntar el documento de aprobación respectivo. Identifique los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales ni los números de fichas clínicas de su hospital. Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados. Es fundamental identificar los métodos estadísticos empleados.

3.5. Resultados. Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica y concordante en el texto, las tablas y figuras. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. En el texto, destaque las observaciones importantes, sin repetir todos los datos que se presentan en las tablas o figuras. No mezcle la presentación de los resultados con su discusión.

3.6. Discusión. Se trata de una discusión de los resultados obtenidos en su trabajo y no de una revisión del tema en general. Enfatice solo los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que Ud. propone a partir de ellos. No repita detalladamente datos que aparecen en la sección Resultados. Explicite las concordancias o discordancias de sus hallazgos y sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las citas bibliográficas respectivas. Conecte sus conclusiones con los propósitos del estudio, que fueron destacados en la sección Introducción. Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando lo estime adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

3.7. Agradecimientos. Exprese su agradecimiento solo a personas e instituciones que hicieron contribuciones importantes a su trabajo, pero no justifiquen autoría.

3.8. Referencias. En lo posible limite las referencias (citas bibliográficas) a máximo 40 con excepción de los trabajos originales donde el número de referencias bibliográficas debe ser igual o mayor a 50 y menor a 100. Numérelas consecutivamente en el orden en que aparecen por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante números arábigos entre paréntesis colocados al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o leyendas de las figuras deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citan dichas tablas o figuras en el texto. Los resultados de trabajos sin publicar y comunicaciones personales no se deberían incluir en la lista bibliográfica final, pero si pueden ser mencionadas en el texto. Se pueden incluir como referencias trabajos que han sido aceptados por una revista pero aún están en proceso de publicación; en dicho caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la Revista, la expresión "en prensa". El formato de las referencias bibliográficas se ceñirá a las siguientes normas de Vancouver disponibles en el siguiente link: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

a. **Artículos de Revistas**: Apellido paterno e inicial del nombre del o los autores. Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue "y cols" o "et al" según si la cita esté en español u otro idioma respectivamente. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Título completo del artículo, en su idioma original. Nombre abreviado de la Revista en que apareció, abreviado según formato del Index Medicus (http://www.nih.gov/tsd/serials/lji/html) sin paréntesis. Año de publicación; Volumen: Página inicial y final del artículo, separadas por guión (-).

   Ejemplo:

   1. Awad W, Garay A, Martínez C, Oñate V, Turu I, Yarmuch J. Descenso ponderal y calidad de vida mediante la cirugía de *bypass* gástrico con y sin anillo de calibración. Rev Chil Cir 2008; 60: 17-21.

b. **Capítulos en Libros:** Autores del capítulo (.) Título del capítulo (.) Apellido e inicial del nombre de los autores/editores del libro (.) Título del libro (.) Edición (.) Ciudad (:) Nombre de la editorial (;) Año de la publicación (.) Páginas inicial y final del capítulo (p.), separadas por guión (-).

   Ejemplo:

   2. Croxatto H. Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino H, ed. Endocrinología y metabolismo. Santiago: Editorial Andrés Bello; 1984. p. 823-840.

c. **Artículos de Revista en formato electrónico:** Citar autores, título del artículo y revista de origen tal como para su publicación impresa, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta.

   Ejemplo:

   3. Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis 1995; [on line] (cited 1996 Jun 5). Disponible en http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

Para otros tipos de publicaciones, consultar normativa en "Requisitos uniformes para manuscritos enviados a Revistas Biomédicas", www.icmje.org. Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

Para el caso de artículos científicos, la dirección DOI.

3.9. Tablas. Presente cada Tabla en una hoja aparte. Numere las Tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto del manuscrito (Título de la Tabla), además de una breve descripción explicativa independiente del texto. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Utilice la herramienta de tabla del procesador de texto. Las tablas siempre deben ser editables, no las envíe en formato de imagen ni como dibujo. No use colores ni fondos sombreados. Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no estandarizadas. Cite cada Tabla en su orden consecutivo de mención en el texto entre paréntesis.

3.10. Figuras. Denomine "Figura" a cualquier ilustración que no sea tabla (Ej.: gráficos, radiografías, ecografías, etc.). Los gráficos deben ser realizados empleando un programa apropiado. Las imágenes digitalizadas en computador deben ser grabadas en alta resolución (300 dpi o superior) en formatos JPEG o TIFF de modo que puedan ser revisados por los

programas de diseño gráfico de uso habitual. Envíe las figuras digitalizadas en archivo separados al escrito. Las letras, números, flechas o símbolos deben verse claros y nítidos en la fotografía y deben tener un tamaño suficiente como para seguir siendo legibles cuando la Figura se reduzca de tamaño en la publicación. Sus títulos y leyendas no deben aparecer en la fotografía, sino que se incluirán en hoja aparte, para ser compuestos por la imprenta. Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas, deben tener un tamaño y contraste suficientes para distinguirlas de su entorno. Cite cada Figura en el texto en orden consecutivo, entre paréntesis. Si una Figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y editor original para reproducirla en su trabajo. En las fotografías de pacientes se debe cubrir parte de su rostro para proteger su anonimato.

3.11. Leyendas para las figuras. Presente los títulos y leyendas de las figuras en una página separada. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones.

3.12. Unidades de medida. Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal.

4. Correcciones por el autor. Una vez que las primeras pruebas del trabajo salen de la imprenta, estas son generalmente enviadas al autor para la revisión final. Si se estima necesaria alguna corrección, debe ser efectuada sobre esta prueba de imprenta (nunca en su original) y devuelta a los editores en los plazos por ellos estipulados.

5. Responsabilidad. La responsabilidad de los conceptos que se publiquen es íntegramente del autor y la **RCG** velará por el respeto a los Principios éticos.

6. Derechos de autor. La Revista Colombiana de Gastroenterología publica sus artículos bajo una licencia de ***Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional***. Con el envío de colaboraciones a la RCG, deberá entenderse que los autores conocen y suscriben a las condiciones establecidas en dicha licencia.

7. Declaración de privacidad. Los nombres y direcciones de correo electrónico introducidos en la Revista Colombiana de Gastroenterología se usarán exclusivamente para los fines declarados y no estarán disponibles para ningún otro propósito.

8. Citas de la revista. Para citas de referencias, la abreviatura de la Revista Colombiana de Gastroenterología es: **Rev Colomb Gastroenterol**

PROCESO DE EVALUACIÓN

Todo material propuesto para publicación en la Revista Colombiana de Gastroenterología debe ser enviado a la Revista Colombiana de Gastroenterología registrándose como autor en la página www.revistagastrocol.com o a través del E-mail: revistagastro@cable.net.co. Debe ir acompañado de la Lista de verificación y los formatos FT-021 Carta de Originalidad, FT-022 Carta de cesión de derechos y FT-055 Información de autores debidamente diligenciados ya que son obligatorios para la publicación y registro de todos los artículos de la Revista. Los formatos y lista de verificación aparecen en la página de la revista y a continuación de estas instrucciones.

Una vez recibido el manuscrito original, el Editor de la Revista Colombiana de Gastroenterología o el Comité Editorial decidirán si el artículo reúne las condiciones para ser sometido a evaluación por pares científicos externos expertos en el tema. La evaluación será a doble ciego; la identidad de los autores no se revela a los pares evaluadores y tampoco la de estos al primero.

Los pares evaluadores se comprometen a:

a. Respetar la confidencialidad de la revisión y a no revelar detalles de un manuscrito o de su revisión durante y después del proceso de revisión y edición por parte de la revista.
b. Declarar todos los posibles conflictos de interés, buscando la asesoría de la revista si no están seguros de si algo constituye un conflicto potencial.
c. Informar a la revista e la presencia o sospecha de conductas cuestionables como:
    - Sospecha de publicación redundante
    - Sospecha de plagio
    - Sospecha de datos inventados
    - Sospecha de un conflicto de interés no declarado
    - Sospecha de un problema ético

La revista cuenta con un software para la detección de plagio en el material recibido a través de Biteca.

Los pares externos tienen quince días hábiles para evaluar el manuscrito mediante un formato de evaluación que permite dar su concepto sugiriendo la aceptación sin modificaciones del artículo, la aceptación con modificaciones o el concepto de no publicación. Con base en los conceptos de los pares evaluadores, el Comité Editorial define si se publicará o no. Las observaciones de los evaluadores externos serán comunicadas a los autores. Una vez que el autor reciba los comentarios de los evaluadores, deberá proceder a contestarlos punto por punto e incorporar las modificaciones correspondientes en el texto. Tendrán 90 días para realizar las modificaciones y someter el artículo modificado. En caso de que no se cumpla con este tiempo, el Editor de la RCG entenderá que los autores han perdido el interés de publicación del artículo. Una vez el artículo haya sido modificado por los autores, el Editor verificará el cumplimiento de las recomendaciones solicitadas por los evaluadores externos y si estas han sido adecuadamente acatadas, pondrán en consideración el artículo al Comité Editorial para que sea incluido en un número futuro de la RCG. Esta decisión será comunicada a los autores.

La decisión editorial basada sobre los criterios dados por los pares externos, será comunicada al autor por mail y no procede recurso de apelación en el caso que esta corresponda a rechazar el artículo.

Una vez el artículo haya sido aceptado para publicación y después de realizadas la edición y la corrección de estilo, los autores recibirán el PDF del artículo el cual debe ser cuidadosamente revisado y devuelto con su visto bueno o las observaciones a que haya lugar en un término máximo de 48 horas. En caso de no recibir respuesta por parte del autor principal se asume que está de acuerdo con la versión a imprimir. Una vez realizada la publicación, los autores recibirán un ejemplar de la revista.

La *Revista Colombiana de Gastroenterología* establecerá los mecanismos necesarios para evitar o resolver los posibles conflictos de intereses entre autores, evaluadores y/o el propio equipo editorial.

POLITICAS DE ÉTICA

La *Revista Colombiana de Gastroenterología* exige que toda investigación que involucre seres humanos cumpla de manera estricta con los Principios éticos para las Investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki en su última versión del 2013. Todo trabajo sometido a consideración para publicación debe contar con la aprobación previa por pate de un Comité de Ética en investigación de la Institución o Instituciones en donde se realice el estudio y en los casos requeridos de haber realizado consentimiento informado a las personas bajo investigación. La RCG se reserva el derecho de solicitar a los autores las cartas de aprobación ética de los proyectos, o en algunos casos, el consentimiento de los sujetos en investigación en el que autorizan la publicación relacionada con su caso.

Registro de estudios clínicos prospectivos

La RCG se adhiere a las políticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del ICMJE sobre el registro de estudios clínicos. Toda publicación que evalúe de manera prospectiva intervenciones en humanos, para ser considerada para publicación en la RCG, debe mostrar registro del protocolo de investigación previo al inicio del reclutamiento de pacientes, en cualquiera de los sistemas de registros internacionales aceptados para estudios clínicos por la OMS y el ICMJE. Los autores deben especificar el sitio de registro del proyecto.

Experimentos con animales

Para estudios realizados con animales los autores deben guiarse por los principios establecidos en el documento "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Council for International Organization of Medical Sciences: CIOMS), organización conjunta de la OMS y de la UNESCO. Para investigación realizada en Colombia, debe ajustarse a la Resolución No. 008430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud mediante la cual se establecen las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la investigación en Salud, en cuyo título V hace referencia explícita a la investigación Biomédica con animales y la ley 84 de 1989 en la que se adopta el Estatuto Nacional de Protección de Animales. Los autores deben especificar que guía o normatividad han seguido para garantizar la protección de los animales utilizados en el proceso de experimentación.

Revista Colombiana de Gastroenterología

Style Guide for Authors

EDITORIAL SCOPE AND POLICY

The *Colombian Review of Gastroenterology* was created in July 1985 and is published by the Colombian Gastroenterology Association with the collaboration of the Colombian Associations of Digestive Endoscopy, Coloproctology and Hepatology. It is published quarterly in the months of March, June, September and December and is covered by Resolution 001940 of June 4, 1987 issued by the Ministry of Government. It publishes original unpublished articles on medical topics, particularly articles on basic and clinical research, review articles and documents about or related to the medical specialties of the publishers. Articles are published only after approval of the Editorial Committee. All manuscripts submitted to the journal are subject to a peer review process conducted by experts in each field and its methodology. This process is anonymous: the only people who know the identities of both the author and the reviewers are the editors of the magazine.

All works submitted to the review must be previously unpublished. Papers that have been previously published will not be accepted. Authors should not submit papers that partially or substantially reproduce texts that have been previously published, even if they were in other languages. The review process uses plagiarism detection tools. Total or partial reproduction of any article previously published elsewhere must have the approval of the Editor and credit to the original publication must be given in the Review. The Review is aimed at professionals, specialists and students related to the specialties mentioned above. It is edited and printed in the city of Bogotá, D.E., Colombia.

MANUSCRIPT FORM AND PREPARATION

Manuscripts should follow the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* published by the International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver Group) and available at http://www.icmje.org/.

1. Papers must be sent to Revista Colombiana de Gastroenterología in a Word file on letter sized paper, double spaced, with 3 cm right and left margins. Submissions must be accompanied by the duly completed FT-021 letter of originality, the FT-022 letter of assignment of rights, the FT-055 author's information and the Checklist for shipment preparation form which are required for publication and registration of all articles in the Review. Each part of the article should begin on a new page in the following sequence: title page, abstract Spanish and English with word counts, text, acknowledgments, references, tables (Each table should be on a separate page with its title and notes.) and captions for figures. Beginning with the title page, all pages should be numbered in the upper right hand corner. Figures (x-rays, histology, and others) should be delivered in a separate file. The title page should include a word count for the text of the article not counting the abstract, acknowledgements, tables and figures. Maximum word counts are 2,500 for research articles, 3,000 for review articles, 1,500 for case studies, and 1,000 for letters to the editor.

2. Research articles should be organized into sections titled Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, and References. Other types of articles may use other formats as long as they are approved by the editors.

"The *Colombian Review of Gastroenterology* supports the policies for registration of clinical essays of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and recognizes the importance of these international initiatives for registering and making clinical studies public through open access. Consequently in the near future we will only accept documents for publication which have received an identification number from one of the Clinical Trials Registries validated as complying with the criteria established by the WHO and ICMJE. The registration number must appear at the end of the abstract. This rule will apply to articles which report experimental studies, clinical trials, or randomized prospective studies.

3. Every article will be ordered as follows:

3.1 Title Page. The first page of the manuscript should contain:

a. The title of the article in Spanish and English. Titles should be concise and express the central content of the article.

b. Names and surnames of authors and their academic degrees and institutional affiliations. The names of the authors and the order in which they appear must be carefully reviewed before articles are submitted. Additions, deletions or reordering of authors should be done prior to submission. Any such changes made after submission but prior to acceptance must be approved by the Editor of the Journal. All authors must indicate their **ORCID code** to help identify the author unambiguously.

c. Work place of the author(s) during the study reported

d. The name, address, and email address of the author responsible for correspondence

e. All sources of financial support including grants, equipment, drugs, etc. In a separate document the authors must declare all financial support received, specifying sources and declaring whether or not the source or sources had influence over the research.

f. The word count for the article should appear at the bottom of the title page as set forth in point one.

g. If the topic has been presented at a meeting, the date, place, and character of the meeting should be indicated.

h. Authorship. As established in the Uniform Requirements, to be considered an author of an article it is essential that the individual in question must have made substantial contributions to the article's: a) conception and design of the article, and/or acquisition of the article's data and information, and/or analysis and interpretation of that data; b) planning of the article and/or review of important intellectual content; c) final approval of the version to be published. The authors must comply with all the conditions mentioned. "Authorship by courtesy" is unacceptable. For example, contribution of samples or recruitment of patients, although essential for research, do not constitute authorship by themselves. A mention in the acknowledgments is sufficient for this type of contribution. Authors must specify how they participated in the preparation of an article.

3.2. Abstract and key words. The abstract should appear on the second page. Maximum length is 250 words. It should describe the purpose of the research, materials and methods, principal results and most important conclusions. Non-standard abbreviations should not be used. The authors may provide their own English translation of the abstract and title. The magazine will translate the title and abstract for those authors who are not in a position to do so themselves and whenever else it may be necessary. No bibliographic references should appear within the abstract. The editors may modify the abstract submitted by the authors. At the end of the abstract the authors must list three to five keywords. Keywords are used for indexing articles should be drawn from those listed in the Medical Subjects Headings (MeSH) of the U.S. National Library of Medicine at http://www.nlm.nih.gov/mesh or from those listed at Ciencias de la Salud (DeCS – Health Sciences) at http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm

3.3 Introduction. The introduction should summarize the study and clearly express its purpose. When appropriate it should explicitly state the hypothesis the authors tested in their study. It should not provide an extensive review of the topic. Only the absolutely necessary bibliographic references should be included.

3.4 Materials and Methods or **Patients and Methods.** This section describes the selection of subjects and controls studied including patients, animals, organs, tissues, cells, etc. It identifies methods, instruments, apparatuses, and procedures employed with enough precision to allow observers to reproduce the study's results. When well established methods, including statistical methods, are used, the authors should limit themselves to citing the methods in the text and providing a bibliographic reference. When the methods used have been previously published, but are not well known, a brief description should be provided in addition to bibliographic references. When the methods used are new or are modifications of established methods, they should be precisely described, their use should be justified, and their limitations should be explained. Experiments performed with human beings must make explicit whether the ethical norms of the Helsinki Declaration (as modified in 2005) have been followed and must explain whether the research was reviewed and approved by a committee of the institution in which the study was conducted. When the editors request, the authors must append a copy of the document approving their study. Pharmaceutical and chemical agents used must be identified by their generic names and the doses and methods used to administer them must be specified. Patients should be identified by sequential number but not by their initials or hospital identification numbers. Authors must always note the number of patients observed, the number of observations, statistical methods used, and level of statistical significance chosen prior to the study for judging results. Identifying statistical methods used is fundamental.

3.5 Results. Results should be presented following a logical sequence which is in agreement with the sequence in the body of the article and the tables and figures. Data should be presented in tables or figures, but both should not be used to present the same data. The text should highlight the most important observations without repeating the data presented graphically. Results should not be mixed with the discussion.

3.6 Discussion. This section should be a discussion of the results obtained in the study rather than of the entire topic in general. It should emphasize only the study's new and important findings and the conclusions you draw from those findings. It should not repeat in detail the data which appears in the results section. Agreements and disagreements within and among study findings should be highlighted, and the

limitations of the study should be compared with those of other relevant studies cited in the bibliography. Conclusions should be connected to the purpose of the research which was highlighted in the introduction. Avoid drawing conclusions which cannot be supported the findings of the study or which are supported by unfinished research. Propose a new hypothesis when you feel it is appropriate, but be certain to state clearly that his is a new hypothesis. When appropriate, make recommendations.

3.7 Acknowledgements. Express gratitude only to people and institutions which have contributed substantially to the project.

3.8 References. Bibliographies should be limited to a maximum of 40 citations. They should be numbered consecutively in the order of their first appearances in the text. In the text each citation should be referenced with an Arabic numeral superscript at the end of the sentence to which the citation refers. References which appear only in tables or figures should be numbered according to the first time the table or graph is referred to in the text. Citations may refer to works which have been accepted for publication, but have not yet been published. In these cases the Spanish words "(en prensa)" signifying "forthcoming" should be placed in parentheses following the complete citation. The Vancouver format for endnotes can be found at http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

a. Magazine and Journal Articles: Cite the paternal last name(s) followed by the initial of the first name(s) of the author(s). Mention all authors names when there are six or less authors. When there are seven or more, include the first six followed by "et al." or "y cols" (meaning "and colleagues") no matter what language the citation is in. Limit punctuation to commas to separate authors' names. Cite the full title in the original language**.** Cite the abbreviated name of the journal without parentheses. Use the abbreviations found in the Index Medicus at Http://www.nih.gov/tsd/serials/lji/html. Cite publication year, volume, and beginning and end pages separated by a hyphen.

Example

1. Awad W, Garay A, Martínez C, Oñate V, Turu I, Yarmuch J. Descenso ponderal y calidad de vida mediante la cirugía de Bypass gástrico con y sin anillo de calibración. Rev Chil Cir 2008; 60:17-21.

b. Chapters of Books: Authors of chapter, Title of chapter, Last name and initial of first name of the author(s) or editor(s) of the book, Title of book, Edition, City, Publishing House, Year of publication, Initial and final pages of chapter

Example

2. Croxatto H. Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino H, ed. Endocrinología y Metabolismo. Santiago: Editorial Andrés Bello, 1984; 823- 840.

c. Articles from online journals: Cite author's name, article name, and name of publication as for print journals appending journal's internet address and date site was visited.

Example

3. Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (cited 1996 Jun 5). Available from http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

To cite other types of publications please consult *Requisitos Uniformes para Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas* at www.icmje.org. Authors are responsible for the exactitude of their references.

For the case of scientific articles, the **DOI** address

3.9 Tables: Each table should be presented on a separate page. Cells should be separated by double spacing. Tables should be numbered in the consecutive order of appearance in the text and assigned titles which clearly indicate their content without reference to the text except for a brief explanatory caption independent of the text of the article. Horizontal lines should separate only the column headings and general titles. Columns of data should be separate by spaces but not by vertical lines. Explanatory notes must be provided for all non-standard abbreviations. Tables should be cited within the text.

3.10 Figures. Figures include all illustrations which are not tables (Graphs, radiographs, sonograms, etc.). Graphs should be produced with appropriate software. Digitalized computer images should be recorded at medium or high resolutions in JPEG or TIFF format so that they can be loaded into the most commonly used graphic design programs. Digital figures should be sent in a file separate from the text of the document. Letters, numbers, arrows and symbols in photographs should be clear and sharp. They should be large enough to be legible when the figure is reduced in size for publication. Titles and captions should not appear within photographs. Rather, they should be included on a separate page to allow the graphic designer to place them correctly. Symbols, arrows and letters used on photos of microscopic images should be large enough and should contrast sufficiently with the surrounding image to be clear and legible. Each figure should be cited in the text consecutive order. If a figure is reproduced from another published source, permission must be obtained and the source must be cited. Photographs of patients must mask their faces sufficiently to protect their anonymity.

3.11 Captions for figures. Titles and captions should be presented on a separate page from figures. Captions should clearly and explicitly identify all symbols, arrows, numbers, and letters employed to indicate details of illustrations.

3.12 Units of measurement. Use decimal metric measurement units.

4. Corrections by author. After the article is ready for publication, the final proofs are generally sent to the author for a final review. If any corrections are needed, they must be indicated on

the proof sheet and returned to the editors within the time limits stipulated.

5. Responsibility. Responsibility for the content of each article belongs entirely to the author. The *Colombian Review of Gastroenterology* will ensure that ethical principles are respected.

6. Copyright. The *Colombian Review of Gastroenterology* publishes all articles under a Creative Commons *Attribution-Noncommercial-NoDerivative 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)* license. By making a submission to the RCG, authors indicate that they understand and subscribe to the conditions established in said license.

7. Privacy statement. The names and email addresses entered in the Colombian Journal of Gastroenterology will be used exclusively for the stated purposes and will not be available for any other purpose.

8. Citing this magazine. The abbreviation for citing the *Colombian Review of Gastroenterology* is **Rev Colomb Gastroenterol**.

EVALUATION PROCESS

All material proposed for publication in the *Colombian Review of Gastroenterology* must be sent to the Colombian Journal of Gastroenterology registering as an author in the page www.revistagastrocol.com or through the e-mail: revistagastro@cable.net.co. Submissions must be accompanied by the duly completed Checklist for shipment preparation form, FT-021 letter of originality, the FT-022 letter of assignment of rights and the FT-055 author's information form which are required for publication and registration of all articles in the Review. The formats and checklist appear on the page of the review and following these instructions.

The Editor of the *Colombian Review of Gastroenterology* or the Editorial Committee will decide whether a submission qualifies for external peer review. Evaluations will be double-blind: the authors' identities are not revealed to the peer reviewers nor are the names of the reviewers known to each other.

Reviewers agree to:

a. Respect peer-review confidentiality and abstain from disclosing details regarding a manuscript or its review during or after the review and publishing processes.
b. Declare all potential conflicts of interest and seek advice from the Journal in case they are not clear about what is potential conflict of interest.
c. Inform the Journal of any real or suspected questionable conduct:
    - Suspected redundant publication.
    - Suspected plagiarism.
    - Suspected made-up data.
    - Suspected undisclosed conflict of interest.
    - Suspected ethical issue.

The Journal uses plagiarism checker software.

External peer reviewers provide their opinions. They may advise acceptance without modification of the article, acceptance with modifications, or rejection. The Editorial Board decides whether a submission will be published on the bases of the peer reviewers' recommendations. Observations of external reviewers will be communicated to the authors. Once the authors have received comments from the reviewers, they should proceed to answer them point by point and incorporate those responses into the text. They have 90 days to make changes and submit the amended article. If this deadline is not met, it is understood that the Editor will have lost interest in publishing the article. Once the item has been modified by the authors, the Editor will verify compliance with recommendations of the external reviewers, and the Editorial Committee will consider whether the article will be included in a future issue of the *Colombian Review Of Gastroenterology*. This decision will be communicated to the authors.

The editorial decision based on the recommendations of the external peers will be communicated to the authors by mail. Rejections are not subject to appeal.

Once an article has been accepted for publication, and has been edited and proofread, the authors will receive a PDF of the article. It must be carefully reviewed and returned with approval or observations within a maximum period of 48 hours. If no reply is received from the principal author, agreement will be assumed. After publication, the authors will receive a copy of the magazine.

The *Colombian Review of Gastroenterology* will establish the necessary mechanisms to avoid or resolve possible conflicts of interest between authors, evaluators and / or the editorial team itself.

ETHICS POLICY

The *Colombian Review of Gastroenterology* requires that all research involving human beings strictly comply with the Ethical Principles for Medical Research in human beings established by latest 2013 of the World Medical Association Declaration of Helsinki. All work being considered for publication must have the prior approval of the research ethics committee of the institution or institutions where the study is conducted and, where required, must have obtained informed consent from people included in the study. The *Colombian Review of Gastroenterology* reserves the right to request from authors letters of approval of the study's ethical standards and to request evidence of the informed consent of research subjects in cases for which it is applicable.

Registry of Prospective Clinical Trials

The *Colombian Review of Gastroenterology* adheres to the policies of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) on the registration of clinical trials. In order to be considered for publication in the *Colombian Review of Gastroenterology*, the authors of any study that prospectively assesses interventions in humans must present the record of the research protocol prior to the start of

patient enrollment in any of the systems of international registration accepted for clinical trials by the WHO and ICMJE. Authors must specify the registration site of the project.

Animal Experiments

For animal studies, the authors should be guided by the principles set out in "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" by the Council for International Organization of Medical Sciences: CIOMS, a joint organization of the WHO and UNESCO. Animal studies conducted in Colombia must comply with Resolution No. 008430 of October 4, 1993 of the Ministry of Health through which scientific, technical and administrative standards are established for health research and whose title explicitly refers to biomedical research on animals, and to Law 84 of 1989 which adopts National Animal Protection Statute. Authors must specify the guidelines or regulations followed to ensure the protection of animals used in experimentation process.

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
FT-021 FORMATO CARTA ORIGINALIDAD

Señores
REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGIA
Bogotá, D.C.

Estimados señores:
Por medio de la presente y siguiendo sus instrucciones, enviamos a ustedes el artículo titulado:
_____

Para tal fin, certificamos lo siguiente:
1. Es un artículo original que cumple con los requisitos para la publicación de artículos descritos en cada número.
2. Es un artículo inédito, que no ha sido enviado a revisión y no se encuentra publicado, parcial ni totalmente, en ninguna otra revista científica, nacional o extranjera.
3. No existen conflictos de intereses que puedan afectar el contenido, resultados o conclusiones del artículo. En caso de existir conflictos, declaramos lo siguiente: _____
_____
4. El artículo ha sido leído y aprobado por la totalidad de los autores.

En conformidad con todo lo anterior, van los nombres y firmas, así:

_____ _____
Nombre Autor Nombre Autor

Información del autor principal:
Teléfono fijo: _____ Teléfono celular: _____ Correo electrónico: _____

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
FT-022 FORMATO CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

Señores
REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
Bogotá, D.C.

Estimados señores:
Por medio de la presente declaramos que renunciamos al control y a los derechos de publicación del manuscrito titulado: _____
_____
Cediéndole a la REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA los derechos incluyendo la publicación en internet y en medios magnéticos.
En conformidad con todo lo anterior, van los nombres y firmas, así:

_____ _____
Nombre Autor Nombre Autor

_____ _____
Nombre Autor Nombre Autor

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
FT-055 FORMATO INFORMACIÓN AUTORES

Información general:

Nombre y Apellidos completos: _____
No. Identificación _____ Fecha de nacimiento: DD: / MM:/ AA: _____
Título académico: _____ Institución donde labora: _____
Cargo que ejerce: _____
Ciudad/país: _____ Dirección: _____
Teléfono de contacto: _____ e-mail: _____
Por favor mencione sus publicaciones académicas en los últimos 2 años referenciándolas según las normas de Vancouver. Solicitamos adjuntar el ISSN de la revista en cuestión.

PUBLICACIONES:
_____
_____
_____
_____
_____

LISTA DE COMPROBACIÓN PARA LA PREPARACIÓN DE ENVÍOS

Como parte del proceso de envío, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. Constancia de que el manuscrito no ha sido publicado ni se encuentra en evaluación en otra revista y que no existe conflicto de intereses. (Formato de originalidad)	✔
2. Datos completos del autor o los autores del artículo: • Nombre(s) y apellido(s) • Número de cédula • Dirección • Teléfono (preferiblemente celular) • Correo eletrónico personal • Nombre del lugar de trabajo al que perteneció durante la ejecución del estudio • ORCID iD: • Solo el Registro ORCID puede asignar ORCID iDs. Debes aceptar sus estándares para disponer de ORCID iDs e incluri la URL • completa (pe. http://orcid.org/0000-0002-1825-0097).	✔
3. Carta de cesión de derechos de autor (Formato Cesión Derechos)	✔
4. Texto escrito en Word tamaño Arial o Verdana 12 a doble espacio, que no sobrepase las 2500 palabras para los artículos de investigación. Los artículos de revisión pueden extenderse hasta 3000 palabras, los casos clínicos no deben exceder las 1500 palabras, y las cartas al editor no sobrepasarán las 1000 palabras.	✔
5. El título del trabajo debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación. En español e inglés.	✔
6. Resumen en español e inglés (opcional), no mayor de 250 palabras que contenga básicamente: • Introducción • Metodología • Resultados y conclusiones. Debe ser concreto y escrito en un estilo impersonal y no emplear abreviaturas no estandarizadas. (Aplica solamente para los artículos de investigación)	✔
7. Los artículos de Investigación deben contener: • Introducción • Materiales y Método o Pacientes y Método • Resultados • Discusión • Conclusiones • Referencias • Agradecimientos.	✔
8. En los artículos de revisión se sugiere que contengan: • Introducción • Materiales y métodos • Resultados, tablas y figuras • Discusión • Referencias. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de por lo menos 45 referencias.	✔
9. Incluir de 3 a 5 palabras clave en español, que estén indexadas en los Descriptores en Ciencias de la Salud(DeCS). Consultar en: http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm	✔
10. Incluir las 3 a 5 key words, indexadas en Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus. Consultar en: http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html	✔
11. Incluir cada una de las tablas en hoja aparte. Incluya los archivos de las imágenes aparte en formato jpg o tiff, con alta resolución.	✔
12. Numere las tablas en orden consecutivo y asígneles un titulo que explique su contenido. Realice el mismo proceso para las figuras.	✔

Volumen 34 No. 3
Julio - Septiembre
2019

Revista Colombiana de Gastroenterología

Revista Colombiana de Gastroenterología
Redib ..... **Contraportada II**

Revista Colombiana de Gastroenterología
Bases de datos en la web ..... **VI**

Revista Colombiana de Gastroenterología
Redalyc ..... **Contraportada III**

LM Instruments
..... **Contraportada IV**