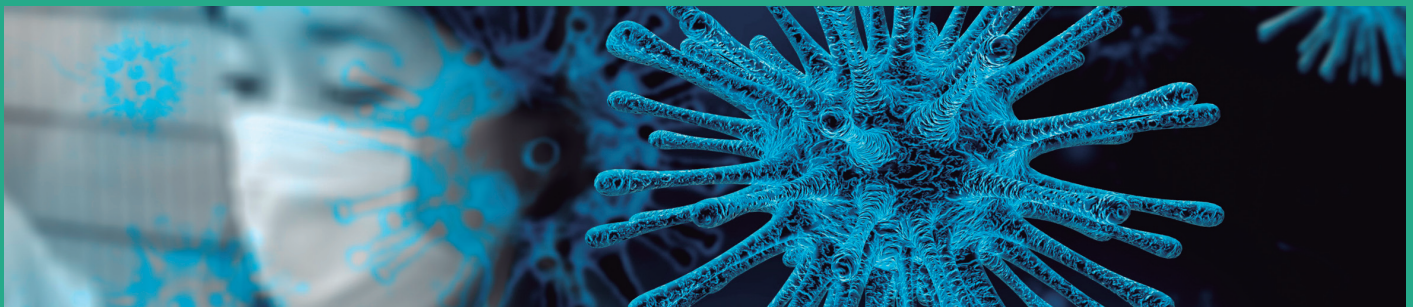


Revista Colombiana de Gastroenterología

· www.revistagastrocol.com ·

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



■ Trabajos originales

- Identificación de *Helicobacter pylori* por medio de la coloración especial de Warthin-Starry en biopsias de pacientes con gastritis crónica folicular, previamente negativas en la tinción de hematoxilina-eosina
- Desarrollo de modelos educativos para el aprendizaje de nuevas técnicas endoscópicas: miotomía endoscópica por vía oral (POEM) y elastografía por ultrasonido endoscópico
- Evaluación del dolor y la distensión abdominal según el agente insuflante (CO₂ frente al aire)
- Prevalencia y características histológicas de los pólipos diminutos del recto y del sigmoides
- Concordancia entre la tomografía axial computarizada de abdomen, la ultrasonografía endoscópica y la punción por aspiración con aguja fina en el diagnóstico de lesiones sólidas sugestivas de neoplasias malignas de páncreas
- Várices esofágicas superiores (*Downhill varices*)

- Recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca en población pediátrica colombiana

■ Revisiones de tema

- Procedimientos endoscópicos y pandemia COVID-19
- Colestasis: enfoque diagnóstico y terapéutico
- Colitis eosinofílica, un diagnóstico poco sospechado
- Alergia a la proteína de la leche de vaca
- El *cannabis* en la enfermedad inflamatoria intestinal

■ Reportes de caso

- Cuerpos extraños radiopacos con doble contorno en la vía digestiva
- Sarcoma gástrico primario
- Leiomiomas y colitis ulcerosa
- Apendicitis poscolonoscopia
- Hepatotoxicidad inducida por glucosamina-condroitina
- La diarrea crónica como manifestación de un tumor neuroendocrino





Revista Colombiana de Gastroenterología

Volumen 35 - Número 1
Enero - Marzo 2020

Director - Editor

Diego Mauricio Aponte Martín, MD.

Editores Fundadores

Paulo Emilio Archila, MD.

Germán Liévano, MD.

Comité Editorial

Everson Luiz de Almeida Artifon, MD, PhD. (Brasil)	Fauze Maluf-Filho, MD, PhD. (Brasil)
Raúl Cañadas Garrido, MD. (Colombia)	Carolina Olano Gossweiler, MD, MSc. (Uruguay)
Ricardo Cepeda Vásquez, MD. (Colombia)	Ricardo Oliveros Wilches, MD. (Colombia)
Guillermo de la Mora, MD, MSc. (México)	David Benigno Páramo Hernández, MD. (Colombia)
Henry Cohen, MD, MSc. (Uruguay)	Alejandro Piscocoy, MD, PhD. (Perú)
Sebastián Esteves, MD. (Argentina)	Robin Germán Prieto Ortíz, MD. (Colombia)
Luis Fernando Jaramillo, MD, MSc. (Colombia)	

Comité Científico

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

Asistente Editorial

Olga Mejía Bustos

Traducción

Theodore Adrian Zuur





**Asociación Colombiana
de Gastroenterología**
Fundada en 1947

Junta Directiva 2017 - 2019

Presidente

Fernando García del Risco, MD.

Primer Vicepresidente

Fabian Juliao Baños, MD.

Segundo Vicepresidente

Alejandro Concha Mejía, MD.

Tesorero

Miguel Alonso Cristancho Mendieta, MD.

Secretaria

Viviana Parra Izquierdo, MD.

Vocal

Fabio Leonel Gil Parada, MD.

Vocal

José Luis Buelvas Berrocal, MD.

Editor Revista Colombiana de Gastroenterología

Diego Mauricio Aponte Martín, MD.

Editora página Web

Gladys Eugenia Pulgar Granados, MD.

Editor Libro Temas Escogidos de Gastroenterología

Hernando Marulanda Fernández, MD.

**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

Jorge Mario Castro B., MD

Secretario

Carlos Edgar Figueroa A. 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 Pubindex - Índice Nacional de Publicaciones Seriadadas 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 suscripción: \$80.000.00 - Precio del ejemplar: \$20.000.00



**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:** Felipe Gaitán

Diagramación: Marcela Torres Caballero

www.libreriamedica.com

Revista Colombiana de Gastroenterología

Trabajos originales

- Identificación de *Helicobacter pylori* por medio de la coloración especial de Warthin-Starry en biopsias de pacientes con gastritis crónica folicular, previamente negativas en la tinción de hematoxilina-eosina 1

Warthin–Starry stain identification of Helicobacter pylori in biopsies of patients who previously tested negative in hematoxylin-eosin staining for follicular gastritis

Enoc Ahumada R., MD, Marcela Rodríguez G., MD, Estefanny Johanna Hidalgo P., MD, Juliana Ahumada D., MD, John Fredy Castro-Álvarez, MB, MSc, PhD.

- Desarrollo de modelos educativos para el aprendizaje de nuevas técnicas endoscópicas: miotomía endoscópica por vía oral (POEM) y elastografía por ultrasonido endoscópico 8

Educational models for learning Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) and Endoscopic Ultrasound Elastography

Martín Alonso Gómez Zuleta, MD, Óscar Fernando Ruiz Morales, MD, Hernando Marulanda Fernández, MD.

- Evaluación del dolor y la distensión abdominal según el agente insuflante (CO₂ frente al aire) en una unidad de endoscopia digestiva avanzada de Manizales, Colombia 18

Comparison of abdominal pain and distention due to insufflation with CO₂ versus insufflation with air in an advanced digestive endoscopy unit in Manizales, Colombia

Carlos Andrés Caicedo Q., MD, Lázaro Antonio Arango M., MD.

- Prevalencia y características histológicas de los pólipos diminutos del recto y del sigmoides en una población colombiana 25

Prevalence and histological characteristics of tiny rectal and sigmoid polyps in a Colombian population

Julián Parga, MD, William Otero, MD, Martín Gómez, MD.

Concordancia entre la tomografía axial computarizada de abdomen, la ultrasonografía endoscópica y la punción por aspiración con aguja fina en el diagnóstico de lesiones sólidas sugestivas de neoplasias malignas de páncreas	33
--	----

Diagnostic concordance of abdominal CT scans, Endoscopic Ultrasonography and Fine Needle Puncture Aspiration for solid pancreatic lesions suggestive of malignant neoplasms

Raúl Antonio Cañadas Garrido, MD, Rómulo Darío Vargas Rubio, MD, Óscar Mauricio Muñoz Velandia, MD, PhD, Jenny Andrea Velásquez Merchán, MD, Michelle Sussan Behzadpour García.

Várices esofágicas superiores (<i>Downhill varices</i>). Presentación de casos y revisión de la literatura	43
--	----

Upper esophageal varices (Downhill varices): Case presentation and literature review

Luis Alberto Ángel Arango, MD, Andrés Felipe Donado Moré, MD.

Recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca en población pediátrica colombiana - Posición de expertos	54
---	----

Expert recommendations for diagnosis and treatment of cow's milk protein allergy in the Colombian pediatric population

María Catalina Bagés M., MD, Carlos Fernando Chinchilla M., MD, Catalina Ortiz P., MD, Clara Eugenia Plata G., MD, Enilda Martha Puello M., MD, Óscar Javier Quintero H., MD, Juan Pablo Riveros L., MD, Francisco Javier Sosa G., MD, Alejandra Wilches L., MD, José Fernando Vera-Chamorro, MD.

Revisiones de tema

Procedimientos endoscópicos y pandemia COVID-19. Consideraciones básicas	65
--	----

Basic considerations regarding endoscopic procedures during the COVID-19 pandemic

William Otero, MD, Martín Gómez, MD, Luis A. Ángel, MD, Oscar Ruiz, MD, Hernando Marulanda, MD, Javier Riveros, MD, Germán Junca, MD, Hernán Ballén, MD, Álvaro Rodríguez, MD, Luis F. Pineda, MD, Elder Otero, MD, Lina Otero, MD, Gilberto Jaramillo, MD, Johanna Buitrago, MD, Jairo Rodríguez, MD, Melissa Bastidas, MD.

Colestasis en el adulto: enfoque diagnóstico y terapéutico. Revisión de tema	76
--	----

Diagnostic and therapeutic approach for cholestasis in the adult

Andrés José Gómez Aldana, MD, Mónica Tapias, MD, Adán Lúquez Mindiola, MD.

Colitis eosinofílica, un diagnóstico poco sospechado	87
--	----

Eosinophilic colitis: a seldom suspected diagnosis

Robin Germán Prieto O., MD, Jhon Edison Prieto O., MD.

Alergia a la proteína de la leche de vaca: enfoque diagnóstico y terapéutico	92
--	----

Diagnostic and therapeutic approach to cow's milk protein allergy

Ángela Mayerly Cubides-Munévar, MD, Alfredo Sadot Linero-Terán, MD, Mario Andrés Saldarriaga-Vélez, MD, Erika Julieth Umaña-Bautista, MD, Eder Antonio Villamarín Betancourt, MD.

El <i>cannabis</i> en la enfermedad inflamatoria intestinal: un resumen narrativo	104
<i>Cannabis in inflammatory bowel disease: a narrative summary</i>	
Camilo Castañeda Cardona, MD, Pieralessandro Lasalvia, MD, Alexandra Ferreiros, MD, Camila Pantoja Ruiz, MD, Paula Restrepo Jiménez, MD, Diego Rosselli, MD.	

Reportes de caso

Cuerpos extraños radiopacos con doble contorno en la vía digestiva: ¿son siempre pilas de botón? ..	114
<i>Are strange radiopaque bodies with double contours in the digestive tract always button cell batteries?</i>	
Alexis José Ormeño Julca, MD, Nora Flor Echevarría López, MD.	
Sarcoma gástrico primario: reporte de caso y revisión de la literatura	118
<i>Primary gastric sarcoma: Case report and literature review</i>	
Helena Facundo Navia, MD, Juliana Rendón Hernández, MD, Jorge Mesa, MD.	
Leiomiomasarcoma y colitis ulcerosa: reporte de caso	123
<i>Leiomyosarcoma and ulcerative colitis: Case report</i>	
Carolina Delgado Martínez, MD, Elena San Miguel Amelivia, MD, Theodora Savescu, MD, Mercedes Butrón Villa, MD.	
Apendicitis poscolonoscopia: reporte de caso y revisión de la literatura	127
<i>Post-colonoscopy appendicitis: Case report and literature review</i>	
Camilo Ramírez Giraldo, MD, Ovidio Fernando Molano Chavarría, MD, Juan Guillermo Holguín Henao, MD, Carlos Edgar Figueroa Avendaño, MD.	
Hepatotoxicidad inducida por glucosamina-condroitina en un hospital público de Lima (Perú): reporte de caso	130
<i>Case report of glucosamine-chondroitin induced hepatotoxicity in a public hospital in Lima, Peru</i>	
Walter Zagaceta Torres, MD, Jorge Luis Garavito Rentería, MD.	
Diarrea crónica como manifestación de un tumor neuroendocrino	135
<i>Chronic diarrhea as a manifestation of a neuroendocrine tumor</i>	
Héctor Fabio Sandoval A., MD, Angélica María González C., MD, María Camila Angarita C., MD, Micela Beatriz Rosado R., MD, Rubén Darío Arenas D., MD.	

Portada: Coronavirus. Imagen de Gerd Altmann en Pixabay

Identificación de *Helicobacter pylori* por medio de la coloración especial de Warthin-Starry en biopsias de pacientes con gastritis crónica folicular, previamente negativas en la tinción de hematoxilina-eosina

Warthin–Starry stain identification of *Helicobacter pylori* in biopsies of patients who previously tested negative in hematoxylin-eosin staining for follicular gastritis

Enoc Ahumada R., MD,^{1*} Marcela Rodríguez G., MD,² Estefanny Johanna Hidalgo P., MD,³ Juliana Ahumada D., MD,⁴ John Fredy Castro-Álvarez, MB, MSc, PhD.⁵

¹ Médico patólogo. Dinámica IPS. Medellín, Antioquia.

² Médica general. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Antioquia.

³ Médica general. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Antioquia.

⁴ Estudiante de medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Antioquia.

⁵ Microbiólogo y bioanalista, MSc. PhD. Grupo de Investigación en Neurociencias y Envejecimiento. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Antioquia.

*Correspondencia: Enoc Ahumada R.,
enocahro@sura.com.co

Fecha recibido: 26/07/18
Fecha aceptado: 20/12/19

Resumen

Las técnicas empleadas para la detección del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) son no invasivas e invasivas. En estas últimas, la presencia del *H. pylori* se determina a partir de la tinción de hematoxilina-eosina (HE), prueba rutinaria, mientras que en pocas ocasiones se aplica la tinción de Warthin-Starry (WS) como coloración especial. **Objetivo:** identificar la presencia de *H. pylori* por medio de la coloración especial de la WS en biopsias de pacientes con gastritis crónica folicular, previamente negativas en la tinción HE. **Materiales y métodos:** se desarrolló un estudio de tipo descriptivo transversal, en un período de 12 meses. Se tomaron los bloques de parafina de las muestras de la mucosa gástrica de pacientes con diagnóstico de gastritis crónica e hiperplasia folicular. Además, se extrajo un corte histológico del mismo bloque, al cual se le aplicó HE y se determinó la presencia o ausencia de *H. pylori*. Así, de estar ausente, se tomó del mismo bloque un corte adicional y se aplicó WS. Esto se evaluó con el fin de identificar la existencia o no del bacilo. **Resultados:** se recolectaron 314 muestras; 209 fueron negativas y 105 fueron positivas para HE. El 45 % (94) de estas muestras fueron positivas respecto a la presencia del bacilo, al aplicar la segunda coloración, y el 55 % (115) de las muestras persistieron negativas. **Conclusión:** el hallazgo de *H. pylori* es significativamente alto al aplicar la coloración de WS a muestras cuyo estudio histológico evidenció la ausencia del bacilo en biopsias de la mucosa gástrica, especialmente en muestras con escasa cantidad de bacterias.

Palabras claves

Gastritis crónica, hiperplasia folicular, *Helicobacter pylori*, hematoxilina-eosina, Warthin-Starry.

Abstract

Non-invasive and invasive techniques can be used for detection of *Helicobacter pylori*. An invasive technique identifies the bacteria through routine hematoxylin-eosin staining. Warthin-Starry stain is rarely used. **Objective:** Our objective was to identify *H. pylori* by Warthin-Starry staining of patient's biopsies with chronic follicular gastritis who had previously tested negative in hematoxylin-eosin staining. **Materials and methods:** This is a descriptive, cross-sectional descriptive study that was carried out over a period of 12 months. The study examined paraffin blocks of samples taken from the gastric mucosa of patients diagnosed with chronic gastritis and follicular hyperplasia. A histological section was extracted from a block and tested with hematoxylin-eosin staining for the presence or absence of *H. pylori*. If absent, an additional cut was taken from the same block and Warthin-Starry staining was used to retest for the presence of the bacteria. **Results:** Of the 314 samples collected, 209 tested negative, and 105 tested positive for *H. pylori* when hematoxylin-eosin staining was used. Of the 209 negative samples, 45% (94) tested positive when Warthin-Starry stain was used, and 55% (115) still tested negative. **Conclusion:** Findings of *H. pylori* are significantly higher when Warthin-Starry stain was used to test samples whose previous histological study had evidenced an absence of the bacillus, especially in samples with a small amount of bacteria.

Keywords

Chronic gastritis, follicular hyperplasia, *Helicobacter pylori*, Hematoxylin-Eosin, Warthin-Starry.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad ácido péptica constituye una de las principales causas de consulta médica en el ámbito colombiano; el 80 % de estos casos se dan por gastritis (1), la cual se define como la inflamación de la mucosa gástrica, a causa de un desbalance entre los factores protectores y promotores de la inflamación (2). Se ha determinado un conjunto de factores de riesgo, dentro de los cuales se halla el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que se considera uno de los más importantes, especialmente en la patogenia de la gastritis crónica con hiperplasia folicular (3).

Este tipo de gastritis produce una fuerte reacción inflamatoria, caracterizada por un denso infiltrado de células mononucleares, principalmente monocitos, y la formación de agregados o folículos linfoides con centro germinal (4). Estudios recientes sugieren que la inflamación persistente ocasionada por este tipo de gastritis puede incrementar el riesgo de desarrollar linfomas del tejido linfoide asociado a las mucosas (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*, MALT) de bajo grado (un tipo de neoplasia gástrica) y adenocarcinoma (5).

Se prevé que cerca del 60 % de la población mundial se encuentra infectada por el *H. pylori*, razón por la cual se convierte en la infección bacteriana crónica más común a nivel global (6). En Colombia, la prevalencia de la infección por *H. pylori* en los adultos es alta y se asocia a condiciones de insalubridad y estilos de vida poco saludables (7). Respecto a la vía de transmisión de la bacteria, el contacto persona a persona se considera la vía más implicada, ya sea, fecal-oral, oral-oral o gástrica-oral (8).

Asimismo, el método más empleado para el diagnóstico de este tipo de gastritis es el anatomopatológico, el cual consiste en la observación de la bacteria por medio de microscopía óptica, previo tratamiento del tejido que se va a observar. Este tratamiento incluye deshidratación con calor y aplicación de la tinción rutinaria de hematoxilina-eosina (HE). Las bacterias que están dentro del moco y en la superficie del epitelio pueden observarse con la tinción HE, pero aquellas que se adhieren estrechamente a las células fagocitadas por neutrófilos generalmente son indistinguibles de las células adyacentes (9).

La HE tiene una alta sensibilidad para detectar la presencia de *H. pylori* en las biopsias de pacientes infectados. No obstante, factores como los pacientes con tratamiento previo; una escasa cantidad de *H. pylori* en la muestra, y condiciones técnicas como la calidad de la coloración y la experticia del observador, entre otros, conducen a la necesidad de utilizar tinciones auxiliares como la de Warthin-Starry (WS), la cual está indicada en gastritis crónica folicular (10).

La WS tiene la capacidad de resaltar las bacterias ocultas en el moco gástrico, debido al contraste de tonalidades (fondo amarillo parduzco), en comparación con la coloración

de HE (morado-rosado); en la primera sobresalen los bacilos por el contraste, mientras que lo mismo no ocurre en la segunda (11).

El diagnóstico oportuno es importante para establecer un tratamiento precoz, sobre la base de combinaciones de regímenes triples de medicamentos tipo antimicrobianos, a fin de prevenir complicaciones futuras relacionadas con la persistencia del bacilo (12). Entre tanto, el propósito de este estudio es determinar la presencia de *H. pylori* a partir de la coloración especial de la WS en biopsias de pacientes con gastritis crónica folicular, previamente negativas en la tinción de HE.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo transversal que se efectuó entre agosto de 2016 y julio de 2017. Para tal propósito, se aplicó un muestreo por conveniencia, en el cual se analizaron las muestras que llegaron al laboratorio y que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: hombres y mujeres de Medellín que consultaron a un centro de referencia de la ciudad, con diagnóstico de gastritis crónica e hiperplasia folicular y ausencia de *H. pylori* en la biopsia gástrica, mediante la coloración rutinaria HE. Se consideraron muestras anatomopatológicas recolectadas y almacenadas de forma incorrecta como criterio de exclusión.

En el laboratorio de patología de Dinámica IPS (sede Medellín), se tomaron bloques de parafina de muestras de la mucosa gástrica, obtenidos de pacientes por vía endoscópica. Al corte histológico extraído de cada bloque se le aplicó la coloración rutinaria de HE y se siguieron las instrucciones, de acuerdo con el protocolo del laboratorio de las Fuerzas Armadas de Estados Unidos. Para ello se usaron reactivos HE, comercialmente disponibles (Instant Hematoxylin de Thermo scientific®).

Luego de la tinción con HE, se observó la muestra por medio de microscopía óptica y se determinó la presencia o la ausencia de *H. pylori*; en caso de estar ausente, se tomó del mismo bloque un corte adicional, el cual se sometió a la tinción especial de WS, preparada en el laboratorio según el protocolo de las Fuerzas Armadas de Estados Unidos (11).

Se siguieron los pasos descritos a continuación: i) se desparafinó el tejido, ii) se prepararon dos baños de flotación, uno de 43 °C de impregnación y otro de 54 °C de revelación, para luego tomar la temperatura, iii) en el baño de impregnación, se adicionó nitrato de plata al 1 % y cuando estuvo caliente se instalaron las placas por 30 min, iv) en el baño de revelación, se puso el nitrato de plata durante 30 minutos, así como gelatina al 5 %, hidroquinona o pirocatecol al 0,15 % y agua destilada, v) pasados 30 min, se tomaron 1,5 mL de nitrato de plata al 2 %; 3,75 mL de gelatina y 2 mL de pirocatecol, y se mezclaron, vi) posterior a

ello, se extrajeron las placas del baño de impregnación de nitrato de plata al 1 %, se ubicaron en la rejilla y se aplicó la solución anterior hasta obtener un color amarillo o café dorado, vii) se lavó con agua tridestilada caliente y se deshidrató con calor, viii) se evaluó a partir de la observación por microscopia óptica, igual que el corte anterior, con el fin de identificar la existencia o no del bacilo.

Solo en los casos de pacientes negativos para HE se registraron datos del reporte de patología, de los cuales se extrajeron las variables correspondientes para los análisis. Con los resultados obtenidos, se construyó una base de datos en Microsoft Excel y se analizaron variables como la presencia de *H. pylori* por WS, la cantidad de *H. pylori* por WS, la existencia de inflamación, el grado de dicha inflamación, la actividad inflamatoria, hiperplasia y características demográficas adicionales como la edad y el género, obtenidas de los registros clínicos cuando el paciente ingresó.

Asimismo, en el análisis estadístico se consideraron medidas descriptivas como la frecuencia relativa y la absoluta, así como medidas de tendencia central y de dispersión. Estas fueron analizadas con el software IBM SPSS statistics para Windows versión 24.0.

RESULTADOS

Se analizó un total de 314 muestras, de las cuales 105 fueron positivas y 209 fueron negativas para *H. pylori*, en la tin-

ción de HE. Durante el estudio se incluyeron solo las muestras negativas por HE y se excluyeron aquellas que fueron positivas. De las 209 muestras negativas por HE, el 45 % (94) fueron positivas respecto a la presencia de la bacteria al realizar la segunda coloración de WS, y el 55 % (115) de las muestras persistieron negativas (**Figura 1**).

La coloración especial de WS detectó, en su totalidad, cantidades escasas del bacilo en las biopsias que previamente habían sido negativas para HE (**Figura 2**). De las 209 muestras del estudio, el 66,9 % (140) correspondieron a pacientes del género femenino y el 33 % (69) de ellas al género masculino (33 %). Entre tanto, de las 140 muestras de pacientes del género femenino, 62 fueron positivas y 78 negativas por WS, mientras que de las 69 muestras del género masculino, 32 fueron positivas y 37 fueron negativas por WS.

El promedio de edad para las mujeres con gastritis crónica folicular en presencia de *H. pylori* fue de 50 años, mientras que en hombres fue de 42. En las 209 muestras negativas para HE, el rango de edad de los pacientes atendidos osciló entre 1 y 90 años. Entre tanto, se observó que el grupo etario más frecuentemente afectado estuvo entre los 41-60 años, pues 46 pacientes fueron positivos para *H. pylori* y 47 negativos para la WS.

Por otra parte, la población menos afectada estuvo entre los 81-100 años y se presentó solo un caso positivo para *H. pylori* al aplicarse la WS. Así pues, se encontró una

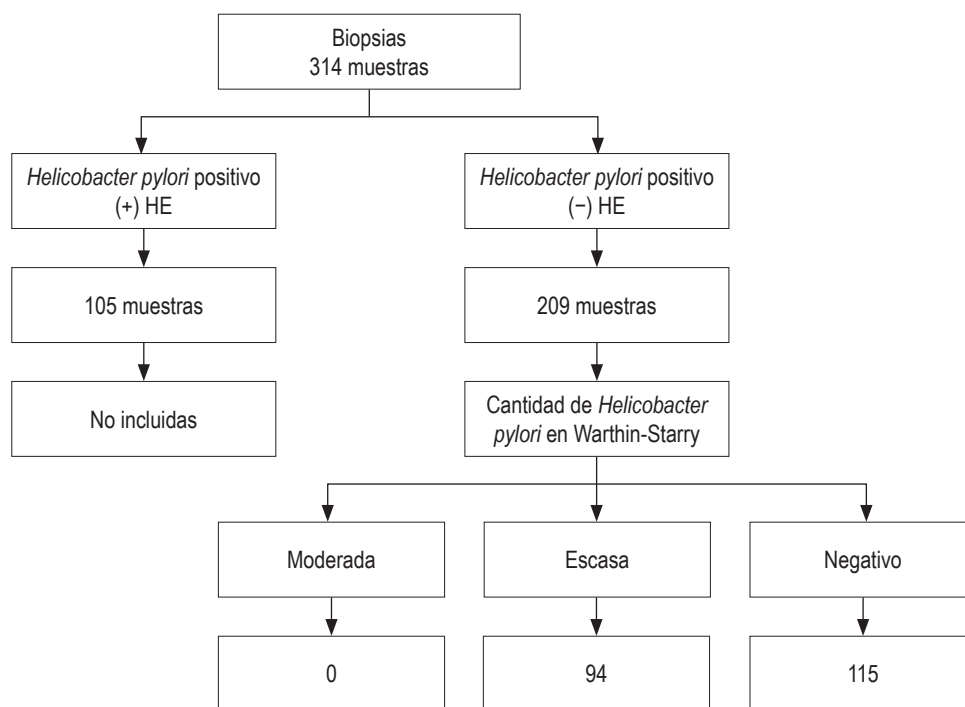


Figura 1. Distribución de las muestras analizadas por HE y WS. De las 314 muestras de la mucosa gástrica, 105 fueron positivas y 209 negativas al aplicar la coloración de HE. HE: hematoxilina-eosina.

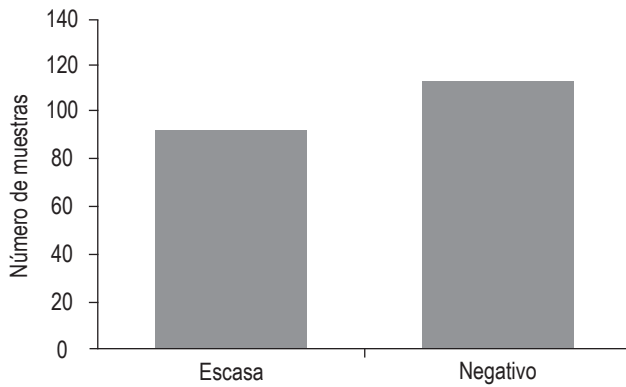


Figura 2. Cantidad de *H. pylori* en la coloración de WS. La coloración especial de WS detectó, en su mayoría, cantidades escasas del bacilo en las biopsias previamente negativas para HE. WS: tinción de Warthin-Starry

diferencia marcada en el grupo de 0-20 años, con una frecuencia de casos de 8 positivos y 21 negativos para la WS (Figura 3).

Con relación a la cantidad de bacterias, se encontró que el 100 % (94) de aquellos pacientes que resultaron positivos por WS presentaron una escasa cantidad de *H. pylori*. También se detectó que, de las 94 muestras positivas para WS, el 84 % (79) presentaron un grado de inflamación moderado en comparación con 91 muestras negativas; un 9,6 % (9) mostraron un grado de inflamación severa (14 en las negativas), y un 6,4 % (6), un grado de inflamación leve (10 en las negativas) (Figura 4).

Con respecto a la actividad inflamatoria, se identificó que el 91 % (84) de las muestras positivas por WS presentaron una actividad inflamatoria leve, en comparación con 107 muestras negativas (Figura 5).

Al comparar las dos tinciones, se puede observar que en HE se presentan agregados linfoides con centros germinales, pero no se logra identificar claramente el *H. pylori* (Figura 6A), a diferencia de la tinción con WS, en la cual se destacan escasos bacilos que corresponden a bacilos de *H. pylori* (Figura 6B).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se compararon dos métodos de tinciones histológicas, con el objetivo de determinar el valor diagnóstico de la tinción WS para la identificación de *H. pylori* en biopsias gástricas de pacientes con gastritis crónica folicular, previamente negativas con la coloración de HE.

La WS es una coloración especial empleada para la detección histológica de *H. pylori* y de espiroquetas en muestras de tejido gástrico (13). Su componente principal es el nitrato de plata, el cual se precipita sobre la membrana del microorganismo y permite que esta se visualice más gruesa y sea fácil de identificar con el microscopio (14). La WS debe ser realizada por una persona experta en el campo de tinciones, debido a que demanda mucho cuidado, pues puede presentarse una precipitación excesiva de la plata o una decoloración excesiva de las muestras, lo que altera el resultado de la lectura del microscopio (15).

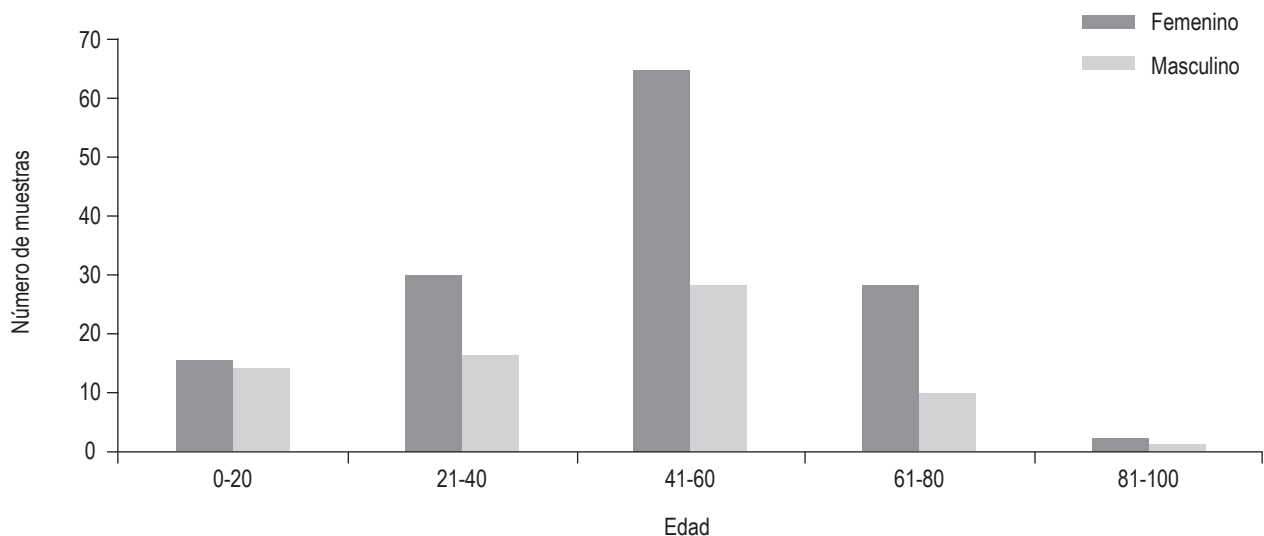


Figura 3. Grupo etario más afectado según la edad y el sexo. El promedio de edad para las mujeres con gastritis crónica folicular en presencia de *H. pylori* fue de 50 años, mientras que en hombres fue de 42. El grupo etario más frecuentemente afectado estuvo entre los 41-60 años.

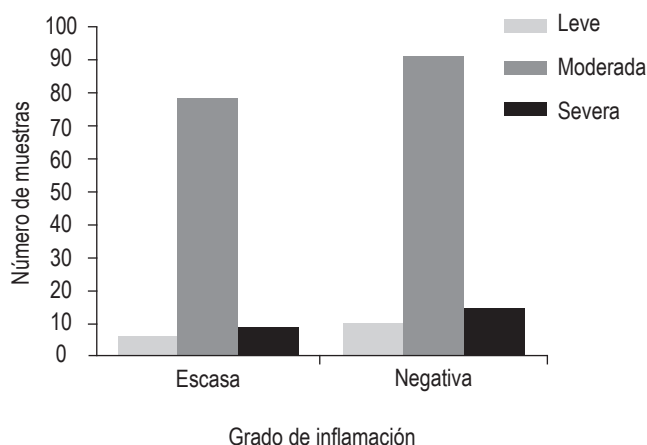


Figura 4. Relación del grado de inflamación con la cantidad de *H. pylori* presente en la coloración de la WS. Del total de las 94 muestras que fueron positivas para WS, el 84 % (79) presentaron un grado de inflamación moderado, un 9,6 % (9) mostró un grado de inflamación severa y un 6,4 % (6) un grado de inflamación leve.

En presencia de actividad inflamatoria leve, la tinción de WS se adhiere mejor a los bacilos, mientras que en la actividad inflamatoria moderada los infiltrados de células inflamatorias se superponen al bacilo y disminuyen la capacidad de fijación de WS a este bacilo, lo cual es relevante para el diagnóstico histológico, ya que, como lo estamos reportando en este estudio, la mayoría de las muestras presentan actividad inflamatoria leve.

Por esta razón, la aplicación de WS es ideal para detectar la presencia del bacilo. Similar a lo reportado por Velásquez y colaboradores (15), nuestro estudio encontró que la WS tiene la capacidad de identificar cantidades escasas de la bacteria, mientras que la HE tiene el potencial de teñir la bacteria cuando esta se encuentra en gran cantidad en los cortes histológicos, motivo por el cual la tinción de rutina HE genera falsos negativos (16).

Los resultados derivados del presente estudio confirman que la tinción especial de WS detecta con mayor frecuencia la presencia de *H. pylori* en los casos de gastritis crónica folicular previamente negativas con la coloración de HE, como se ha documentado en otros estudios (13-17).

Asimismo, el presente estudio concluye que la WS es más eficiente que la HE para confirmar la presencia de la bacteria en gastritis de patrón folicular, por lo cual se podría considerar aplicarla dentro de los protocolos diagnósticos en los laboratorios de patología locales como tinción inicial, debido a que esta práctica no es empleada por la mayoría de patólogos, al no evidenciar inicialmente el bacilo, el cual se expone al usar la WS.

Aunque la WS representa un mayor valor económico en su implementación en el laboratorio, un personal técnico especializado (18) y una mayor laboriosidad en la preparación de los reactivos -los cuales no están disponibles comercialmente en nuestro medio- haría más costo-efectivo el diagnóstico de *H. pylori*. A partir de ello, se propende por un diagnóstico y un tratamiento precoces, a fin de evitar las secuelas de esta bacteria, principalmente el cáncer gástrico.

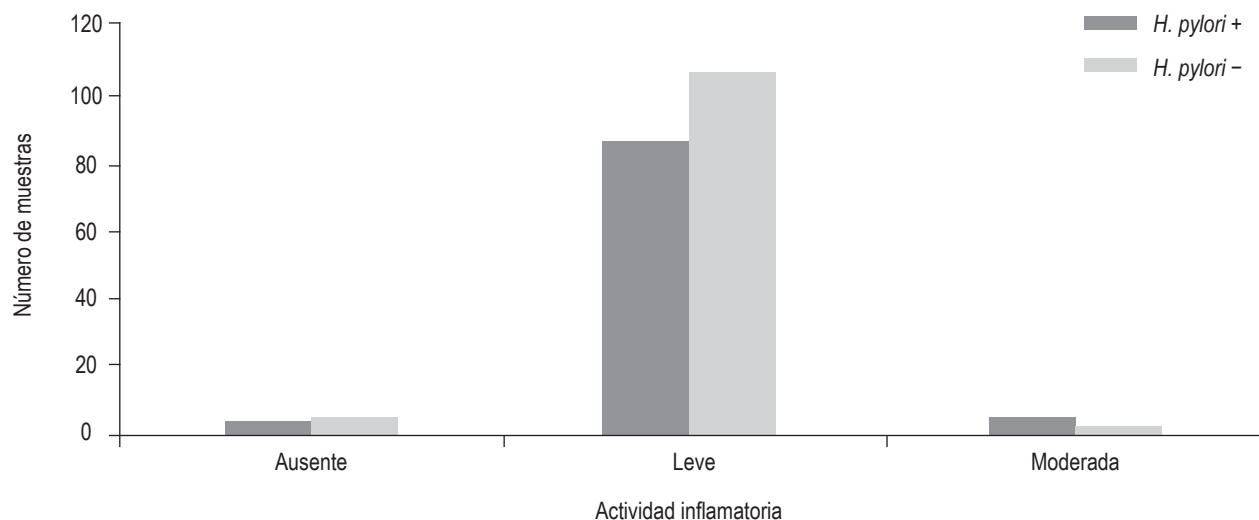


Figura 5. Presencia de *H. pylori* en la coloración de la WS de acuerdo con la actividad inflamatoria. Se identificó que el 91 % (84) de las muestras positivas por WS presentaron una actividad inflamatoria leve, en comparación con 107 muestras negativas.

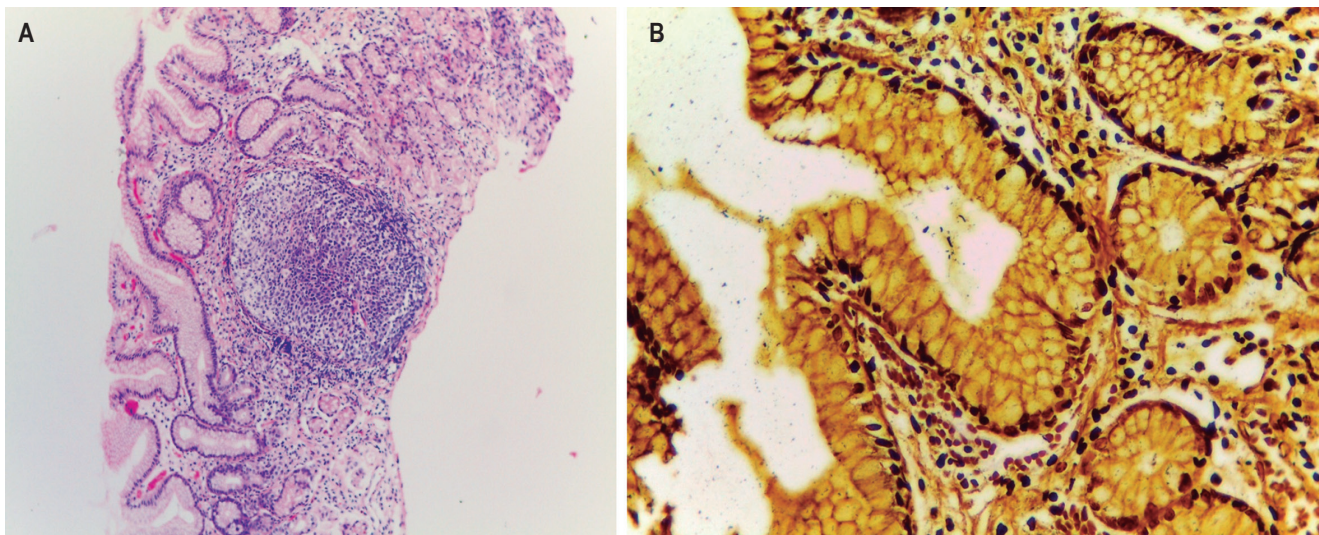


Figura 6. A. *H. pylori* en la coloración rutinaria de HE 4x. Se observan agregados linfoides con centros germinales activos. Los agregados están rodeados por un proceso inflamatorio linfoplasmocitario. B. *H. pylori* en la coloración especial de WS 40x. Se observa en la luz de algunas glándulas que se destacan escasos bacilos espirales negros, los cuales corresponden a bacilos *H. pylori*.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales de los pacientes.

Conflictos de interés

Los autores declaran que el proyecto no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Correa S, Cardona AF, Correa T, Correa LA, García HI, Estrada S. Prevalencia de *Helicobacter pylori* y características histopatológicas en biopsias gástricas de pacientes con síntomas dispépticos en un centro de referencia de Medellín. Rev Col Gastroenterol. 2016;31(1):9-15. <https://doi.org/10.22516/25007440.67>
- Buriticá VJ, Becerra LF, Salazar A. Enfermedad ácido péptica. Arch Med Univ Manizales Fac Med. 2005;11:46-55. <https://doi.org/10.30554/archmed.11.0.1534.2005>
- Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. J Clin Gastroenterol. 2007;41(6):548-58. <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e318030e3c3>
- Garg B, Sandhu V, Sood N, Sood A, Malhotra V. Histopathological analysis of chronic gastritis and correlation of pathological features with each other and with endoscopic findings. Pol J Pathol. 2012;63(3):172-8. <https://doi.org/10.5114/pjp.2012.31501>
- Ramírez A, Sánchez R. *Helicobacter Pylori* y Cáncer Gástrico. Rev Gastroenterol Perú. 2008;28:258-266.
- Martínez JD, Riveros SC. Hiperplasia linfocitaria folicular gástrica e infección por *Helicobacter pylori* en adultos colombianos. 2009;24(2):148-156.
- Camargo MC, Yepes MC, Cerón C, Guerrero N, Bravo LE, Correa P, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer. Helicobacter. 2004;9(3):262-70. <https://doi.org/10.1111/j.1083-4389.2004.00221.x>
- Alba RS, Toledo RA, Viana ML. *Helicobacter pylori*: Clínica, diagnóstico y tratamiento. Rev Posgrado Vía Cátedra Med. 2006;158:9-12.
- Marín R, Salas P, Mena F, Sierra R. Identificación histológica de *Helicobacter pylori* por los métodos de tinción de Warthin-Stary y Giménez en biopsias gástricas. Rev Med Costa Rica Centroam. 1996;53(537):147-151.
- Fallone CA, Loo VG, Lough J, Barkun AN. Hematoxylin and eosin staining of gastric tissue for the detection of *Helicobacter pylori*. Helicobacter. 1997;2(1):32-5. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.1997.tb00054.x>
- Prophet EB, Mills B, Arrington J, Sobón L. Métodos histotecnológicos. Washington: Registro de Patología de los Estados Unidos de América (ARP) e Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos de América (AFIP);1995.
- Campuzano G. *Helicobacter Pylori*: de la gastritis al cáncer gástrico. Medellín: Editora Médica Colombiana S.A., 8ª edición; 2017.

13. Kit de plateado según Warthin-Starry modificado para la detección de *Helicobacter pylori* y Spirochaetes en cortes parafínicos. Burlington: EMD Millipore Corporation; 2019.
14. Giugni MC, Benmelej A, Graciani G, Gómez JM, Roldán JN, Costamagna A, et al. Comparación de coloraciones histológicas para el diagnóstico de *Helicobacter Pylori*. Rev FABICIB. 1998;2(1):151-155. <https://doi.org/10.14409/fabicib.v2i1.611>
15. Joaquín ID, Mendoza AG, Salazar JL. Valor diagnóstico de la tinción de Warthin Starry para la identificación de *H. pylori* en biopsias gástricas. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2016.
16. Amores J, Arredondo A, Martínez B, Estrada Y, Pereira L, Potente A. Correlación histologicamicrobiológica en el diagnóstico de *Helicobacter pylori*. Rev Mex Patol Clin. 2010;57(3):135-142.
17. Ortiz-Martínez MA, Salazar-Valdez OR, Brito-Zurita OR, Abundis-Castro L, García-Bajeca C, Gutiérrez-López SJ, et al. Detección de *Helicobacter pylori* en niños con los métodos de Gram, Giemsa y Warthing-Starry, inicialmente negativos con otras técnicas histológicas. Rev Gastroenterol Mex. 2005;70(2):143-145.
18. Vela-Velásquez CT. Comparación entre las biopsias gástricas sin fijar 24 horas frente a la biopsia convencional para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en un hospital de referencia de Perú. Rev Perú Med Exp Salud Pública. 2011;28(1):42-46. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2011.281.454>

Desarrollo de modelos educativos para el aprendizaje de nuevas técnicas endoscópicas: miotomía endoscópica por vía oral (POEM) y elastografía por ultrasonido endoscópico

Educational models for learning Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) and Endoscopic Ultrasound Elastography

Martín Alonso Gómez Zuleta, MD,^{1*} Óscar Fernando Ruiz Morales, MD,² Hernando Marulanda Fernández, MD.³

¹ Médico internista y gastroenterólogo. Unidad de gastroenterología y ecoendoscopia, UGEC. Hospital Universitario Nacional. Profesor de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

² Médico internista y gastroenterólogo. Unidad de gastroenterología y ecoendoscopia, UGEC. Hospital Universitario Nacional. Profesor de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

³ Médico internista. *Fellow* de gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Hospital Universitario Nacional.

*Correspondencia: Martín Alonso Gómez Zuleta, martinalonsogomez@gmail.com

Fecha recibido: 26/11/18

Fecha aceptado: 28/01/19

Resumen

Objetivos: presentar el desarrollo de modelos educativos para el aprendizaje de dos técnicas endoscópicas vigentes, ampliamente difundidas y de gran implicación clínica, con la única intención de permitir la adquisición de destrezas básicas y avanzadas a residentes y gastroenterólogos. **Materiales y métodos:** se idearon dos modelos sencillos, de muy bajo costo, fácilmente reproducibles y reutilizables, con los cuales se logra ejecutar la totalidad de los procedimientos descritos. Además, permiten al operador integrar el desarrollo de habilidades y la adquisición de los conceptos teóricos mínimos requeridos, sin las presiones generadas por el riesgo existente de complicaciones. **Resultados:** la tendencia actual a nivel mundial se conduce hacia el desarrollo de modelos de enseñanza que aceleren la curva de aprendizaje, así como de procedimientos altamente exigentes y asociados a complicaciones potencialmente graves. Con estos modelos es posible poner a prueba al endoscopista, mediante una evaluación continua y supervisada. Su implementación en unidades de gastroenterología es sencilla, sin la necesidad de una inversión superlativa o el desplazamiento a otros países. **Conclusiones:** se trata de un gran aporte al desarrollo científico y educativo de nuestro país, ya que la creación y la implementación de nuevas técnicas endoscópicas y su aprendizaje no deben ser asumidos por los pacientes. En este punto, estamos de acuerdo con los conceptos emitidos por diferentes asociaciones médicas respecto a que los cursos teórico-prácticos de corta duración -y en algunas ocasiones virtuales- no constituyen una formación mínima, requerida para lograr la acreditación.

Palabras clave

POEM, elastografía, ecoendoscopia, acalasia, lesiones quísticas, tumores sólidos.

Abstract

Objectives: This article presents the development of educational models for learning two widespread recent endoscopic techniques which have great clinical implications. Its sole intention is to allow acquisition of basic and advanced skills by residents and gastroenterologists. **Materials and methods:** Two simple, very low cost, easily reproducible and reusable models were devised. Procedures are fully described in ways that allow the operator to integrate the development of skills and acquisition of the minimum theoretical concepts required without the pressures generated by risks of complications. **Results:** The current global trend is to develop teaching models that accelerate the learning curve for highly demanding procedures that are associated with potentially serious complications. With these models it is possible to test endoscopists through continuous supervised evaluations. Implementation by gastroenterology units can be done easily without the need for large investments or travel to other countries. **Conclusions:** This is a great contribution to the scientific and educational development of Colombia since neither development of new endoscopic techniques nor the process of learning how to perform them should put patients at risk. We agree with the ideas of numerous medical associations regarding theoretical-practical courses of short duration even though some virtual sessions, "do not constitute the minimum training required needed for accreditation."

Keywords

POEM, elastography, echoendoscopy, achalasia, cystic lesions, solid tumors.

INTRODUCCIÓN

Este trabajo propende incentivar el desarrollo de modelos educativos a partir de dos técnicas endoscópicas de gran interés y con una amplia aplicación actual. Nuestro objetivo es permitir la adquisición de destrezas básicas y avanzadas a residentes y gastroenterólogos, así como también definir un método de evaluación sistemática que contribuya a establecer los requerimientos mínimos y objetivos para su práctica.

La implementación de estos modelos constituye, en nuestro criterio, una necesidad, dado que los cursos prácticos de corta duración no representan una formación mínima requerida para acreditarse en dichos procedimientos. En este punto, coincidimos con una gran diversidad de asociaciones médicas.

La explosión en el desarrollo de estas nuevas técnicas endoscópicas requiere un ejercicio continuo de habilidades procedimentales, las cuales no deben realizarse sobre pacientes, ya que las complicaciones derivadas de la impericia son inaceptables (1). Urge entonces el establecimiento de programas estructurados para el aprendizaje en técnicas avanzadas (2), sin la necesidad de una inversión superlativa o el desplazamiento a otros países en su búsqueda (3).

En la actualidad, se cuenta con diferentes tipos de simuladores, dentro de los que se destacan modelos animales, simuladores biológicos y virtuales. Estos simuladores logran acelerar la curva de aprendizaje (entrenamiento) o el mantenimiento de la competencia ante períodos largos sin su ejercicio (reentrenamiento) (4).

Recientemente, la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*, ASGE) ha conceptualizado al respecto y ha considerado que la simulación virtual es inferior frente al modelo animal *in vivo* y al simulador con piezas orgánicas (5).

LA MIOTOMÍA ENDOSCÓPICA POR VÍA ORAL

La miotomía endoscópica por vía oral (*Per-Oral Endoscopic Myotomy*, POEM) es un procedimiento exigente, asociado a complicaciones potencialmente graves (6). Ante la complejidad de esta técnica, la recomendación de las sociedades de endoscopia a nivel mundial es que, luego de dominar procedimientos de terapéutica avanzada, se deben proveer e implementar estrategias de entrenamiento que simulen escenarios clínicos intraprocedimentales, previas a su uso y ejecución en seres humanos (7).

Los modelos que se encuentran actualmente en desarrollo son múltiples y pueden dividirse en biológicos y no biológicos. Dentro de ellos se destacan las espumas, los esófagos y los estómagos explantados de origen animal e

incluso animales vivos bajo sedación (8). De estos últimos, es probable que el cerdo sea el modelo animal más apropiado en el desarrollo de habilidades y técnicas para la miotomía endoscópica.

El cerdo muestra ventajas como que cuenta con un esófago más largo, un espacio submucoso más blando y una distribución de las fibras musculares de la unión esofago-gástrica variable, lo cual genera un reto adicional durante el entrenamiento (9).

ELASTOGRAFÍA EN ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO

El ultrasonido endoscópico es un procedimiento que ha modificado el quehacer del gastroenterólogo, puesto que ha permitido la integración con diferentes subespecialidades de la medicina. Así, para su interpretación se toman conductas que modifican de forma radical al pronóstico y el tratamiento definitivos (10).

En este contexto, el uso del ultrasonido en Colombia aún no está ampliamente difundido, en vista de los costos de los dispositivos y de que son pocos los centros en los cuales se implementan con una adecuada técnica y alta calidad (11). Por tanto, el entrenamiento de los especialistas en gastroenterología y endoscopia debería incluir en su primera fase la utilización de modelos de aprendizaje, para que mediante una práctica supervisada se alcancen ciertas habilidades antes de la intervención en el paciente y se logren evitar las complicaciones que pudieran surgir durante este proceso (12).

La curva de aprendizaje es larga y sus complicaciones asociadas son, en general, graves. Dentro de estas complicaciones se halla la presencia de perforaciones, sangrados e infecciones (13). Sin embargo, es probable que la complicación más temida por los ecoendoscopistas sea un error en la aproximación diagnóstica, puesto que si ocurre uno de estos casos se corre el riesgo de atentar de forma directa contra la condición del paciente, y de manera indirecta contra el bienestar del médico.

Así bien, se debe asegurar un aprendizaje de las diferentes técnicas (diagnósticas y terapéuticas) sin poner en riesgo la seguridad del paciente (14). Una de las herramientas tecnológicas desarrolladas con este fin, e incluida en los equipos de ultrasonografía de última generación, es la elastografía cuantitativa, la cual permite al operador acercarse a las características estructurales de las alteraciones documentadas, de forma rápida y práctica. Todo ello contribuye a orientar y establecer una probable etiología.

Con todo este panorama, hemos decidido desarrollar un modelo de aplicación elastográfico que permite una aproximación y asimilación del concepto para su implementación adecuada (15).

MATERIALES Y MÉTODOS

Elaboración y montaje del modelo POEM

Para la elaboración de este modelo, se utiliza el bloque de esófago, estómago y segunda porción duodenal, extraído de los cerdos. Se propende, entonces, por dejar un segmento del esófago que en promedio mide 30 cm. Luego de ello, se lava con una solución salina, se retiran los restos de alimentos y se realiza una pequeña incisión a través de la curvatura mayor, con el fin de invaginar la mucosa y lograr una mejor preparación.

Después de seguir estos pasos, se hace énfasis en la unión esofagogástrica y la región subcardial, no solo por el interés en el área de trabajo, sino también porque frecuentemente observamos cómo se acumulan restos de alimentos a este nivel. Seguido de ello, se realiza el cierre de la incisión practicada sobre el cuerpo gástrico con puntos continuos, así como de la segunda porción duodenal para garantizar una adecuada insuflación.

La pieza, en su totalidad, se articula sobre una base de poliestireno expandido (Icopor), que consta de dos láminas cuyo tamaño aproximado es de 50 x 50 cm. Mientras tanto, en la tapa superior se realiza un corte anatómico de forma que coincida con la disposición y el tamaño del segmento esófago-estómago. Asimismo, sobre la lámina de poliestireno se ubica la placa de la unidad electroquirúrgica.

gica, adherida a la cara posterior del estómago explantado y se le aplica un gel conductor.

En el extremo proximal del esófago se ubica una jeringa de 20 cm modificada, con el fin de que se disponga en forma de sobretubo y permita el avance del endoscopio con facilidad. Esta jeringa se fija en la porción proximal del esófago, mediante abrazaderas de plástico, las cuales permiten fijar y articular el modelo. Además, se utiliza un guante de látex perforado en el orificio proximal de la jeringa, para que funcione a manera de válvula y se limite la fuga de aire (**Figura 1**).

Luego de realizar el montaje descrito, se preparan los insumos requeridos dentro del procedimiento. Entre ellos, un endoscopio, una aguja de inyección, solución salina, índigo carmín, una unidad electroquirúrgica modelo ERBE con las configuraciones predeterminadas para la disrupción mucosa y la miotomía, una pinza de coagulación, un bisturí de punta triangular y endoclips (**Figuras 2 y 3**).

Descripción del procedimiento

Al iniciar, se realiza una endoscopia diagnóstica y se identifica la distancia a la cual se ubica la unión esofagogástrica. Justo 15 cm antes de esta, se comienza el procedimiento, elevando la mucosa mediante una inyección de dilución de solución salina e índigo carmín.

Se plantea la posibilidad de realizar abordajes anteriores o posteriores, con el fin de garantizar el desarrollo de las



Figura 1. Montaje del modelo POEM.

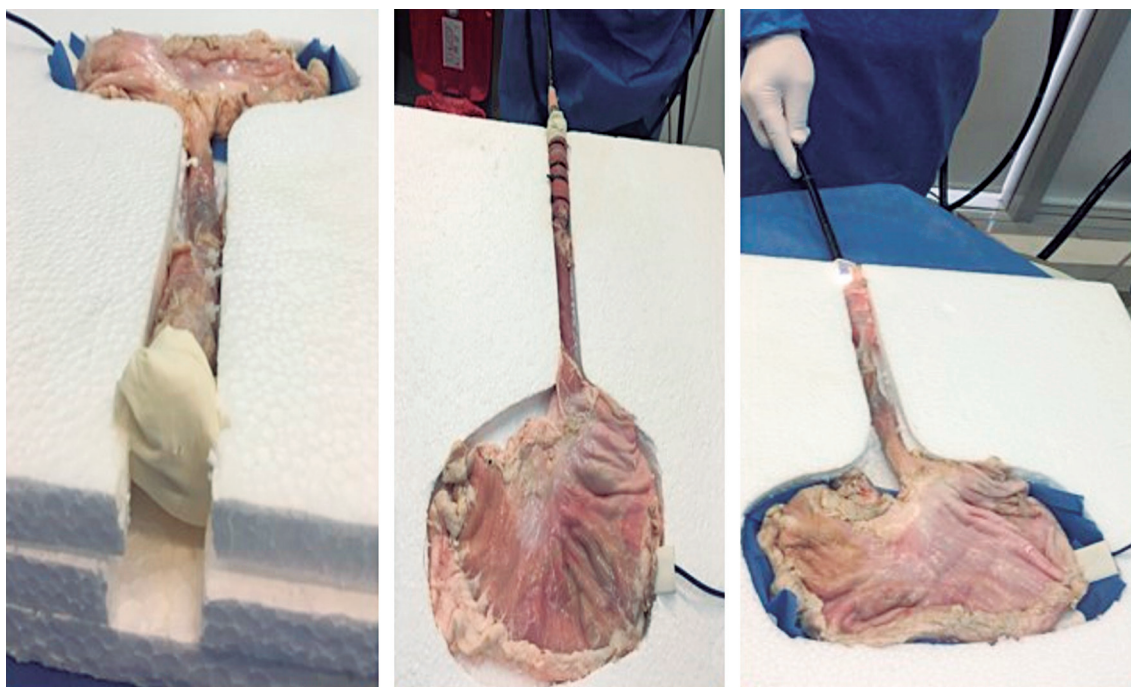


Figura 2. Modelo POEM articulado e inicio del procedimiento.

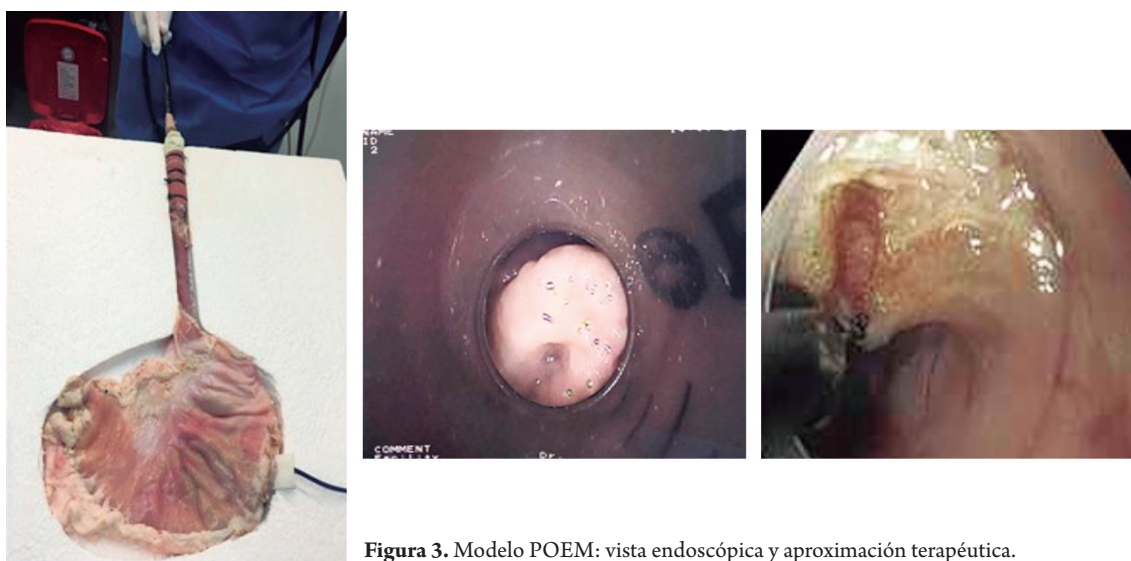


Figura 3. Modelo POEM: vista endoscópica y aproximación terapéutica.

competencias necesarias, ante la posibilidad de múltiples variantes anatómicas encontradas en los pacientes con acalasia.

Luego de escoger el abordaje deseado, se realiza una incisión en la mucosa en sentido transversal de 2 cm de largo y, posteriormente, se desliza la punta del endoscopio al espacio submucoso, a fin de crear el túnel a partir de una técnica de inyección y disección constante (**Figura 4**).

Ante la preocupación y las múltiples técnicas descritas para asegurar la profundidad de la inserción, hemos adoptado una modificación a la técnica: se realiza una inyección adicional justo sobre el cardias con índigo carmín, lo cual nos facilita identificar el extremo distal y garantiza la trayectoria deseada con el túnel. Todo ello, sin necesidad del uso de endoscopios accesorios o de retiros repetidos del túnel, lo que podría ampliar el corte mucoso inicial.



Figura 4. Modelo POEM: vista endoscópica y exterior durante el procedimiento.

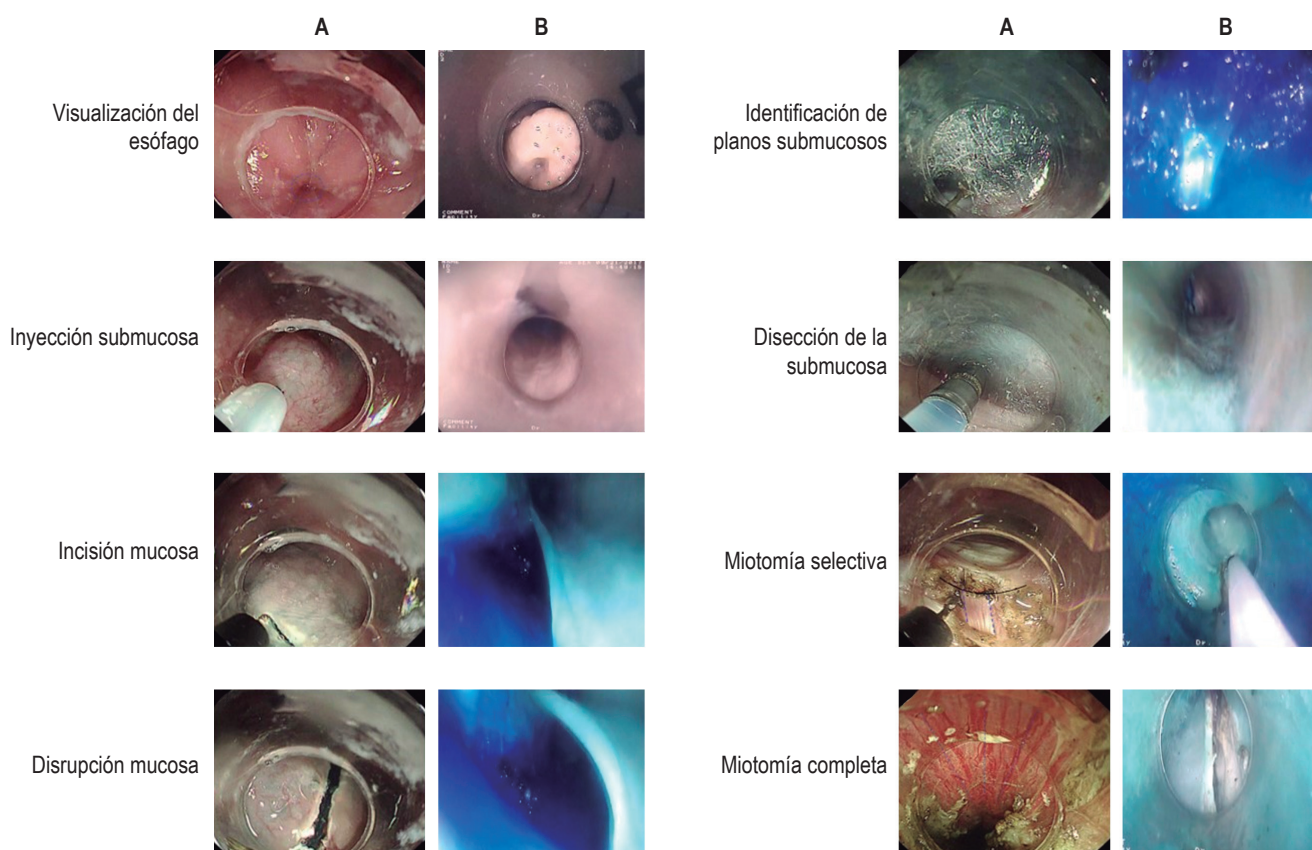


Figura 5. Gráficos comparativos de nuestro modelo (B) con casos *in vivo* (A). Modificada de la referencia 16.

La miotomía de las fibras musculares se realiza a partir de la técnica de alzar y cortar hasta 2 cm de la marca distal o la unión esofagogastrica. Una vez concluida la miotomía, se efectúa el cierre de la incisión mucosa mediante endoclips (16) (**Figura 5**).

Modelo de elastografía en ultrasonido endoscópico

Elaboración y montaje

Para la creación de este modelo, se utilizan materiales como un recipiente plástico de 5 L, 400 g de gelatina, 2 L de agua, globos de plástico ocupados con aire, agua y aceite y diferentes elementos de distintas consistencias que se introducen dentro del modelo. Entre estos objetos, se emplean pelotas de caucho, uvas, arvejas o cubos de carne, los cuales permiten la evaluación elastográfica.

Así pues, se deben mezclar los 400 g de gelatina y el agua sobre el recipiente plástico. Cuando la mezcla se solidifique se incluyen los diferentes elementos de apariencia sólida y quística descritos. Luego de ello, el modelo se deja en refrigeración para utilizarlo a la mañana siguiente. Una vez preparado, se esperan 12 h para su uso. Después de que haya finalizado la jornada de entrenamiento, se refrigera nuevamente para prolongar su uso por 8 días (**Figura 6**).

Descripción del procedimiento

El procedimiento se inicia con la ecoendoscopia radial. Antes de empezar esta práctica, se ubica el balón en la punta del ecoendoscopio. Asimismo, el globo puede reemplazarse por globos de piñata, ya que su costo es menor. Posteriormente, se corta el globo por su extremo abierto y luego se fija al transductor con seda dental. Luego de fijar

el balón, se introduce el equipo y comienza el aprendizaje, para lo cual es necesario familiarizarse con la consola y demostrar cómo se puede afectar la calidad de la imagen y también de qué forma esta se puede optimizar (ganancias, rangos, contrastes) (**Figura 7**).

Luego de realizar todo este proceso, se identifican y se evalúan las características de las lesiones que se encuentran (previamente introducidas), las cuales tienen diferentes particularidades ecogénicas. Se hace esta detección y valoración, con el fin de aprender a diferenciar una imagen anecoica (líquida), isoecoica, hipoeicoica o hipereicoica.

También se evalúan los diferentes volúmenes (esféricos, ovalados, lineales), lo cual permite realizar una medición de las lesiones y contribuye al aprendizaje en el manejo del calíper. Estos instrumentos permiten efectuar una medición en dos dimensiones y calcular los volúmenes (**Figura 8**).

Una vez se hayan completado dichas destrezas, es necesario cambiar al equipo lineal y se muestran las diferencias entre el equipo radial y el lineal. Se identifica, entonces, que la imagen con el equipo radial es de 360° frente a la generada por la lineal, que es de 160°. De igual forma, se observan las diferencias existentes entre las consolas, el uso del Doppler y la medición de las imágenes.

Al lograr un completo dominio de estas habilidades, se inicia el entrenamiento en la utilidad de la elastografía, a fin de determinar los parámetros relativos a la organización estructural de los tejidos, su consistencia y los cambios de rigidez de los diferentes elementos. Todo ello se basa en la interpretación y el cálculo de los conceptos de *Strain Ratio* e histograma lineal, lo cual permite una aproximación a la etiología, como en los casos de lesiones neoplásicas frente a las no neoplásicas.



Figura 6. Modelo de elastografía en ultrasonido endoscópico.

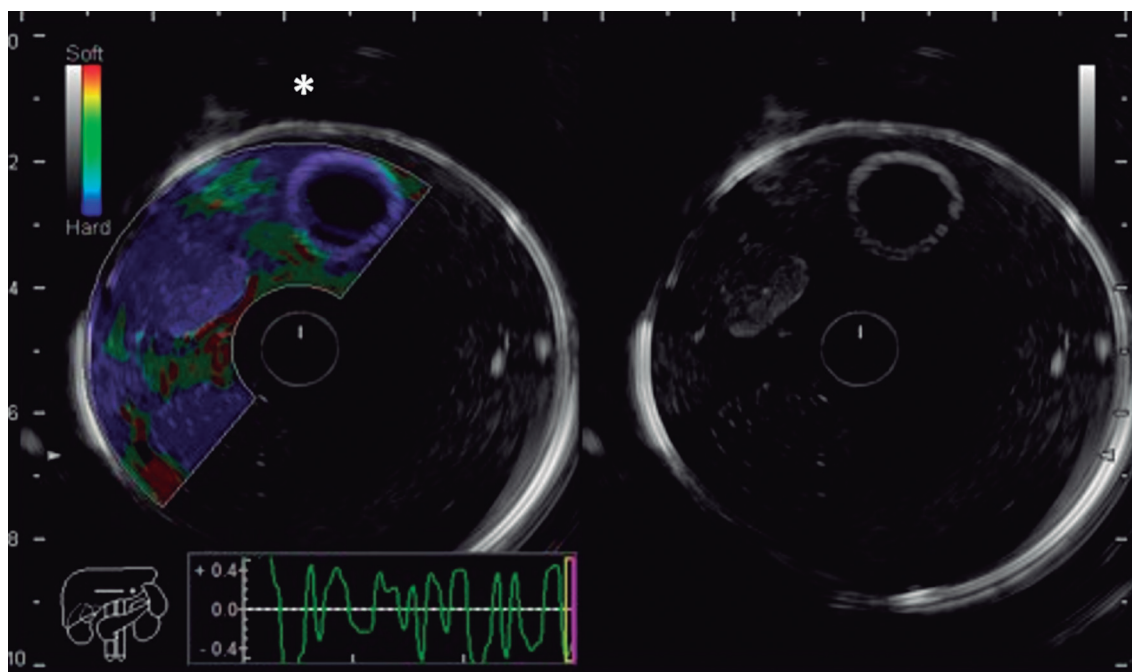


Figura 7. Modelo de elastografía y vista ecoendoscópica: nótese las características ecogénicas de las distintas lesiones (quísticas y sólidas) a la derecha; a la izquierda se demuestra cómo las lesiones quísticas no tienen un patrón elastográfico (*).

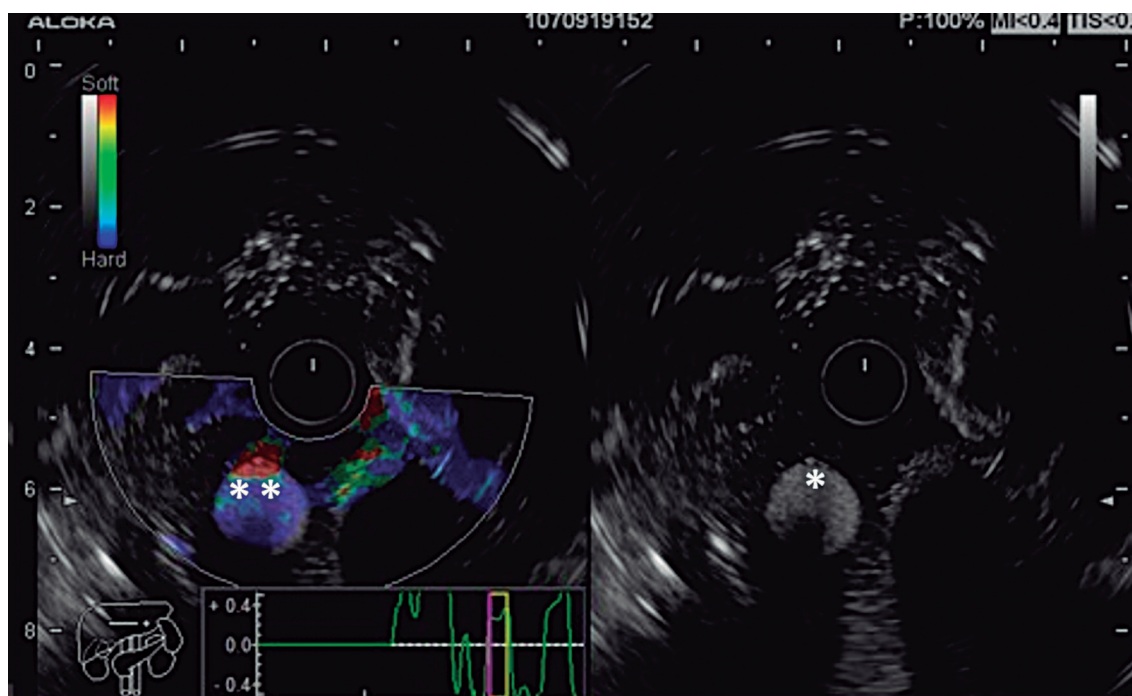


Figura 8. Modelo de elastografía y vista ecoendoscópica: se resaltan las características ecogénicas de una lesión sólida a la derecha (*), y su representación elastográfica (**)

Entre tanto, la elastografía cuantitativa se basa en la medición de la velocidad de propagación de las ondas transversales de cizallamiento (*Shear Wave*). Estas ondas se producen en el proceso de compresión de un tejido y su recuperación a la forma original (15). Además, se representan en mapas de calor que varían de azul (tejidos más duros o rígidos) a rojos (tejidos más blandos) (17).

Dentro de este contexto, el valor del *Strain Ratio* se basa en la relación de la tensión promedio medida en una lesión sólida, en comparación con la tensión promedio de un área similar de tejido sano o adyacente a la lesión (18). La diferencia en la deformación refleja la rigidez relativa de la lesión, tal y como se muestra en la **Figura 9**. En diversos estudios, un valor de *Strain Ratio* >20 (más duro) ha sido relacionado con lesiones malignas (19, 20).

DISCUSIÓN

La creación de un tercer espacio (túnel submucoso) ha generado múltiples opciones terapéuticas y diagnósticas para diferentes patologías con resultados favorables y sus indicaciones son cada vez mayores (21). Dentro de ellas se incluyen trastornos funcionales esofágicos como la acalasia, el espasmo difuso esofágico, las alteraciones del vaciamiento gástrico. Además, posibilita las resecciones

de tumores subepiteliales esofagogástricos mínimamente invasivos. Por tanto, es fundamental que el endoscopista se familiarice con su técnica y garantice un menor margen de complicaciones derivadas de la intervención *per se* (22).

De forma intencional, hemos dejado la segunda porción duodenal dentro del modelo, ya que consideramos que esta puede implementarse en la unidad de endoscopia, a fin de realizar la simulación de una POEM gástrica como tratamiento para la gastroparesia (23).

Por otro lado, el modelo de enseñanza de elastografía en ultrasonido endoscópico permite el aprendizaje de los fundamentos básicos de esta interesante técnica de una manera sencilla. Así pues, su uso garantiza una adecuada interacción y el conocimiento de cada uno de los dispositivos de la consola y los equipos. De forma adicional, establece con plenitud la identificación y el detalle de las diferentes características radiológicas de las lesiones, lo que acostumbra a la mano y al ojo para su detección (24).

Se hace fácil el planteamiento de casos clínicos por parte del tutor, previos al enfrentamiento con el modelo, para lo cual se diseña y se elige de forma práctica el tipo de lesión que se va a identificar. Esto permite, además, elaborar un formato de evaluación continua, puesto que si bien el aprendizaje de la técnica es rápido, el gran universo conceptual y la correlación clínica son los aspectos que con-

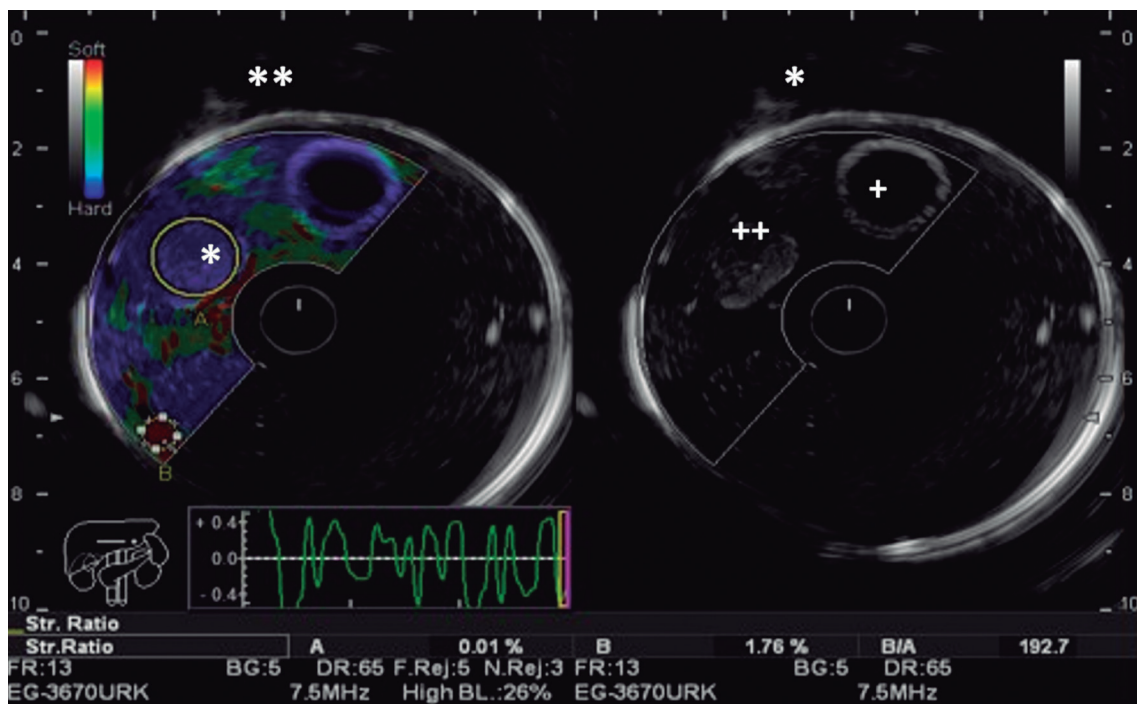


Figura 9. Modelo de elastografía y vista ecoendoscópica: a la derecha, lesión quística (+) y lesión sólida (++); a la izquierda se evalúa el patrón elastográfico principalmente azul (*) y se realiza un cálculo de *Strain Ratio* (192).

tribuyen a una adecuada práctica y modifican el umbral terapéutico, sobre la base de los hallazgos elastográficos (25). Dicho factor nos parece fundamental y novedoso, dado que los conceptos excluidos de otros modelos tienen un fin eminentemente diagnóstico en relación únicamente con los hallazgos radiológicos (26-28).

CONCLUSIONES

Es clara la preocupación que subyace ante la introducción de técnicas diagnósticas y terapéuticas de alto impacto (económico, social, pronóstico, emocional, profesional) como estas. Por tanto, es imperativo que el profesional que las implemente tenga la idoneidad y la experiencia suficientes.

Si bien existen diferentes simuladores con altos detalles tecnológicos, su costo operativo los hace inalcanzables en nuestro medio. Por esto, consideramos nuestro aporte como un impulso fundamental en el desarrollo de las habilidades de gastroenterólogos y residentes en formación.

Los modelos educativos como los nuestros son esenciales en Colombia, puesto que su elaboración tiene un bajo costo. Asimismo, son fácilmente reproducibles, permiten múltiples usos y garantizan el fácil acceso a técnicas especializadas.

REFERENCIAS

1. Bisschops R, Wilmer A, Tack J. A survey on gastroenterology training in Europe. *Gut*. 2002;50(5):724-9. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.50.5.724>
2. McCashland T, Brand R, Lyden E, de Garmo P. The time and financial impact of training fellows in endoscopy. CORI Research Project. Clinical Outcomes Research Initiative. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3129-32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03280.x>
3. Bini EJ, Firoozi B, Choung RJ, Ali EM, Osman M, Weinshel EH. Systematic evaluation of complications related to endoscopy in a training setting: A prospective 30-day outcomes study. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(1):8-16. <https://doi.org/10.1067/mge.2003.15>
4. Cohen J, Thompson CC. The next generation of endoscopic simulation. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jul;108(7):1036-9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.390>
5. Varadarajulu S, Christein JD, Wilcox M. 298 Endoscopic Transmural Drainage of Pancreatic Fluid Collections (PFCs) in 200 Consecutive Patients: An Assessment of Outcomes. 2011;73(4):AB122. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.03.038>
6. AbouHashem Y, Dayal M, Savanah S, Štrkalj G. The application of 3D printing in anatomy education. *Med Educ Online*. 2015;20:29847. <https://doi.org/10.3402/meo.v20.29847>
7. Eleftheriadis N, Inoue H, Ikeda H, Onimaru M, Maselli R, Santi G. Submucosal tunnel endoscopy: Peroral endoscopic myotomy and peroral endoscopic tumor resection. *World J Gastrointest Endosc*. 2016;8(2):86-103. <https://doi.org/10.4253/wjge.v8.i2.86>
8. Li QL, Zhou PH. Perspective on peroral endoscopic myotomy for achalasia: Zhongshan experience. *Gut Liver*. 2015;9(2):152-8. <https://doi.org/10.5009/gnl14227>
9. Onimaru M, Inoue H, Ikeda H, Sato C, Sato H, Phalanusitthepha C, et al. Greater curvature myotomy is a safe and effective modified technique in peroral endoscopic myotomy (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2015;81(6):1370-7. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.11.014>
10. Onimaru M, Inoue H, Ikeda H, Yoshida A, Santi EG, Sato H, et al. Peroral endoscopic myotomy is a viable option for failed surgical esophagocardiomyotomy instead of redo surgical Heller myotomy: a single center prospective study. *J Am Coll Surg*. 2013;217(4):598-605. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.025>
11. Eleftheriadis N, Protopapas A, Katsogridakis J, Hatzitolios AI. Successful peroral endoscopic myotomy for radical treatment of sigmoid-type esophageal achalasia by Greek gastroenterologists. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(4):430-431.
12. Li QL, Chen WF, Zhou PH, Yao LQ, Xu MD, Hu JW, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a clinical comparative study of endoscopic full-thickness and circular muscle myotomy. *J Am Coll Surg*. 2013;217(3):442-51. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.04.033>
13. Sedlack RE, Kolars JC. Computer simulator training enhances the competency of gastroenterology fellows at colonoscopy: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):33-7. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04007.x>
14. Gómez MA. Utilidad de un modelo para el entrenamiento del ultrasonido endoscópico radial y lineal. *Rev Col Gastroenterol*. 2007;22:104-110.
15. Nightingale K, Bentley R, Trahey G. Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging. *Ultrason Imaging*. 2002;24(3):129-38. <https://doi.org/10.1177/016173460202400301>
16. Grimes KL, Inoue H. Per Oral Endoscopic Myotomy for Achalasia: A Detailed Description of the Technique and Review of the Literature. *Thorac Surg Clin*. 2016;26(2):147-62. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2015.12.003>
17. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1715-23. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.08.008>
18. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51(4):396-409. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2004.1295425>
19. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-13. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>

20. Sandrin L, Tanter M, Catheline S, Fink M. Shear modulus imaging with 2-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2002;49(4):426-35. <https://doi.org/10.1109/58.996560>
21. Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, Maccarty RL, Olson JE, Clain JE, et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology*. 2002;123(1):24-32. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.34163>
22. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 1997;45(5):387-93. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(97\)70149-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(97)70149-4)
23. Hochberger J, Maiss J, Magdeburg B, Cohen J, Hahn EG. Training simulators and education in gastrointestinal endoscopy: current status and perspectives in 2001. *Endoscopy*. 2001;33(6):541-9. <https://doi.org/10.1055/s-2001-14972>
24. Silver B, Metzger TS, Matalon TA. A simple phantom for learning needle placement for sonographically guided biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154(4):847-8. <https://doi.org/10.2214/ajr.154.4.2107686>
25. Burmester E, Leineweber T, Hacker S, Tiede U, Hütteroth TH, Höhne KH. EUS Meets Voxel-Man: three-dimensional anatomic animation of linear-array endoscopic ultrasound images. *Endoscopy*. 2004;36(8):726-30. <https://doi.org/10.1055/s-2004-825669>
26. Fusaroli P, Caletti G. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 2003;35(2):127-35. <https://doi.org/10.1055/s-2003-37010>
27. Classen M, Rupp H. Practical Endoscopy Training Using a New Gastrointestinal Phantom. *Endoscopy* 6 (1974) 127-131. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098609>
28. Qiao W, Bai Y, Lv R, Zhang W, Chen Y, Lei S, et al. The effect of virtual endoscopy simulator training on novices: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(2):e89224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089224>

Evaluación del dolor y la distensión abdominal según el agente insuflante (CO₂ frente al aire) en una unidad de endoscopia digestiva avanzada de Manizales, Colombia

Comparison of abdominal pain and distention due to insufflation with CO₂ versus insufflation with air in an advanced digestive endoscopy unit in Manizales, Colombia

Carlos Andrés Caicedo Q., MD,^{1*} Lázaro Antonio Arango M., MD.²

¹ Médico, cirujano general, residente de II año de Gastroenterología Clínica Quirúrgica. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

² Médico, cirujano general, gastroenterólogo clínico quirúrgico, coordinador del programa de Gastroenterología Clínica Quirúrgica, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

*Correspondencia: Carlos Andrés Caicedo, carloscaicedo81@hotmail.com

Fecha recibido: 28/12/18
Fecha aceptado: 03/05/19

Resumen

Objetivo: comparar la magnitud del dolor y el perímetro abdominal; la incidencia del dolor y la distensión abdominal, y las complicaciones según el agente insuflante utilizado. **Pacientes y método:** estudio prospectivo analítico de cohorte. Se recolectaron datos de 43 colangiopancreatografías retrógradas endoscópicas (CPRE) y 20 colonoscopias insufladas con dióxido de carbono (CO₂); para cada una se buscó un examen control con aire ambiente. En total, se sumaron 86 CPRE y 40 colonoscopias. Además, se realizó una caracterización clínica, un análisis bivariado y multivariado. **Resultados:** el procedimiento más doloroso fue la colonoscopia; sin embargo, el 60 % de los pacientes de colonoscopia, y el 70 % de aquellos de CPRE, no presentaron dolor 15 minutos después de haber despertado luego del examen. Asimismo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas según la indicación del examen, la presencia o intensidad de dolor al momento del procedimiento, la edad, el sexo o el diagnóstico. El riesgo relativo (RR) de dolor inmediato fue 4,8 veces superior, cuando la insuflación se realizó con aire en vez de CO₂ (RR = 4,8; intervalo de confianza [IC], 95 %: 2,3 a 9,2; $p < 0,001$). Entre tanto, el riesgo de distensión abdominal en el grupo con aire fue 2,6 veces superior, en comparación con el grupo insuflado con CO₂ (RR = 2,6; IC, 95 %: 1,8 a 3,9; $p < 0,001$). El CO₂ redujo la probabilidad y la magnitud de la distensión abdominal y del dolor inmediatos, posteriores a la colonoscopia o a la CPRE. No hubo complicaciones en ninguno de los 126 pacientes. **Conclusiones:** el dolor y la distensión abdominal se presentan con menor frecuencia e intensidad cuando se usa CO₂ como agente insuflante. Ninguno de los procedimientos presentó complicaciones mayores.

Palabras clave (DeCS)

Colonoscopia, dióxido de carbono, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, aire, circunferencia abdominal, dolor.

INTRODUCCIÓN

La forma más ampliamente usada para expandir la luz del colon durante el examen es la insuflación con aire, método que ha sido aplicado desde el advenimiento de la colonoscopia, en los años 60. El aire como método de insuflación se ha considerado una de las causas más evidentes de malestar durante el examen y posterior a él (1).

En búsqueda de solucionar esta molestia en un examen tan frecuente, y con tantas indicaciones, se han implementado algunas conductas. Una de ellas es el uso de agua y de dióxido de carbono (CO₂) (2, 3).

Este gas causa menos dolor, ya que se absorbe 160 veces más rápido que el nitrógeno y 13 veces más rápido que el oxígeno, ambos componentes principales del aire. El primer uso del CO₂ como agente insuflante ocurrió en 1984,

Abstract

Objective: This study compares the incidence of abdominal pain and distension, the magnitude of pain, abdominal perimeter, and related complications related to two different insufflating agents. **Patients and Method:** Prospective analytical cohort study. Data were collected from 43 performances of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCPs) and 20 colonoscopies in which patients were insufflated with CO₂. A control examination using ambient air for insufflation was performed for each patient. In total, 86 ERCPs and 40 colonoscopies were performed. The study includes clinical characterizations, bivariate analysis and multivariate analysis. **Results:** The most painful procedure was colonoscopy, but 60% of colonoscopy patients and 70% of ERCP patients had no pain 15 minutes after waking up following their examinations. No statistically significant differences related to reasons for examination, presence or intensity of pain at the time of the procedure, age, sex or diagnosis were found. The relative risk (RR) of immediate pain is 4.8 times higher when insufflation is done with air instead of CO₂ (RR = 4.8; 95% CI: 2.3 to 9.2; p < 0.001). The risk of abdominal distension in the air group was 2.6 times higher than that of the group insufflated with CO₂ (RR = 2.6; 95% CI: 1.8 to 3.9; p < 0.001). CO₂ reduces the likelihood and extent of abdominal distension and immediate post colonoscopy or ERCP pain. There were no complications in any of the 126 patients. **Conclusions:** Abdominal pain and bloating occur less frequently and less intensely when CO₂ is used as an insufflating agent. None of the procedures presented major complications.

Keywords (Decs)

Colonoscopy, carbon dioxide, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, air, abdominal circumference, pain.

precisamente en la colonoscopia, con un estudio publicado por Hussein y colaboradores, quienes mostraron sus ventajas sobre el uso de aire (2).

Múltiples estudios han medido diversidad de variables como la relación entre el uso de aire frente al CO₂, y la frecuencia y duración total en el uso del baño en cada paciente, posterior al procedimiento. En este punto, la utilización de CO₂ demostró generar menor frecuencia y duración. Dichas ventajas del CO₂ hacen también que la aceptación de la colonoscopia por parte de los pacientes sea mayor y que se potencie su uso como el mejor método de tamización para el cáncer colorrectal y otras patologías (4), entre ellas, la enfermedad inflamatoria intestinal (5-7).

La distensión abdominal y la flatulencia, otros síntomas referidos por los pacientes, se podrían medir objetivamente mediante la diferencia entre el perímetro abdominal pre y posexamen, la cual también es menor con el uso de CO₂ (6). Entre tanto, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), que cumple ya 50 años de uso (8), ha sido modificada a lo largo del tiempo para hacerla cada vez más segura. Dentro de esos cambios, en busca de seguridad y tolerancia, se ha implementado también el empleo de CO₂, tal y como se logró con la colonoscopia (8-12).

En la población colombiana no se conocen estudios comparativos con análisis multivariantes que calculen la magnitud del efecto sobre el dolor y la distensión abdominal inmediata, atribuible al uso de CO₂, en lugar de aire insuflado con poder suficiente y con un ajuste estadístico de variables confusoras relevantes al momento del examen.

En consecuencia, el objetivo del presente estudio es comparar el dolor y la distensión abdominal posexamen en la colonoscopia y la CPRE, según el agente insuflante (CO₂ frente al aire) y evaluar los factores asociados.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal y analítico, de tipo cohorte. Se calculó un tamaño mínimo de muestra de 80 individuos para detectar un cambio en la escala visual análoga de un punto con un poder del 90 % y un nivel de significancia α de 0,05.

Se recolectaron 43 CPRE y 20 colonoscopias que fueron insufladas con CO₂. Para cada una de estas pruebas se buscó un examen control con aire ambiente. En total, se sumaron 86 CPRE y 40 colonoscopias practicadas en la Unión de Cirujanos SAS, centro de endoscopia digestiva diagnóstica y terapéutica avanzada, ubicado en Manizales (Colombia).

Para todos los pacientes se usó el mismo equipo de colonoscopia y CPRE, así como el mismo protocolo de sedación con propofol. Además, se realizó un análisis univariado, a fin de caracterizar clínica y demográficamente a los pacientes, y un análisis bivariado para evaluar la diferencia entre el puntaje de dolor y el perímetro abdominal pre y posexamen y para analizar la comparabilidad de los grupos (CO₂ frente al aire ambiente) mediante pruebas de chi-cuadrado o de Fischer en variables cualitativas. Asimismo, se desarrollaron pruebas paramétricas y no paramétricas para identificar las variables numéricas según su distribución.

Luego de ello, se realizó un análisis multivariado para calcular el riesgo relativo (RR) de distensión y dolor abdominales posexamen, como medida de efecto, y se analizó el agente insuflante como variable explicativa, ajustado por las demás variables con criterios estadísticos y epidemiológicos (13) relevantes, a partir de un modelo de regresión binomial (14, 15).

Este estudio se realizó con una previa revisión y aprobación de un comité de ética institucional, clasificado como una investigación de riesgo mínimo y de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, en las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y en la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993.

RESULTADOS

Se analizaron 126 registros de 83 mujeres (65,9 %) y 43 hombres (34,1 %), entre los 14 y 93 años, con una media de edad de $59,6 \pm 18,1$ años. Se registraron 40 colonoscopias y 86 CPRE. Las indicaciones más frecuentes de colonoscopia fueron el dolor rectal y abdominal, mientras que en la CPRE la indicación más frecuente fue la coledocolitiasis

y, en segundo lugar, la indicación terapéutica como retiro y colocación de la endoprótesis vascular, las derivaciones, la dilatación de estenosis, entre otras (Figura 1).

Resultados clínicos poscolonoscopia y CPRE

Dolor abdominal pre y posexamen

La frecuencia de pacientes sin dolor fue mayor antes del procedimiento (79,4 % frente a 59,5 %). Los puntajes asociados a dolor moderado a severo (>3) fueron más frecuentes luego del examen. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el dolor previo y posterior (prueba de Wilcoxon, $p = 0,0004$). Las diferencias entre el dolor previo y el dolor posterior a los 15 min del examen fueron estadísticamente significativas al analizar por separado, según el agente insuflante (Tabla 1).

Perímetro abdominal pre y posexamen

El perímetro abdominal después del examen disminuyó en el grupo insuflado con CO_2 de manera estadísticamente significativa ($p = 0,0001$). La diferencia también fue estadísticamente significativa al analizar por separado las colonoscopias ($p = 0,015$) y la CPRE ($p = 0,0001$).

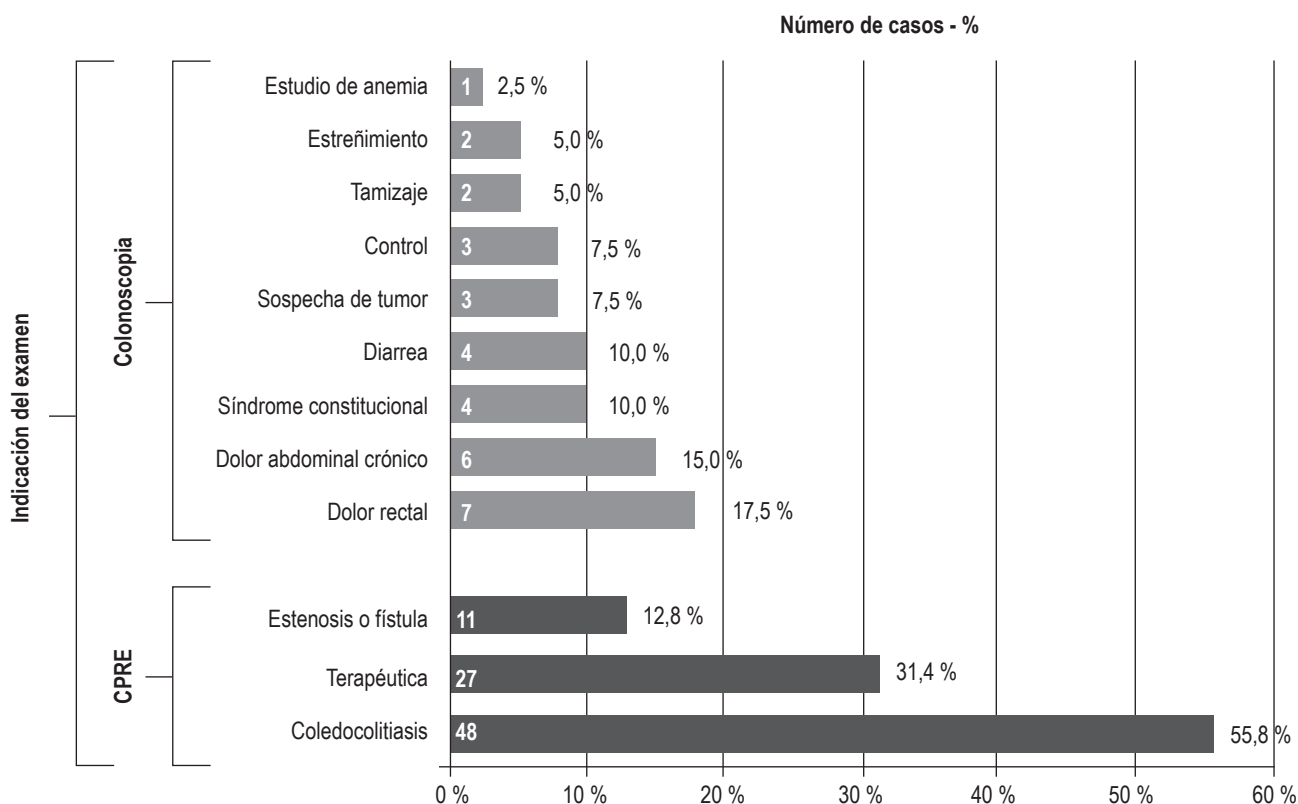


Figura 1. Principales indicaciones de CPRE y colonoscopia. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Tabla 1. Diferencias entre el dolor y el perímetro abdominal pre y 15 min posexamen, según el agente insuflante

	Aire	CO ₂	p
Diferencia (dolor pos–dolor pre)			
Mediana (RIQ)	1 (0-2)	0 (0-0)	0,001*
Mínimo	-7	-4	
Máximo	6	4	
Diferencia del perímetro abdominal (pos–pre)			
Mediana (RIQ)	2 (1-5)	0 (0-1)	0,0001†
Mínimo	-1	-2	
Máximo	14	7	

*Prueba estadística de Kruskal–Wallis; †prueba estadística de Wilcoxon; RIQ: rango intercuartil

Al analizar la probabilidad de cambio cualitativo en los valores pre y posexamen, se evidenció de una manera más clara la diferencia entre los dos agentes insuflantes a los 15 minutos después del despertar del examen. Mientras en el grupo de CO₂ el dolor y el perímetro abdominal no cambiaron o mejoraron con el tiempo en la mayoría de los pacientes, en el grupo de aire insuflado tuvieron una tendencia a aumentar (**Figura 2**).

Comparación del dolor y el perímetro abdominal pre y posexamen, según el agente insuflante

Comparabilidad de los grupos

No hubo diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las indicaciones. Los registros estaban pareados

por procedimiento, por lo cual la cantidad de CPRE y de colonoscopias fue exactamente igual para cada agente insuflante. Asimismo, no se presentaron pérdidas de información que alteraran la comparabilidad de los grupos. Solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la distribución del sexo (**Tabla 2**).

Análisis multivariado

Se usó un modelo multivariado para controlar el efecto confusor del sexo, la presencia de dolor al momento del examen, el tipo de procedimiento y la indicación del examen. Se consideró cualquier aumento del puntaje de dolor con respecto al puntaje de ingreso como dolor posexamen, y cualquier incremento del perímetro abdominal, como distensión abdominal.

Con respecto al dolor posexamen, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, según el agente insuflante (**Tabla 3**). La probabilidad de que el examen desencadenara o empeorara el dolor en los pacientes insuflados con aire fue 4,8 veces superior a la probabilidad en los insuflados con CO₂, de manera estadísticamente significativa (IC, 95 %: 2,3 a 9,2; $p < 0,001$) e independiente del tipo de procedimiento, el sexo del paciente, la indicación del examen o la presencia de dolor al ingreso a la sala de examen. También se observó que el riesgo de dolor posexamen en la colonoscopia fue 1,5 veces frente al riesgo de dolor en la CPRE (IC, 95 %: 1,1 a 2,1; $p = 0,03$).

Al evaluar la probabilidad de que el perímetro abdominal permanezca aumentado al final del examen, se encontró también una diferencia estadísticamente significativa según el agente insuflante y el tipo de procedimiento (**Tabla 4**).

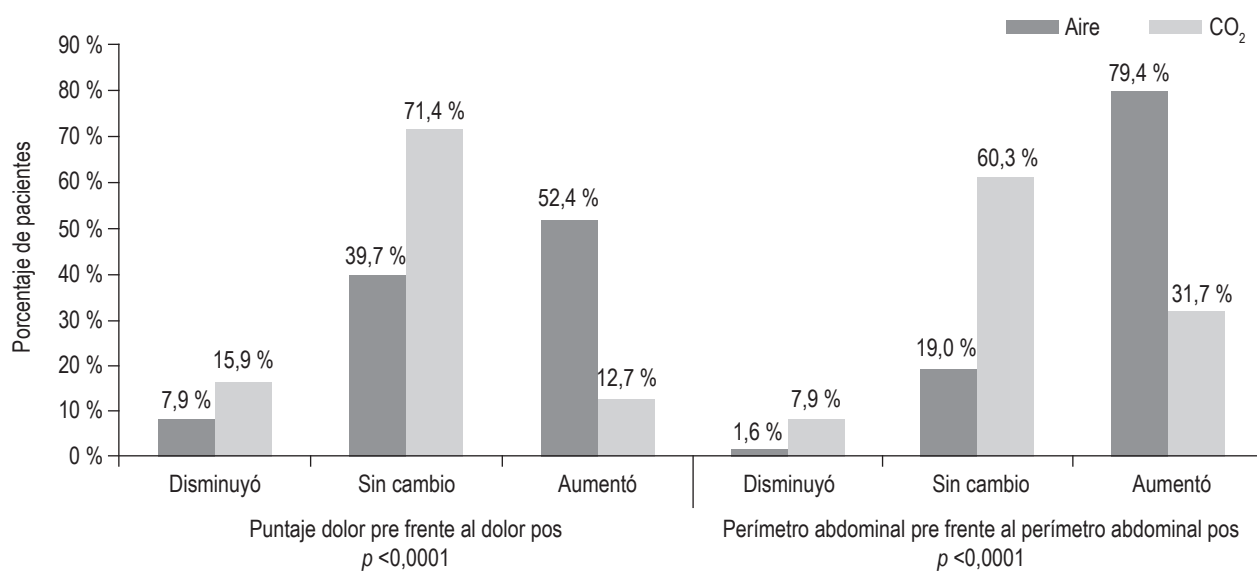


Figura 2. Frecuencia del cambio entre el dolor y el perímetro abdominal al ingreso y 15 minutos posteriores al examen, según el agente insuflante.

Tabla 2. Características de los pacientes según el agente insuflante.

	Agente insuflante		p
	Aire (n = 63)	CO ₂ (n = 63)	
Sexo del paciente			
Mujer	50 (79,4 %)	33 (52,4 %)	0,001*
Hombre	13 (20,6 %)	30 (47,6 %)	
Indicación del examen			
Dolor abdominal	3 (4,8 %)	3 (4,8 %)	1†
Dolor rectal	4 (6,3 %)	3 (4,8 %)	0,7†
Sangrado digestivo	3 (4,8 %)	5 (7,9 %)	0,72†
Sospecha de tumor	1 (1,6 %)	2 (3,2 %)	0,5†
Síndrome constitucional	2 (3,2 %)	2 (3,2 %)	0,69†
Estudio de anemia	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	0,5†
Tamizaje	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	0,75†
Diarrea	3 (4,8 %)	1 (1,6 %)	0,62†
Estreñimiento	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	0,75†
Control	2 (3,2 %)	1 (1,6 %)	0,5†
Estenosis o fistula	3 (4,8 %)	8 (12,7 %)	0,21†
Coledocolitiasis	23 (36,5 %)	25 (39,7 %)	0,86*
Terapéutica	17 (27,0 %)	10 (15,9 %)	0,13*
Diagnóstico			
Litiasis biliar	36 (57,1 %)	35 (55,6 %)	0,5*
Tumor de aspecto benigno	9 (14,3 %)	9 (14,3 %)	1*
Tumor de aspecto maligno	5 (7,9 %)	5 (7,9 %)	1*
Diverticulosis	3 (4,8 %)	6 (9,5 %)	0,49†
Colitis ulcerosa	2 (3,17 %)	1 (1,59 %)	0,5†
Normal	8 (12,7 %)	7 (11,1 %)	0,5†
Procedimiento realizado			
CPRE‡	43 (68,3 %)	43 (68,3 %)	1
Colonoscopia	20 (31,7 %)	20 (31,7 %)	
Edad	63 (46-74)	62 (46-76)	0,83‡
Mediana (RIQ) ¶			
Perímetro abdominal al ingreso	92 (85-99)	92 (85-101)	0,95‡
Mediana (RIQ) ¶			
Dolor al ingreso	0 (0-0)	0 (0-0)	0,43‡
Mediana (RIQ) ¶			

*Prueba de χ^2 ; †prueba exacta de Fischer; ‡CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; RIQ: rango intercuartil; ¶Prueba de Wilcoxon

La persistencia del perímetro abdominal aumentado fue 2,6 veces en el grupo insuflado con aire, en comparación con el CO₂ (IC, 95 %: 1,8 a 3,9; $p < 0,001$). También fue 1,4 veces mayor en la colonoscopia, comparada con la CPRE (IC, 95%: 1,1 a 1,7; $p = 0,03$).

DISCUSIÓN

El presente análisis muestra evidencia a favor del uso de CO₂ como el agente insuflante con los mejores resultados en términos de dolor y distensión abdominal al momento de la recuperación del paciente. Se encontró que el dolor en el período inmediato poscolonoscopia se presentó en 1 de cada 8 pacientes insuflados con aire: una incidencia consistente con la hallada por otros estudios (18, 19), y en 4 de cada 10 en insuflación con aire en CPRE.

Entre tanto, el dolor en el período inmediato posterior a la CPRE también ha mostrado ser menos frecuente y de menor intensidad que en la colonoscopia para cualquier agente insuflante (8-11, 20). El anterior hallazgo se puede explicar porque la cantidad de aire o CO₂ necesaria para distender el área del colon es mayor que la que se requiere para distender el duodeno en la realización de la CPRE.

La comparación entre los cambios en la intensidad y la incidencia de dolor en todos los subgrupos de análisis fue estadísticamente significativa a favor del uso de CO₂ como estrategia para mejorar la tolerabilidad del examen diagnóstico, al igual que se observó en otros estudios experimentales aleatorizados (1-5).

Los resultados de metaanálisis recientes en otras poblaciones europeas y norteamericanas también han mostrado evidencia de una fuerte asociación estadística entre el uso de aire insuflado y una mayor incidencia e intensidad del dolor inmediato y mediato (9, 10, 12).

Asimismo, la distensión abdominal mostró ser significativamente menor en nuestra población objetiva, dentro el grupo insuflado con CO₂, que en el grupo insuflado con aire, en consistencia con otros estudios ya publicados en la literatura (3, 6).

En general, la incidencia de complicaciones derivadas de ambos procedimientos es baja y no sobrepasa el 0,2 % (21-23), lo cual explica la ausencia de estos desenlaces en el presente estudio.

En nuestro contexto local no se conocen resultados comparables sobre la magnitud del efecto sobre el dolor y la distensión abdominal inmediata, atribuible al uso de CO₂ en lugar de aire insuflado. Así, los resultados de este análisis, si bien no hacen parte de un estudio experimental, aportan evidencia suficiente y consistente con el estado del arte actual a favor del uso de CO₂ en la colonoscopia y la CPRE como estrategia para disminuir la incidencia e intensidad del dolor, así como la distensión abdominal en colonoscopias y CPRE programadas en la población colombiana remitida a estudios de gastroenterología.

Tabla 3. Análisis multivariado del efecto del agente insuflante sobre la incidencia de dolor, después de la colonoscopia y la CPRE

	Dolor posexamen n (%)	RR* crudo (IC, 95 %)	p	RR* ajustado (IC, 95 %)	p
Agente insuflante					
Aire (n = 63)	33 (52,4 %)	4,1 (2,1-5,2)	<0,0001	4,8 (2,3-9,2)	<0,001
CO ₂ (n = 63)	8 (12,6 %)				
Indicación del examen					
Terapéutica (n = 27)	7 (25,9 %)	0,8 (0,4-1,5)	0,41	0,7 (0,4-1,5)	0,4
Otra (n = 99)	34 (34,3 %)				
Dolor al inicio del examen					
Presente (n = 26)	5 (19,2 %)	0,53 (0,23-1,23)	0,1	0,6 (0,3-1,4)	0,27
Ausente (n = 100)	36 (36,0 %)				
Sexo					
Mujer (n = 83)	30 (36,2 %)	0,7 (0,4-1,3)	0,23	1,1 (0,7-1,7)	0,71
Hombre (n = 43)	11 (25,6 %)				
Procedimiento					
Colonoscopia (n = 40)	16 (40,0 %)	1,4 (0,8-2,3)	0,22	1,5 (1,1-2,1)	0,03
CPRE† (n = 86)	25 (29,1 %)				

*RR: Riesgo relativo; †CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Tabla 4. Análisis multivariado del efecto del agente insuflante sobre el perímetro abdominal, después de la colonoscopia y la CPRE

	Distensión abdominal posexamen n (%)	RR* crudo (IC, 95 %)	p	RR* ajustado (IC, 95 %)	p
Agente insuflante					
Aire (n = 63)	50 (79,4 %)	2,5 (1,7-3,7)	<0,0001	2,6 (1,8-3,9)	<0,001
CO ₂ (n = 63)	20 (31,8 %)				
Sexo					
Mujer (n = 83)	48 (57,8 %)	0,9 (0,6-1,3)	0,29	1,2 (0,9-1,6)	0,3
Hombre (n = 43)	22 (51,2 %)				
Procedimiento					
Colonoscopia (n = 40)	27 (67,5 %)	1,4 (0,9-1,8)	0,05	1,4 (1,1-1,7)	0,03
CPRE† (n = 86)	43 (50,0 %)				

*RR: Riesgo relativo; †CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

REFERENCIAS

- De-Quadros LG, Kaiser-Júnior RL, Felix VN, Villar L, Campos JM, Nogueira VQ, et al. Colonoscopy: randomized comparative study of insufflation with carbon dioxide versus air. *Arq Bras Cir Dig.* 2017;30(3):177–181. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201700030004>
- Kim HG. Painless Colonoscopy: Available Techniques and Instruments. *Clin Endosc.* 2016;49(5):444–448. <https://doi.org/10.5946/ce.2016.132>
- Chen SW, Hui CK, Chang JJ, Lee TS, Chan SC, Chien CH, et al. Carbon dioxide insufflation during colonoscopy can significantly decrease post-interventional abdominal discomfort in deeply sedated patients: A prospective, randomized, double-blinded, controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(4):808-13. <https://doi.org/10.1111/jgh.13181>
- Hsu WF, Hu WH, Chen YN, Lai HH, Chen MK, Chang LC, et al. Carbon dioxide insufflation can significantly reduce toilet use after colonoscopy: a double-blind randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2014;46(3):190-5. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365016>

5. Falt P, Šmajstrla V, Fojtík P, Hill M, Urban O. Carbon dioxide insufflation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients: a double-blind, randomized, single-center trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(3):355-359. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000791>
6. Kiriya S, Naitoh H, Fukuchi M, Yuasa K, Horiuchi K, Fukasawa T, et al. Evaluation of abdominal circumference and salivary amylase activities after unsedated colonoscopy using carbon dioxide and air insufflations. *J Dig Dis.* 2015;16(12):747-51. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12302>
7. Sajid MS, Caswell J, Bhatti MI, Sains P, Baig MK, Miles WF. Carbon dioxide insufflation vs conventional air insufflation for colonoscopy: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Colorectal Dis.* 2015;17(2):111-23. <https://doi.org/10.1111/codi.12837>
8. Cotton PB. Fifty years of ERCP: a personal review. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(2):393-396. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.013>
9. Memon MA, Memon B, Yunus RM, Khan S. Carbon Dioxide Versus Air Insufflation for Elective Colonoscopy: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016;26(2):102-16. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000243>
10. Zhang WY, Jiang XP, Miao L, Chen FC, Huang ZM, Huang XL. Efficacy and safety of carbon dioxide insufflation versus air insufflation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A meta-analysis update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(2):217-229. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.10.001>
11. Muraki T, Arakura N, Kodama R, Yoneda S, Maruyama M, Itou T, et al. Comparison of carbon dioxide and air insufflation use by non-expert endoscopists during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Endosc.* 2013;25(2):189-96. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2012.01344.x>
12. Shi H, Chen S, Swar G, Wang Y, Ying M. Carbon dioxide insufflation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a review and meta-analysis. *Pancreas.* 2013;42(7):1093-100. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182909da5>
13. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health.* 1989;79(3):340-9. <https://doi.org/10.2105/AJPH.79.3.340>
14. Kovalchik SA, Varadhan R, Fetterman B, Poitras NE, Wacholder S, Katki HA. A general binomial regression model to estimate standardized risk differences from binary response data. *Stat Med.* 2013;32(5):808-21. <https://doi.org/10.1002/sim.5553>
15. McInturff P, Johnson WO, Cowling D, Gardner IA. Modelling risk when binary outcomes are subject to error. *Stat Med.* 2004;23(7):1095-109. <https://doi.org/10.1002/sim.1656>
16. Ministerio de Salud de la República de Colombia. Resolución número 8430 de 1993: por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá; 1993.
17. Lolas F. Aspectos éticos de la investigación biomédica. Conceptos frecuentes en las normas escritas. *Rev Med Chile.* 2001;129(6):680-684. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872001000600014>
18. Liu X, Liu D, Li J, Ou D, Zhou Z. Safety and efficacy of carbon dioxide insufflation during colonoscopy. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009;34(8):825-9.
19. Díez-Redondo P, Gil-Simón P, Alcaide-Suárez N, Atienza-Sánchez R, Barrio-Andrés J, De-la-Serna-Higuera C, et al. Comparison between insufflation with air or carbon dioxide during the colonoscopy in sedated patients with propofol. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104(8):411-7. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082012000800004>
20. Cheng Y, Xiong XZ, Wu SJ, Lu J, Lin YX, Cheng NS, et al. Carbon dioxide insufflation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2012;18(39):5622-31. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i39.5622>
21. Ibáñez J, Vanaclocha-Espí M, Pérez Sanz E, Valverde MJ, Sáez-Lloret I, Barceló AM, et al. Complicaciones graves en las colonoscopias de cribado del cáncer colorrectal en la Comunidad Valenciana. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(9):553-561. <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2018.11.008>
22. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1781-8. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x>
23. Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Gkagkalis S, Vasiliadis I, Papaethimiou A, et al. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):65-72.

Prevalencia y características histológicas de los pólipos diminutos del recto y del sigmoides en una población colombiana

Prevalence and histological characteristics of tiny rectal and sigmoid polyps in a Colombian population

Julián Parga, MD,¹ William Otero, MD,^{2*} Martín Gómez, MD.³

¹ Internista, *Fellow* de gastroenterología; Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario de Colombia.

² Profesor titular de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia; Hospital Universitario Nacional de Colombia, gastroenterólogo en Clínica Fundadores.

³ Profesor asociado de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia; Hospital Universitario Nacional de Colombia.

*Correspondencia: William Otero, wotero@gmail.com

Fecha recibido: 28/01/19

Fecha aceptado: 27/03/19

Resumen

Introducción: el cáncer de colon y recto (CCR) se origina a partir de pólipos adenomatosos y serrados. Por tanto, se recomienda que todos los pólipos colónicos sean resecados y enviados a patología. Sin embargo, en los pólipos diminutos (≤ 5 mm) del recto y del sigmoides existe controversia sobre esta conducta, razón por la cual se ha planteado la estrategia de resecar y descartar o dejar *in situ*, a partir de la utilización de endoscopios avanzados (con una imagen de banda angosta [*Narrow Band Imaging*, NBI] u otras), y se logre concordancia con la histopatología, superior al 90 %. En nuestro medio, no hay estudios prospectivos con luz blanca sobre la prevalencia y las características histológicas de estos pólipos en el recto y el sigmoides. Por esta razón, se desarrolló este trabajo. **Materiales y métodos:** estudio de prevalencia analítica, prospectivo. Se incluyeron las colonoscopias de tamización realizadas en la Unidad de Gastroenterología de la Clínica Fundadores de Bogotá, entre enero y julio de 2018. **Resultados:** se incluyeron 719 pacientes. La prevalencia de pólipos diminutos en el recto y el sigmoides fue del 27 % (intervalo de confianza [IC], 95 %: 23,7-30,2 %). El 50 % eran pólipos adenomatosos, mientras que en 8 casos se presentó una displasia de alto grado (DAG). Entre los pólipos diminutos, 3 fueron tumores neuroendocrinos. No hubo cáncer en ninguna de las lesiones. **Conclusiones:** la mitad de los pólipos diminutos encontrados fueron adenomatosos y 8 (0,83 %) tuvieron DAG. Recomendamos resecar todos los pólipos diminutos hasta que los estudios locales realizados con NBI u otra tecnología demostrasen la capacidad para discriminar en más del 90 % los pólipos hiperplásicos (dejarlos *in situ*) o adenomatosos (resecarlos).

Palabras clave

Pólipos diminutos, pólipos, adenomas.

Abstract

Introduction: Because colorectal cancer (CRC) originates from adenomatous and serrated polyps, it is recommended that all colonic polyps be resected and sent to pathology. However, there is controversy over this recommendation in the case of rectal and sigmoid polyps measuring less than 5 mm. Strategies using advanced NBI endoscopes to either "resect and discard" or leave "in situ" have been proposed. Concordance with histopathology of over 90% has been achieved. No prospective studies of the prevalence and histological characteristics of these rectal and sigmoid polyps had been done with white light in this country, so we undertook this study. **Materials and methods:** This is an analytical and prospective prevalence study. Screening colonoscopies performed in the gastroenterology unit of Clínica Fundadores in Bogotá between January and July 2018 were included. **Results:** Seven hundred nineteen patients were included. The prevalence of tiny polyps in the rectum and sigmoid colon was 27% (95% CI: 23.7 to 30.2%). Fifty percent were adenomatous, but eight cases had high grade dysplasia. Among the tiny polyps, three were neuroendocrine tumors. There was no cancer in any of the lesions. **Conclusions:** Half of the tiny polyps found were adenomatous, and eight (0.83%) had high grade dysplasia. We recommend resecting all tiny polyps until local studies conducted with NBI or other technology demonstrate the ability to discriminate between the more than 90% hyperplastic polyps (leaving them in situ) and adenomatous polyps (resect them).

Keywords

Tiny polyps, polyps, adenomas.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de colon y recto (CCR) es el tercero más común y la cuarta causa de muerte por cáncer (1). Asimismo, en Colombia es la cuarta causa de mortalidad por cáncer (2). Morfológicamente, los pólipos colorrectales (PCR) se categorizan sobre la base de la clasificación de París y se dividen entre sésiles, planos y pediculados (3). Histológicamente, estos pueden ser no neoplásicos (hiperplásicos, hamartomatosos o inflamatorios) o adenomatosos y serrados. Estos dos últimos constituyen lesiones precancerosas que pueden originar CCR (4, 5).

Los adenomas se consideran avanzados cuando miden más de 10 mm y muestran un componente vellosos o una displasia de alto grado (DAG) (5). En la actualidad, se estima que todos los pólipos encontrados deben ser reseados y enviados a patología (6, 7). No obstante, existe controversia alrededor de esta conducta en los pólipos diminutos (≤ 5 mm), dado que tienen un bajo potencial maligno (8). Además, representan del 70 al 80 % de todos los pólipos hallados (5-9).

Recientemente se ha recomendado seguir la estrategia de resear y descartar; es decir, no enviarlos a patología, puesto que representan la mayoría de los PCR. Por tanto, constituyen un alto volumen para los servicios de patología y generan un alto costo económico (10). Se estima que los costos anuales del estudio histológico de los PCR es de 730 millones de dólares (10). Ante los gastos por el análisis histopatológico de los pólipos rectosigmoideos, y su bajo potencial maligno, se ha insistido en la utilización de endoscopios avanzados (NBI, imagen en color espectral flexible [*Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement, FICE*], iScan o adquisición de imágenes con luz azul [*Blue Light Imaging, BLI*]), para caracterizarlos endoscópicamente y distinguir los pólipos neoplásicos (adenomas) de los no neoplásicos (hiperplásicos), así como para guiar la decisión de researlos y enviarlos a patología (neoplásicos) o dejarlos *in situ* (hiperplásicos) (11-14).

Cuando localmente se ha encontrado una alta concordancia entre los endoscopistas expertos en estos endoscopios avanzados y los patólogos de su institución, con un valor predictivo positivo y negativo ≥ 90 % a la hora de distinguir esos dos tipos de pólipos, se podría decidir researlos (adenomas) o dejarlos sin resear (13, 14).

Sin embargo, no en todos los sitios se dispone de endoscopios avanzados ni endoscopistas con alto nivel de experiencia en ellos para interpretar los diferentes patrones (vasculares, morfología glandular en la superficie, color) que permitan distinguir los pólipos hiperplásicos, adenomatosos o un carcinoma invasivo (13).

Por todo ello, y al considerar que en nuestro medio no existen investigaciones prospectivas que hayan estudiado

el comportamiento o la incorporación de las nuevas tecnologías en el estudio de los pólipos diminutos del recto y del sigmoides, decidimos realizar este trabajo como primer paso. El objetivo es determinar, mediante luz blanca, la prevalencia de pólipos diminutos en el recto y el sigmoides y estudiar las características histológicas de estos.

Los resultados del presente estudio podrían impactar hacia el futuro la utilización de endoscopios avanzados para el manejo rutinario de dichas lesiones o permitir recomendaciones cuando los endoscopios usados sean los tradicionales con luz blanca.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de prevalencia analítica, de tipo corte transversal, prospectivo, realizado durante el período comprendido entre enero y junio de 2018, en la Unidad de Gastroenterología de la Clínica Fundadores, la cual es una institución de tercer nivel adscrita al posgrado de Gastroenterología de la Universidad nacional de Colombia (UN).

El objetivo principal del estudio fue determinar la prevalencia y las características histológicas en pólipos diminutos del recto y del sigmoides, en los pacientes sometidos a colonoscopias diagnósticas y de tamización. La población de estudio fueron adultos a quienes se les realizó una colonoscopia total, que tuvieron pólipos diminutos en el recto y el sigmoides y que, además, aceptaron participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron los antecedentes de CCR, cirugía de colon por cualquier causa, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de poliposis o CCR hereditario no polipósico, aquellos que no aceptaron participar en el estudio y los anticoagulados. Estos últimos se excluyeron por el riesgo de sangrado posterior a la resección de los pólipos. También se excluyeron aquellos que tenían un puntaje < 6 en la escala de Boston en la preparación del colon (15).

La colonoscopia se realizó utilizando colonoscopios Olympus 145, 160 y colonoscopios pediátricos. La técnica se efectuó en decúbito supino. Dicha técnica fue desarrollada por uno de nosotros (WO) y se demostró que existe una mayor tasa de intubación del ciego, menos molestias para el paciente, menor tiempo para llegar al ciego y una necesidad más reducida de sedación en nuestra institución. Esto concuerda con lo publicado recientemente por Zhao y colaboradores (16).

Julián Parga y Johanna Gastelbondo, *Fellows* de último año de Gastroenterología de la UN, realizaron el 80 % de las colonoscopias. Todas fueron supervisadas por WO.

El 50 % de los procedimientos se realizaron sin sedación; sin embargo, esta se utilizó cuando había una solicitud expresa del paciente o no había tolerancia el examen sin ella (sedación selectiva). Asimismo, la sedación siempre fue administrada por un anestesiólogo y los medicamentos uti-

lizados fueron propofol y remifentanilo. El colon se preparó con polietilenglicol (PEG) en dosis divididas y de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Americana de Endoscopia Digestiva (*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*, ASGE) (17).

Se consideraron pólipos diminutos aquellos que tenían un tamaño ≤ 5 mm (18, 19). La medida de estos pólipos se estimó de forma empírica, para lo cual se comparó dicho tamaño con la pinza abierta ubicada al lado del pólipo mismo.

En este punto, todos los pólipos diminutos fueron reseca- dos con una pinza de biopsia (con una apertura de 6 mm) y cuando podían ser completamente abarcados por esta, de tal manera que este proceso se lograba en un solo intento. También pudo emplearse una asa fría en caso de que, por su posición o tamaño, los pólipos no cupieran en la pinza de biopsia (18, 19).

Todos los pólipos fueron recuperados, embebidos en for- mol al 10 % y enviados a patología. Las diferentes variables del estudio fueron consignadas en un instrumento de recolección de datos, diseñado para esta investigación. El peso fue clasifi- cado de acuerdo con las escalas ampliamente utilizadas (20).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño de la muestra se estimó tomando como referen- cia una prevalencia de los pólipos del 30 %, un error alfa (α) del 5 % y una confianza del 95 %, lo cual generó una mues- tra mínima de 235 pacientes para incluir. Además, se utilizó una estadística de cada variable, mediante el uso de tablas de frecuencia para calcular la prevalencia de las variables cualitativas, y se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas.

Luego de ello, se realizó un análisis bivariado entre la pre- sencia de pólipos y las demás variables, para lo cual se reca- teorizaron las variables ordinales. Se efectuó la prueba de chi-cuadrado a fin de evaluar la asociación entre las diferen- tes variables cualitativas. En los casos en que más del 10 % de las frecuencias esperadas fueron < 5 , se utilizó la prueba exacta de Fisher. Entre tanto, la prueba de T fue empleada para comparar la edad y el número de pólipos.

Las medidas de razón de prevalencia (RP) y de IC fue- ron utilizadas con el fin de explorar una posible asociación de la presencia de pólipos con las demás variables tomadas como independientes. Todas las pruebas se realizaron con un nivel de significancia del 5 %, es decir, cuando existió un valor de $p < 0,05$ se consideró una evidencia estadística- mente significativa.

RESULTADOS

Entre enero y junio de 2018, se realizaron 862 colonosco- pias elegibles para el estudio. Al usar los criterios de inclu-

sión y exclusión, se descartaron 143 pacientes por diferen- tes motivos y se introdujeron 719 (**Figura 1**).

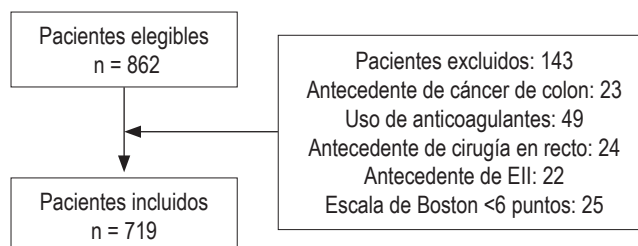


Figura 1. Pacientes elegibles e incluidos. EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

El 63,7 % de los pacientes fueron mujeres y la edad pro- medio, 60,9 años. El 13,9 % estaban en un rango de edad < 50 años, mientras que el 81,6 % de ellos se encontraban entre los 50 y los 75 años. El 4,5 % tenía una edad > 75 años.

Entre los hallazgos en relación con el peso de los pacien- tes se destacó que un 48,4 % de ellos presentaron sobrepeso y el 32,7 % mostraron un índice de masa corporal normal (**Tabla 1**). La prevalencia de hipotiroidismo fue del 28,7 %, la hipertensión arterial alcanzó el 30 % y la diabetes *mellitus* tipo 2 llegó al 8,9 %.

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada

Género		
Hombre		261 (36,3 %)
Mujer		458 (63,7 %)
Edad		
< 50		100 (13,9 %)
50-75		587 (81,6 %)
> 75		32 (4,5 %)
Peso		
Bajo peso	IMC $< 18,5$	10 (1,4 %)
Normal	IMC 18,5-24,9	235 (32,7 %)
Sobrepeso	IMC 25-29,9	348 (48,4 %)
Obesidad	IMC > 30	94 (13,1 %)
Obesidad GII	IMC > 35	26 (3,6 %)
Obesidad GIII	IMC > 40	6 (0,8 %)
Pólipo diminuto		
No		525 (73,0 %)
Sí		194 (27,0 %)
Complicaciones		
Sí		0

IMC: índice de masa corporal; GII: grado II (grave); GIII: grado III (mórbida)

Dentro de este contexto, los pólipos diminutos se encon- traron en 194 pacientes (27 %, IC, 95 %: 23,7-30,2 %). Así, en el recto se encontró el 52,5 % de los pólipos, mientras

que en el colon sigmoide un 28,4 % de ellos. Los tipos de pólipos fueron hiperplásico (41,3 %), adenoma tubular con displasia de bajo grado (DBG) (51 %), adenoma tubulovelloso con DAG (0,8 %), inflamatorio (0,4 %), leiomioma submucoso (0,4 %), lipoma submucoso (0,6 %) y tumor carcinoide (0,4 %). Asimismo, el 71,8 % de los pacientes se sometieron a una colonoscopia por primera vez. No hubo ninguna complicación al resecar los pólipos con una pinza de biopsia o con una asa fría (Tabla 2).

Tabla 2. Colonoscopias, localización de los pólipos diminutos e histología

Localización de los pólipos	
Recto	377 (52,5 %)
Sigmoide	204 (28,4 %)
Ambas localizaciones	138 (19,1 %)
Tipo de pólipo	
Adenoma tubular con DBG	367 (51,0 %)
Adenoma tubulovelloso con DAG	6 (0,8 %)
Inflamatorio	3 (0,4 %)
Hiperplásico	312 (43,3 %)
Leiomioma submucoso	3 (0,4 %)
Lipoma submucoso	5 (0,6 %)
No resecado	12 (1,6 %)
Otros	8 (1,1 %)
Tumor carcinoide	3 (0,4 %)
Colonoscopia por primera vez	
No	203 (28,2 %)
Sí	516 (71,8 %)

DBG: displasia de bajo grado; DAG: displasia de alto grado

Con respecto a la edad, la prevalencia de los pólipos fue de 14,43 % (IC, 95 %: 9,44-19,42 %) para los pacientes <50 años; del 23,35 % (IC, 95 %: 16,71-24,29 %) para aquellos entre 50 y 75 años, y del 31,44 % (IC, 95 %: 20,63-33,12 %) para las personas >75 años. Además, se encontraron diferencias significativas en estas prevalencias ($p = 0,001$). En los hombres, la prevalencia fue del 25,3 % y en las mujeres del 27,9 % ($p = 0,705$) (Tabla 3).

La asociación entre la presencia de pólipos y la obesidad, la localización, la edad y la calidad de la preparación se determinó mediante la prueba chi-cuadrado y se halló una relación significativa con la localización de los pólipos en el recto (IC, 95 %: 1,11-1,83; $p = 0,005$) (Tabla 4). En contraste, la diabetes *mellitus* se asoció positivamente con el hallazgo de pólipos, con una razón de prevalencia de 2,9 (IC, 95 %: 2,33-3,63). Asimismo, una edad >75 años se asoció positivamente con la razón de prevalencia de 1,68 (IC, 95 %: 1,33-2,42).

Tabla 3. Prevalencia de pólipos por edad y género

	Prevalencia	IC (95 %)	p
<50 años	14,43 %	(9,44-19,42 %)	0,001*
50-75 años	23,35 %	(16,71-24,29 %)	
>75 años	31,44 %	(16,71-24,29 %)	
Hombre	25,30 %	(24,31-26,55 %)	0,705
Mujer	27,90 %	(25,15-28,02 %)	

Tabla 4. Pruebas de asociación

Presencia de pólipos diminutos	p	RP	IC (95 %)
<50 años	0,80	1,04	(0,66-1,70)
50-75 años	0,72	1,05	(0,77-1,45)
>75 años	0,02	1,68	(1,33-2,42)*
Género masculino	0,44	0,90	(0,70-1,16)
Género femenino	0,51	871	(0,52-1,08)
Diabetes	0,00*	2,91	(2,33-3,63)*
Hipotiroidismo	0,50	0,91	(0,69-1,19)
Hipertensión arterial	0,06	0,76	(0,57-1,01)
Localización en el recto	0,005*	1,42	(1,11-1,83)*
Localización en el sigmoide	0,16	1,19	(0,93-1,52)

RP: Razón de prevalencia; *significativo al 5 %

DISCUSIÓN

En el desarrollo de este estudio se encontraron pólipos diminutos en el 27 % de los pacientes analizados. Dicha prevalencia es similar a la de estudios internacionales publicados previamente (5). El 51,8 % de esos pólipos resultaron adenomatosos con DBG, hallazgo comparable al 51 % (21) y al 54 % (22) de dos grandes investigaciones que incluyeron a más de 15 000 pacientes cada una.

De 719 pólipos encontrados, en 6 (0,83 %) se observó una DAG. En efecto, estudios previos han demostrado consistentemente que la DAG es muy rara en este tipo de lesiones, con una prevalencia entre 0,2-1,7 % (23, 24). No se encontró cáncer en ninguno de estos pólipos. Entre tanto, las series con mayor número de pacientes han demostrado igualmente una muy baja probabilidad de cáncer, la cual oscila entre 0-0,8 % (22-26).

Por otro lado, estudios anteriores han documentado que la tasa de transformación de los pólipos pequeños a lesiones avanzadas puede ser de 3,7-4,2 % por año (8). Dada esta baja tasa de transformación maligna, se ha planteado la controversia sobre el impacto que tendría la resección de esos pólipos en la incidencia de CCR (22). Dos estudios europeos de hace más de 25 años, con seguimientos a 2 (6)

y 3 años (26, 27), encontraron que ningún pólipo diminuto alcanzó tamaños >5 mm, como tampoco DAG o CCR.

Sin embargo, se desconoce la verdadera historia natural de los pólipos, ya que la única forma de determinarla sería dejándolos *in situ* y realizando seguimientos a largo plazo (22, 28). Recientemente, en Canadá se ha demostrado que pacientes con un perfil específico han participado en un estudio de esta naturaleza (29) y se esperan sus resultados, a fin de determinar la incidencia de CCR cuando los pólipos adenomatosos o serrados se dejan *in situ*.

Mientras no se tengan los resultados de este estudio o similares, no se podrá tener certeza sobre los argumentos teóricos del bajo riesgo maligno de los pólipos diminutos del recto y del sigmoides.

En nuestro estudio no hubo complicaciones inmediatas o tardías relacionadas con la resección de los pólipos. Este hallazgo ha sido demostrado consistentemente en trabajos prospectivos (30, 31). Cuando ocurrió un sangrado, la cantidad fue mínima, y con frecuencia se resolvió de manera espontánea, o fue controlado mediante una hemostasia endoscópica inyectando adrenalina diluida 1:100.000.

Al observar la mínima o nula tasa de complicaciones presentadas con la resección, así como su buen perfil de seguridad para eliminar pólipos <5 mm, consideramos que esta estrategia constituye un argumento más para reseccionar dichos pólipos y no dejarlos *in situ*, expuestos al riesgo latente de CCR, si estos aumentan de tamaño.

Entre tanto, la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, ESGE) recomienda que todos los pólipos diminutos del recto y del sigmoides sean resecados, excepto cuando, a partir del uso de endoscopios avanzados, exista una alta certeza de que son hiperplásicos (32). Entonces, la conducta de dejarlos *in situ* dependerá de una alta certeza del diagnóstico óptico. La ASGE también ha hecho recomendaciones similares al respecto (10) y, recientemente, un grupo de expertos ha ratificado esta estrategia (33), la cual, de hecho, ha sido implementada en centros de algunos países (34).

De forma reciente, también se ha sugerido el uso del protocolo DISCARD-lite (*Detect InSpect Characterise Resect and Discard*), con el cual los pólipos del recto y del sigmoides bien caracterizados, adenomatosos y serrados (diferenciados de los hiperplásicos) son resecados (35). Sin embargo, consideramos que esas estrategias que consisten en observar y dejar del protocolo DISCARD-lite aún no se pueden implementar en nuestro país con suficiente confianza, porque se precisan estudios con NBI que demuestren una adecuada correlación entre la morfología y la histología.

Además, es necesario considerar que entre los endoscopistas existe una variabilidad de 10 veces en el número de adenomas detectados por paciente, lo que implica que habrá algunos de estos especialistas que podrían dejar algu-

nos adenomas *in situ* (36). Si bien la resección de los pólipos diminutos puede aumentar los costos, la evaluación histopatológica sigue siendo importante, porque la presencia de adenomas puede determinar el riesgo para CCR e influir en el intervalo de vigilancia de la colonoscopia (37).

En efecto, un estudio relativamente reciente (38) demostró que por cada aumento absoluto de 1 % en la tasa de detección de adenomas (*Adenoma Detection Rate*, ADR), se disminuye el riesgo de CCR en un 3 %. Los endoscopistas con altas ADR son probablemente aquellos que identifican y eliminan incluso los pólipos más pequeños, razón por la cual impactan en la prevención de los CCR a partir de esa resección (28).

En nuestro estudio hubo 3 tumores neuroendocrinos (0,4 %). Los tumores neuroendocrinos diminutos encontrados, en concordancia con lo que se ha publicado en otros trabajos, constituyen un hallazgo incidental en las colonoscopias de tamización (39), en las cuales también son lesiones diminutas (40, 41).

Al evaluar en conjunto los principales resultados del presente estudio, específicamente que más de la mitad de los pólipos diminutos fueron adenomatosos, 6 (0,8 %) presentaron DAG (lesiones avanzadas) y 3 fueron tumores neuroendocrinos, consideramos que estos escenarios plantean la necesidad de reseccionar dichas lesiones cuando la colonoscopia se realiza con luz blanca.

Si bien la DAG en lesiones <10 mm puede ameritar la revisión de un patólogo gastrointestinal experto (42), usualmente este especialista no está disponible en muchas partes, incluido en nuestro medio. Así, cuando se identifican 3-8 adenomas de 5-8 mm, las guías recomiendan una colonoscopia de vigilancia en 3 años (43). Los PCR diminutos (≤ 5 mm) entran en esta categoría y sería un nuevo argumento para caracterizarlos histológicamente.

En la actualidad, no es posible predecir qué pólipos permanecerán estables y cuáles progresarán. Para ello se necesitarían estudios con NBI y determinar la correlación local entre la morfología con esa tecnología y los hallazgos histológicos. Si la concordancia llegara a ser alta, bastaría solo con reseccionar los que tengan un componente adenomatoso. Pese a que es infrecuente que los pólipos diminutos tengan DAG, en este estudio un 0,8 % de ellos sí la presentaron y esa alteración confiere más riesgo de CCR. Además, la presencia de adenomas que por definición tienen DBG implican un riesgo de crecimiento y una alteración neoplásica a largo plazo.

CONCLUSIONES

Más del 50 % de los pólipos diminutos en esta población fueron adenomatosos y el 0,83 % presentaron DAG. Asimismo, se observaron 3 casos de tumores neuroendocrinos. Por estos resultados consideramos pertinente reseccionar todos los PCR diminutos del recto y del sigmoides.

Contribución de los autores en la presente investigación

William Otero, Martín Gómez y Julián Parga plantearon la pregunta de investigación y conjuntamente diseñaron el protocolo. Julián Parga recolectó la información y, junto a un estadígrafo, realizó el análisis de los datos. William Otero revisó las conclusiones estadísticas. Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito y discusión de los resultados.

Agradecimientos

A la Dra. Johana Gastelbondo, por su interés en la identificación de los pacientes elegibles, la realización de colonoscopias y la alimentación de la base de datos. Al Dr. Diego Cano, por su interés en identificar a los pacientes elegibles, alimentar la base de datos y observar atentamente las colonoscopias. A la ingeniera biomédica, Liliana Oino, coordinadora administrativa de la Unidad de Gastroenterología y del Convenio Docencia Asistencia (Clínica Fundadores-Universidad Nacional), por su permanente entusiasmo y participación en identificar a los pacientes elegibles y monitorizar la alimentación de la base de datos de la presente investigación. A los doctores Hernán Ballén, Elder Otero y Álvaro Rodríguez, por su entusiasmo e interés en identificar a los pacientes elegibles.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Financiación

Los costos de la presente investigación fueron asumidos por los investigadores y la Unidad de Gastroenterología de la Clínica Fundadores.

REFERENCIAS

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
2. Gil FL, Torres M, Riveros SV, Castaño R, Ibáñez H, Huertas MM, et al. Guía de práctica clínica para la tamización del cáncer colorrectal – 2015. *Rev Col Gastroenterol.* 2015;30(1 Suppl):67-74.
3. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6 Suppl):S3-43. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(03\)02159-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(03)02159-X)
4. Rex DK, Alikhan M, Cummings O, Ulbright TM. Accuracy of pathologic interpretation of colorectal polyps by general pathologists in Community practice. *Gastrointest Endosc.* 1999;50(4):468-74. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(99\)70067-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(99)70067-2)
5. Pickhardt PJ, Kim DH. Colorectal cancer screening with CT colonography: key concepts regarding polyp prevalence, size, histology, morphology, and natural history. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(1):40-6. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1709>
6. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1977-81. <https://doi.org/10.1056/NEJM199312303292701>
7. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med.* 2011;154(1):22-30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00004>
8. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Natural history of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 3.6 million participants of screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(6):1043-51. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0162>
9. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2006;355(18):1863-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054967>
10. Patel S, Scott FI, McGill S, Kaltenbach TR, Ahnen D, Das A, et al. 945 Cost Effectiveness Analysis Evaluating Real-Time Characterization of Diminutive Colorectal Polyp Histology Using Narrow Band Imaging (NBI): Implications for the Resect and Discard Strategy. 2017;85(5): AB116-AB117. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.03.190>
11. Kessler WR, Imperiale TF, Klein RW, Wielage RC, Rex DK. A quantitative assessment of the risks and cost savings of forgoing histologic examination of diminutive polyps. *Endoscopy.* 2011;43(8):683-91. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1256381>
12. Hassan C, Pickhardt PJ, Rex DK. A resect and discard strategy would improve cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(10):865-9, 869.e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.05.018>
13. Rex DK, Kahi C, O'Brien M, Levin TR, Pohl H, Rastogi A, et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(3):419-22. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.01.023>

14. Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellisé M, Dekker E, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2014;46(5):435-49. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365348>
15. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 2):620-625. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.05.057>
16. Zhao S, Yang X, Meng Q, Wang S, Fang J, Qian W, et al. Impact of the supine position versus left horizontal position on colonoscopy insertion: a 2-center, randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(6):1193-1201.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.01.009>
17. ASGE Standards of Practice Committee, Saltzman JR, Cash BD, Pasha SF, Early DS, Muthusamy VR, et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):781-94. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.09.048>
18. Lee J. Resection of Diminutive and Small Colorectal Polyps: What Is the Optimal Technique? *Clin Endosc*. 2016;49(4):355-358. <https://doi.org/10.5946/ce.2016.063>
19. Paggi S, Radaelli F, Repici A, Hassan C. Advances in the removal of diminutive colorectal polyps. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(2):237-44. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.950955>
20. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl 3:1-203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>
21. Hassan C, Repici A, Zullo A, Kanakadandi V, Sharma P. Colonic polyps: are we ready to resect and discard? *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013;23(3):663-78. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2013.03.005>
22. Ponugoti PL, Cummings OW, Rex DK. Risk of cancer in small and diminutive colorectal polyps. *Dig Liver Dis*. 2017;49(1):34-37. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.06.025>
23. Lieberman D, Moravec M, Holub J, Michaels L, Eisen G. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1100-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.083>
24. Gupta N, Bansal A, Rao D, Early DS, Jonnalagadda S, Wani SB, et al. Prevalence of advanced histological features in diminutive and small colon polyps. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(5):1022-30. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.01.020>
25. Odom SR, Duffy SD, Barone JE, Ghevariya V, McClane SJ. The rate of adenocarcinoma in endoscopically removed colorectal polyps. *Am Surg*. 2005;71(12):1024-6.
26. Church JM. Clinical significance of small colorectal polyps. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(4):481-5. <https://doi.org/10.1007/s10350-003-0078-6>
27. Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, Huitfeldt HS, Rognum T, Larsen S, et al. Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut*. 1996;39(3):449-56. <https://doi.org/10.1136/gut.39.3.449>
28. Bird-Lieberman E, East JE. Diminutive polyps and future colorectal cancer risk perception: how low do we need to go? *Endoscopy*. 2018;50(3):197-199. <https://doi.org/10.1055/s-0044-100493>
29. von Renteln D, Bouin M, Barkun AN, Weber A, Robertson DJ, Anderson JC, et al. Patients' willingness to defer resection of diminutive polyps: results of a multicenter survey. *Endoscopy*. 2018;50(3):221-229. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121221>
30. Paspatis GA, Tribonias G, Konstantinidis K, Theodoropoulou A, Vardas E, Voudoukis E, et al. A prospective randomized comparison of cold vs hot snare polypectomy in the occurrence of postpolypectomy bleeding in small colonic polyps. *Colorectal Dis*. 2011;13(10):e345-8. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02696.x>
31. Ichise Y, Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps. *Digestion*. 2011;84(1):78-81. <https://doi.org/10.1159/000323959>
32. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270-297. <https://doi.org/10.1055/s-0043-102569>
33. Lieberman D, Brill J, Canto M, DeMarco D, Fennerty B, Gupta N, et al. Management of Diminutive Colon Polyps Based on Endoluminal Imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(11):1860-6; quiz e168-9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.011>
34. Sikong Y, Lin X, Liu K, Wu J, Lin W, Wei N, et al. Effectiveness of systematic training in the application of narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification for optical diagnosis of colorectal polyps: Experience from a single center in China. *Dig Endosc*. 2016;28(5):S83-91. <https://doi.org/10.1111/den.12600>
35. Atkinson NS, East JE. Optical biopsy and sessile serrated polyps: Is DISCARD dead? Long live DISCARD-lite! *Gastrointest Endosc*. 2015;82(1):118-21. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.01.059>
36. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2533-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055498>
37. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844-857. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.001>

38. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1298-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309086>
39. Basuroy R, Haji A, Ramage JK, Quaglia A, Srirajaskanthan R. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(4):332-45. <https://doi.org/10.1111/apt.13697>
40. Kaminski M, Polkowski M, Regula J: Prevalence and endoscopic features of rectal neuroendocrine tumors (carcinoids) among 50148 participants of the Polish colorectal-cancer screening programme. *Gut*. 2007;56(suppl III):A310.
41. Scherübl H. Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy. *Endoscopy*. 2009;41(2):162-5. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1119456>
42. Rex DK, Hassan C, Bourke MJ. The colonoscopist's guide to the vocabulary of colorectal neoplasia: histology, morphology, and management. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(2):253-263. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.03.1546>
43. Shah TU, Voils CI, McNeil R, Wu R, Fisher DA. Understanding gastroenterologist adherence to polyp surveillance guidelines. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1283-7. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.59>

Concordancia entre la tomografía axial computarizada de abdomen, la ultrasonografía endoscópica y la punción por aspiración con aguja fina en el diagnóstico de lesiones sólidas sugestivas de neoplasias malignas de páncreas

Diagnostic concordance of abdominal CT scans, Endoscopic Ultrasonography and Fine Needle Puncture Aspiration for solid pancreatic lesions suggestive of malignant neoplasms

Raúl Antonio Cañadas Garrido, MD,^{1*} Rómulo Darío Vargas Rubio, MD,² Óscar Mauricio Muñoz Velandia, MD, PhD,³ Jenny Andrea Velásquez Merchán, MD,⁴ Michelle Sussan Behzadpour García.⁵

¹ Profesor Asociado de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Gastroenterólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Jefe Unidad de Endoscopia, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia.

² Profesor Asistente de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Gastroenterólogo, Jefe Unidad de Gastroenterología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

³ Profesor asociado, Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁴ Gastroenteróloga, Hospital San Rafael, Bogotá, Colombia.

⁵ Estudiante Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

*Correspondencia: Raúl Antonio Cañadas Garrido, raulcanadas@gmail.com

Fecha recibido: 25/02/19

Fecha aceptado: 27/06/19

Resumen

Introducción y objetivo: la realización de pruebas para el diagnóstico de lesiones sólidas de páncreas conduce frecuentemente a resultados discordantes, lo que genera confusión y retraso en las decisiones terapéuticas. La concordancia entre los resultados de la tomografía axial computarizada de abdomen con contraste (TAC), la ultrasonografía endoscópica (USE) biliopancreática y la punción por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (PAAF-USE) no ha sido evaluada en nuestro medio. **Materiales y métodos:** se evaluó una serie de pacientes adultos con masas sólidas del páncreas sospechosas de malignidad, atendidos en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) de Bogotá (Colombia), en los cuales se realizaron, por lo menos, dos de las siguientes pruebas: TAC, USE o PAAF-USE. Se evaluó la concordancia de los resultados, definidos como compatibles con neoplasia, no compatibles con neoplasia o resultado no conclusivo. **Resultados:** se incluyeron 57 pacientes. Un alto porcentaje de estos, con USE compatible con neoplasia, tuvieron resultados discordantes con la TAC (33,3 %) y con la PAAF-USE (52,5 %). La concordancia entre imágenes y PAAF-USE fue mínima ($\kappa = 0,02$; intervalo de confianza [IC] 95 %, 0,04-0,08). La probabilidad de detectar un compromiso vascular fue significativamente mayor en la USE (42,1 % frente a 23,8 %, $p = 0,06$) a diferencia del compromiso ganglionar, que fue detectado más frecuentemente por imágenes (TAC/resonancia magnética nuclear [RMN]) (23,8 % frente a 7,1 %, $p = 0,01$). **Conclusiones:** los resultados de este estudio sugieren un pobre acuerdo entre los diferentes métodos diagnósticos y advierten que es necesario implementar mejoras como la elastografía y medios de contraste, nuevas modalidades de aguja para la toma de muestras o la presencia de un citopatólogo *in situ*.

Palabras clave

Epidemiología, neoplasias pancreáticas, ultrasonografía biliopancreática, punción por aspiración con aguja fina (PAAF), estudios de concordancia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es una neoplasia agresiva, de mal pronóstico, con una tasa de incidencia de 8-10 casos por

100 000 habitantes al año. Representa el segundo tumor maligno gastrointestinal en frecuencia y es la cuarta causa de muerte por cáncer en adultos, con el agravante de que constituye una de las neoplasias malignas más difíciles de

Abstract

Introduction and objective: Diagnostic tests for solid pancreatic lesions frequently produce discordant results which lead to confusion and delays of therapeutic decisions. Concordance among abdominal computed tomography with contrast, endoscopic ultrasound (EUS) pancreatobiliary and EUS guided fine needle aspiration had not previously been evaluated in Colombia. **Materials and methods:** We evaluated a series of adult patients with solid pancreatic masses suspected of malignancy treated at the San Ignacio University Hospital in Bogotá, Colombia. At least two of the following tests were performed: CT scans, EUS, and EUS guided fine needle aspiration. Results were defined as compatible with neoplasia, not compatible with neoplasia or inconclusive. Concordance of results was then evaluated. **Results:** Fifty-seven patients were included. A high percentage EUS results compatible with neoplasia were discordant with CT scan results and with EUS guided fine needle aspiration results (33.3% and 52.5%, respectively). Agreement between imaging and EUS guided fine needle aspiration results was minimal (Kappa 0.02; 95% CI:-0.04 to 0.08). The probability of detecting vascular compromises was significantly higher for EUS (42.1% vs. 23.8%, $p: 0.06$), but lymph node compromises were detected more frequently by imaging (CT or MRI) (23.8% vs. 7.1%, $p: 0.01$). **Conclusions:** The results of this study suggest poor agreement between these diagnostic methods implying a need for improvements such as elastography and contrast media, new needle modalities for sampling, and/or the an on-site cytopathologist.

Keywords

Epidemiology; Pancreatic malignancies; Biliopancreatic ultrasound; PAAF; Concordance studies.

tratar, puesto que produce muy pocos síntomas en sus fases iniciales y habitualmente su diagnóstico es tardío, razón por la cual la opción de curación es casi nula (1).

A pesar de los múltiples avances de la última década, persisten pocas opciones para el manejo de la enfermedad en etapas avanzadas, con tasas de supervivencia a 5 años inferiores al 5 % (2). Sin embargo, una proporción significativa de pacientes podrían extender su tiempo de supervivencia mediante cirugía, si estos tumores son diagnosticados en etapa temprana (3).

La detección de cánceres pancreáticos pequeños permite, sin duda, un mejor pronóstico que los cánceres grandes y es una estrategia necesaria para reducir las altas tasas de mortalidad. En este sentido, el papel de las técnicas de imagen (TAC, resonancia magnética) y la ultrasonografía endoscópica (USE) constituyen las mejores herramientas en el abordaje de estas lesiones y son, hoy en día, consideradas como indispensables para el adecuado enfoque de estudio de las lesiones sólidas del páncreas, cuando se trate de definir la malignidad o la benignidad.

La alta resolución de imagen de la USE es particularmente útil para detectar lesiones pancreáticas pequeñas que otras modalidades de pueden soslayar, en especial aquellas lesiones sólidas <2 cm. Por lo tanto, en la actualidad se considera que la USE es pieza fundamental y debería realizarse prácticamente en todos los pacientes con ictericia obstructiva de probable etiología neoplásica, en quienes la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) no identifiquen una lesión pancreática evidente que explique la etiología. Además, la punción por aspiración

con aguja fina guiada por (PAAF-USE) puede proporcionar muestras en estas lesiones de difícil identificación, a partir de métodos radiológicos, en el intento de obtener un diagnóstico histológico (4).

Ahora bien, la evaluación de las características operativas de las pruebas disponibles para el diagnóstico de las masas pancreáticas es un reto, si se considera que no existe un estándar de referencia definitivo. Normalmente, los investigadores han considerado como estándar de referencia un desenlace combinado que tiene en cuenta las muestras de tejido de los pacientes en los que se pudo realizar una extirpación completa del tumor, o la evolución clínica de los pacientes en los que no fue posible el manejo quirúrgico, sobre lo cual consideran que estos pacientes tienen una progresión tumoral y mortalidad precoces.

En la actualidad, se cuenta con varios métodos diagnósticos para la caracterización de lesiones sólidas neoplásicas de páncreas, sin que ninguno de ellos pueda considerarse como estándar de referencia único. La prueba de elección para el abordaje inicial suele ser una imagen radiológica, bien sea la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen. Se ha reportado que las imágenes (TAC/RMN) tienen una sensibilidad y una especificidad para el cáncer pancreático entre el 95 y el 96 %, respectivamente (5-8).

La reconstrucción multiplanar en la TAC es importante en la estadificación tumoral, dado que proporciona una visualización selectiva de importantes estructuras arteriales y venosas. Esto permite la visualización precisa de la relación del tumor primario con la arteria mesentérica superior

(AMS), la vena mesentérica superior (VMS) y el tronco celiaco, lo cual contribuye a efectuar una evaluación de la invasión vascular y de la resecabilidad.

Entre tanto, la TAC es capaz de distinguir compresiones, invasión, estrechamiento u oclusión de la vena porta y de la VMS en la confluencia y permitir al cirujano determinar si una reconstrucción venosa es técnicamente factible. La precisión de la TC en la evaluación de invasión vascular no es fuerte, con estudios recientes que muestran una sensibilidad de solo el 60 % y una especificidad del 94 % (9). La TAC también desempeña un papel importante en la predicción de la irresecabilidad. Si el tumor rodea un vaso por más de 180° grados y existe oclusión de la VMS o la vena porta, no habrá opciones quirúrgicas de reconstrucción. Recientemente, los estudios han demostrado que la sensibilidad de la TAC para la enfermedad irresecable está entre el 52 y el 91 %, y la especificidad oscila entre el 92 y el 100 %.

La RM ha demostrado ser igualmente sensible y específica en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de páncreas como la TAC, con una sensibilidad combinada y una especificidad del 88 y 89 %, respectivamente. Por esta razón, la RM no es ampliamente utilizada como la modalidad de imagen primaria en la mayoría de los centros, a lo cual se suma su limitación por costos y disponibilidad.

Según los resultados de las imágenes radiológicas, frecuentemente se indica la realización de una USE biliopancreática con fines diagnósticos y el objetivo de mejorar la caracterización de las imágenes y la toma de muestras de la lesión. Así, el USE se realiza bajo sedación e implica un examen endoscópico del tracto gastrointestinal superior, mediante el uso del ecoendoscopio radial o lineal.

El transductor del ecoendoscopio se coloca en el duodeno o en el estómago, en proximidad directa con el páncreas, para que permita imágenes de alta resolución y detalladas de los vasos circundantes, los ganglios linfáticos y el lóbulo izquierdo del hígado, con el beneficio adicional de facilitar la realización de la punción por aspiración con aguja fina (PAAF) y obtener un diagnóstico citopatológico.

Como se mencionó, la USE es particularmente ideal para las lesiones <2 cm o cuando existe una sospecha clínica de cáncer de páncreas, en la cual otras modalidades han fallado en identificar una masa y en obtener una confirmación histológica (**Figuras 1A y 1B**). En este contexto, la USE es considerada la técnica de imagen más sensible para la caracterización de los tumores pancreáticos, ya que alcanza valores reportados en la literatura del 89 al 100 % para la detección del adenocarcinoma de páncreas (5-7).

A pesar de la alta sensibilidad de la USE, sigue siendo difícil diferenciar el adenocarcinoma del páncreas de otros tipos de lesiones sólidas, al considerar solo las características endosonográficas (7, 10). En este sentido, la utilización de la elastografía y los contrastes ha permitido la caracteri-

zación de patrones que mejoran la sensibilidad visual de las imágenes, así como la orientación en la toma de la biopsia, para obtener el tejido y lograr la confirmación histológica de las lesiones, la cual es indispensable a la hora de decidir medidas terapéuticas.

La PAAF-USE es una técnica segura y útil en la obtención de material para el estudio citológico y, en algunos casos, para la toma de biopsias con obtención de tejido, lo cual permite el estudio histopatológico (10, 11). De igual forma, la PAAF-USE se ha convertido en el método estándar a fin de obtener muestras de tejido de lesiones pancreáticas asociadas, por fortuna, a un riesgo bajo de complicaciones y de siembras tumorales (12).

Los datos de metaanálisis sugieren que la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de cáncer de páncreas es del 85-92 % y del 96-98 %, respectivamente. Sin embargo, la PAAF-USE supone múltiples retos para la obtención de muestras representativas y suficientes a la hora del diagnóstico. Se requieren, entre otros elementos, el uso de una técnica adecuada, la experiencia del operador, el número de muestras (pases) y la presencia de un citopatólogo *in situ* (casi nunca disponible en los centros), sumados a las dificultades en la interpretación de los hallazgos histopatológicos durante la lectura efectuada por parte de los patólogos entrenados.

Como vemos, estas múltiples limitaciones condicionan que el rendimiento de la USE y la PAAF-USE no sea el mejor en algunos centros, y que la especificidad en muchas instituciones solo alcance el 88,6 %. Esta es especialmente limitada cuando no se dispone de un estudio citopatológico *in situ* (13).

Por su parte, los métodos radiológicos tampoco son infalibles y, en contraste, muestran un rendimiento muy pobre cuando la lesión es pequeña (<2 cm). Esto ocurre porque, dado su tamaño, las lesiones pueden no ser aparentes, lo cual tiene un impacto en las cifras de concordancia entre los exámenes radiológicos, la USE y la PAAF-USE.

En síntesis, la evaluación de las masas pancreáticas es especialmente difícil y constituye un reto diagnóstico, si se considera que no toda lesión sólida del páncreas es un adenocarcinoma. También es necesario comprender que el diagnóstico diferencial incluye neoplasias de relevancia clínica que suponen un enfoque distinto de tratamiento.

Entre estas condiciones se hallan el tumor carcinoide, el linfoma y las metástasis, todas ellas sumadas a la importancia de descartar lesiones benignas con apariencia de neoplasia como lesiones inflamatorias por pancreatitis crónica, el pseudotumor pancreático y la pancreatitis autoinmune con compromiso focal. La aparición de estas lesiones cambiaría totalmente el abordaje terapéutico, pues estas son de manejo no quirúrgico, razón por la cual se pueden evitar cirugías mayores, mórbidas e innecesarias.

En la práctica clínica, observamos con mucha frecuencia que son necesarias varias pruebas diagnósticas antes

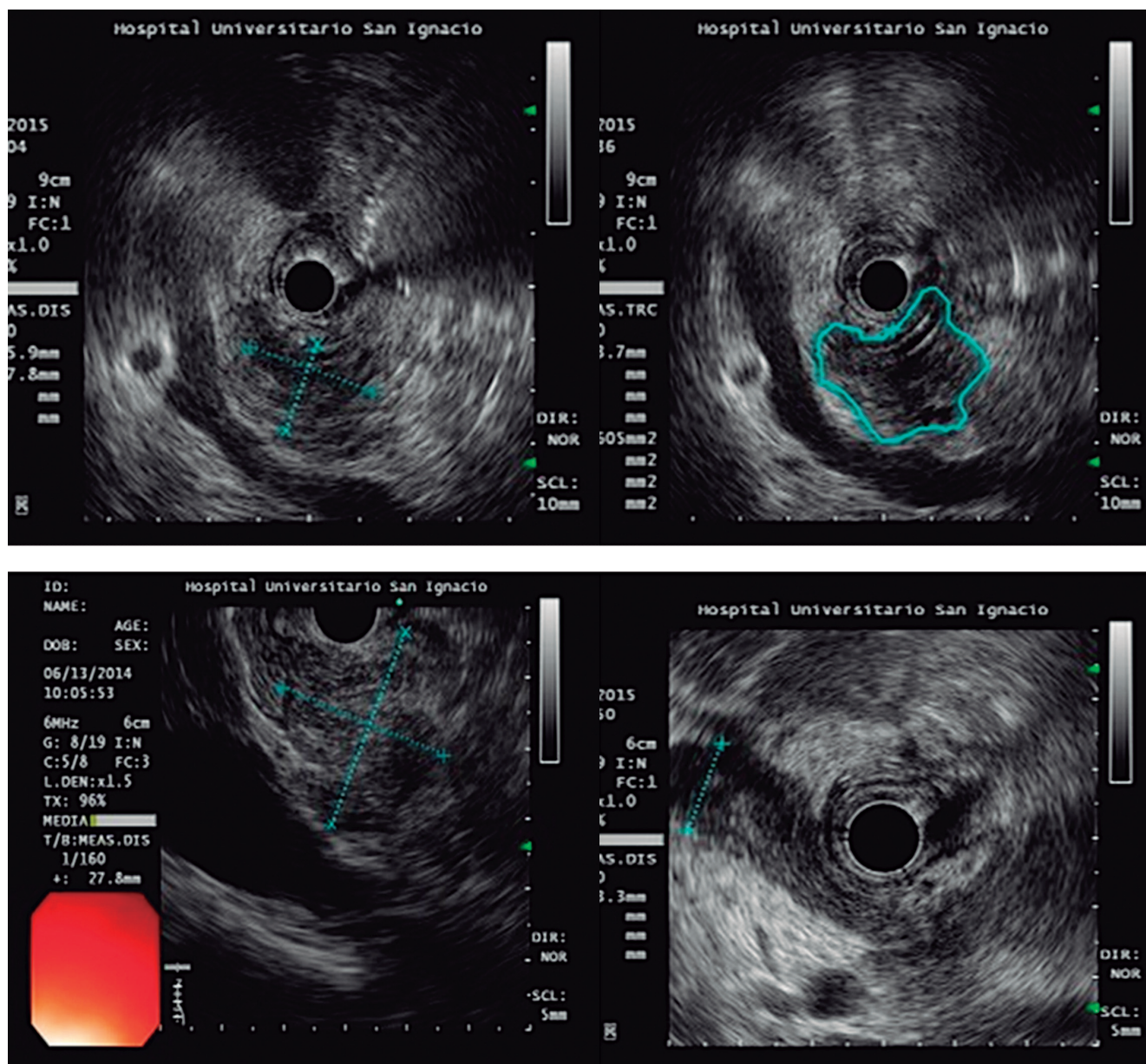


Figura 1. Imágenes de USE para el diagnóstico de lesiones sólidas sugestivas de neoplasias malignas de páncreas. **A.** Lesión neoplásica, hipoeoica en la cabeza del páncreas. **B.** Imagen hipoeoica irregular, sospechosa de neoplasia con PAAF negativa para malignidad. No toda masa sólida del páncreas es neoplasia maligna. Punción por aspiración con aguja fina (PAAF): adenocarcinoma de páncreas.

de llegar a una conclusión, lo que refleja la dificultad existente para establecer el diagnóstico definitivo de una lesión sólida del páncreas. Así, la realización de múltiples pruebas diagnósticas en estos pacientes conduce frecuentemente a que el personal médico se enfrente a resultados diferentes e incluso discordantes. Esto puede generar confusión para la toma de conductas terapéuticas y distorsionar la percepción del paciente frente la enfermedad. Además, puede

contribuir a empeorar el pronóstico por el evidente retraso terapéutico, profundizado por las dificultades de nuestro sistema de salud.

Así pues, el objetivo del presente estudio es evaluar la concordancia entre las imágenes (TAC/RMN de abdomen), la USE y la PAAF-USE, con el fin de determinar si sus resultados pueden ser interpretados como clínicamente equivalentes en el diagnóstico de lesiones sólidas pan-

creáticas sugestivas de adenocarcinoma, en un conjunto de pacientes manejados en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas a partir de la identificación de los pacientes con lesiones sólidas de páncreas, que fueron atendidos en el HUSI entre enero de 2014 y septiembre de 2017. Se incluyeron individuos mayores de edad con lesiones sólidas sugestivas de neoplasia, en los cuales estaban disponibles los resultados de, al menos, dos de las siguientes pruebas: una imagen radiológica (TAC/RMN), USE biliopancreática o PAAF-USE.

Asimismo, se excluyeron los pacientes con imágenes de baja calidad que no fueran adecuadas para la lectura institucional. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigaciones de la institución. Los datos correspondientes a las características demográficas de los pacientes, así como los antecedentes médicos y la indicación de realizar un método diagnóstico, fueron obtenidos a partir de los registros consignados de forma sistemática en la base de datos de MEDICAP de la Unidad de Gastroenterología del HUSI y de la historia clínica electrónica.

Para realizar la TAC/RMN y la USE, se extrajo la información correspondiente a las características, la localización y el tamaño de la lesión; la presencia de un compromiso ganglionar, vascular o metastásico; la dilatación coledociana o del conducto pancreático; la existencia de una infiltración de grasa peripancreática, y la conclusión de la interpretación.

La TAC y la RMN fueron interpretadas por miembros del servicio de radiología, mientras que la USE, por un gastroenterólogo con entrenamiento formal en esta técnica. Entre tanto, un citopatólogo experto efectuó la evaluación de las muestras de PAAF-USE. Además, se registró si había presencia del patrón de panal de abejas, de una irregularidad de la membrana nuclear, de un nucléolo destacado en ausencia de inflamación y de un aclaramiento de la cromatina perinuclear.

Las variables continuas se expresaron como media, y la medida de dispersión como desviación estándar si siguieron una distribución normal; si no lo hicieron, se describieron como mediana y rango intercuartílico (RIC). Por su parte, las variables categóricas se expresaron como porcentajes.

Para establecer la concordancia entre las conclusiones de las imágenes, la USE y el reporte de la muestra tomada por PAAF-USE, se utilizó la aproximación de concordancia por consistencia, en la cual no se asume que alguna de las pruebas es el estándar de referencia (14). Este enfoque permite evaluar si los resultados de las diferentes pruebas son equivalentes entre ellas, pero no asume que los resultados de

una u otra sean correctos. Por tanto, no permite determinar si alguna de las pruebas es mejor.

Se categorizaron las conclusiones de cada prueba como compatibles con neoplasia, no compatibles con neoplasia o resultado no conclusivo. Además, se analizó la concordancia de un compromiso ganglionar y vascular, mediante TAC, RMN o USE y se describió si estaba o no presente dicho compromiso.

A fin de realizar la evaluación, se utilizó un estadístico kappa no ponderado y se fijó un nivel de significación alfa (α) de 0,05. Los cálculos fueron desarrollados utilizando el programa estadístico denominado *Stata* (15).

RESULTADOS

Se identificaron 137 pacientes con masas pancreáticas sospechosas de malignidad, de los cuales 57 cumplieron los criterios de inclusión. Las características demográficas de la población se presentan en la **Tabla 1**. La mediana de edad fue de 64 años (RIC = 42-83), mientras que la indicación clínica más frecuente para el inicio de los estudios fueron ictericia (37 %) y dolor abdominal (35 %). La comorbilidad más común fue la pancreatitis crónica (64 %). Además, la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio contaban con una USE biliopancreática: 42 (74 %) tenían disponibles las imágenes radiológicas diagnósticas y 40 (70 %) contaban con un reporte de patología con muestras aptas para la lectura. Es necesario destacar que 25 pacientes (44 %) tenían disponibles las tres pruebas diagnósticas de forma simultánea (**Figura 2**).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos

Variable	n = 57	
Edad en años, mediana (RIC)	64 (42-83)	
Sexo, n (%)	n	%
Masculino	26	45,6
Estado civil		
Unión libre	2	3,5
Casado	27	47,3
Soltero	13	22,8
Otro	15	26,3
Antecedentes patológicos		
Pancreatitis crónica	35	61,4
Diabetes mellitus	12	21
Ninguno	8	14
Tabaquismo*		
Sí	10	17,5

RIC: rango intercuartílico; *tabaquismo definido como el consumo activo de tabaco al momento del diagnóstico.

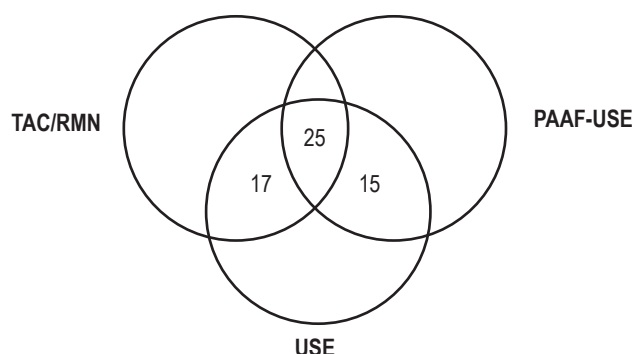


Figura 2. Disponibilidad de las pruebas diagnósticas para los pacientes incluidos. TAC: tomografía axial computarizada; RMN: resonancia magnética nuclear; PAAF: punción por aspiración con aguja fina guiada; USE: ultrasonografía endoscópica

De acuerdo con los hallazgos reportados en la USE, la mayoría de las lesiones tenían un tamaño >3 cm (59 %), con una mayor frecuencia de localización en la cabeza del páncreas (93 %). Un porcentaje significativo de los pacientes tuvieron un compromiso del colédoco y del conducto pancreático de forma simultánea, tanto en la USE como en la imagen radiológica (38 y 45 %, respectivamente).

La USE identificó la existencia de masas en 10 casos que no fueron detectados por imágenes radiológicas. La mayoría de estas lesiones estuvieron ubicadas en la cabeza del páncreas. La probabilidad de encontrar un compromiso vascular fue significativamente más alta en la USE (42,1 % frente al 23,8 %, $p = 0,06$), a diferencia del compromiso ganglionar, el cual fue detectado en una proporción más alta de pacientes mediante las imágenes (TAC/RMN) (23,8 % frente al 7 %, $p = 0,01$). A continuación, se presentan las características de las lesiones encontradas por la TAC y la USE biliopancreática (**Tabla 2**).

De las 40 muestras aptas para lectura, solo el 47,5 % ($n = 19$) fueron compatibles con una lesión neoplásica. La característica más frecuentemente encontrada en las lecturas de la PAAF fue el aclaramiento de la cromatina (57,5 %). A continuación, se describen los hallazgos histológicos de las muestras tomadas por PAAF-USE (**Tabla 3**).

De acuerdo con los resultados de la USE, todos los pacientes ($n = 57$) fueron compatibles con neoplasia del páncreas, a diferencia de lo reportado en las imágenes y en la PAAF, en las cuales solo el 66,7 % y el 47,5 % fueron compatibles, respectivamente. A continuación, se presentan las conclusiones de las diferentes pruebas diagnósticas, categorizadas como compatibles con neoplasia del páncreas, no compatibles con neoplasia o resultado no conclusivo (**Tabla 4**).

El coeficiente kappa de concordancia entre la USE y las imágenes para clasificar las lesiones según las tres categorías

Tabla 2. Características de las lesiones encontradas por imágenes o por USE

Variables	Ultrasonografía endoscópica n = 57	Imagen (TAC/RMN) n = 42
Localización de la lesión		
Cabeza	53 (93 %)	30 (71 %)
Cuerpo	4 (7 %)	2 (4,7 %)
Cola	0	0
Ausencia de lesión	0	10 (23,8 %)
Tamaño de la lesión		
0-2 cm	10 (17,5 %)	6 (14 %)
2-3 cm	15 (26,3 %)	4 (7,32 %)
>3 cm	32 (56,2 %)	22 (53,6 %)
Ausencia de lesión	0	10 (24,3 %)
Compromiso ductal		
Dilatación del colédoco	13 (22 %)	11 (26 %)
Dilatación del conducto pancreático	5 (8,7 %)	5 (11 %)
Dilatación del pancreático y del colédoco	22 (38 %)	19 (45 %)
Sin dilatación	17 (29,8 %)	7 (16 %)
Compromiso vascular		
Sí	24 (42,1 %)	10 (23,8 %)
No	33 (57,8 %)	32 (76,2 %)
Compromiso ganglionar		
Sí	4 (7,0 %)	10 (23,8 %)
No	53 (92,9 %)	32 (76,2 %)
Infiltración grasa		
Sí	0 (0 %)	4 (9,3 %)
No	57 (100 %)	38 (90,4 %)

TAC: tomografía axial computarizada; RMN: resonancia magnética nuclear

ya descritas no fue evaluable, dado que en todas las USE las lesiones pancreáticas fueron interpretadas como compatibles con neoplasia. De los 42 pacientes en los que se disponía de ambas imágenes, la TAC o la RMN, se reportó que 28 eran compatibles, mientras que 3 fueron no compatibles con neoplasia y 11 tuvieron resultados no conclusivos.

Asimismo, 40 pacientes disponían simultáneamente de la USE y de la biopsia tomada por PAAF. Las pruebas fueron interpretadas en la USE como lesiones pancreáticas compatibles con neoplasia. De ellas, 19 (47,5 %) tuvieron el mismo hallazgo en la PAAF, mientras que 15 no fueron compatibles con neoplasia y 6 no fueron conclusivas (**Tabla 4**).

Entre tanto, la **Tabla 5** muestra la evaluación de concordancia entre los resultados de las imágenes radiológicas

Tabla 3. Hallazgos histológicos de las muestras tomadas por PAAF-USE

Variables	n = 40
Patrón de panal de abejas irregular	
Sí	3 (7,5 %)
No	37 (92,5 %)
Aumento del tamaño del núcleo	
Sí	19 (47,5 %)
No	21 (52,5 %)
Irregularidad y reforzamiento de la membrana nuclear	
Sí	17 (42,5 %)
No	23 (57,5 %)
Núcleo destacado en ausencia de inflamación	
Sí	4 (10 %)
No	36 (90 %)
Aclaramiento de la cromatina	
Sí	23 (57,5 %)
No	17 (42,5 %)

PAAF: punción por aspiración con aguja fina; USE: ultrasonografía endoscópica

Tabla 4. Clasificación de las lesiones según el resultado de las imágenes, la USE y la PAAF

Variables	USE (n = 57)	Imagen (TAC/RMN) (n = 42)	PAAF (n = 40)
Compatibles con neoplasia de páncreas	57 (100 %)	28 (66,7 %)	19 (47,5 %)
No compatibles con neoplasia de páncreas	0	3 (7,1 %)	15 (37,5 %)
No diagnóstico	0	11 (26,2 %)	6 (15,0 %)

PAAF: punción por aspiración con aguja fina; USE: ultrasonografía endoscópica; RMN: resonancia magnética nuclear

y de la biopsia PAAF-USE, sobre 25 pacientes en los que se tuvieron disponibles los resultados de las dos pruebas diagnósticas. El coeficiente kappa fue de 0,02 (intervalo de confianza [IC], 95 %: -0,04-0,08); 14 casos tuvieron resultados discordantes.

En cuanto al compromiso vascular, la concordancia entre imágenes y la USE fue moderada (kappa = 0,4240; IC, 95 %: 0,3570- 0,4920), mientras que para el compromiso ganglionar fue baja (kappa = 0,2199; IC, 95 %: 0,1599- 0,2799).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren la existencia de un pobre acuerdo entre los diferentes métodos utilizados para el diagnóstico de lesiones del páncreas sugestivas de malignidad. A pesar de que todos los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron lesiones observadas en la USE sugestiva de neoplasia, solo en el 47,5 % de las muestras tomadas por PAAF se documentó una neoplasia, y en el 66,7 % de los casos se obtuvieron hallazgos imagenológicos compatibles. De forma similar, la concordancia entre los hallazgos de las muestras tomadas por PAAF y las imágenes diagnósticas fue mínima.

Es importante resaltar que la mayoría de nuestros pacientes tenían lesiones con un tamaño >2 cm en el momento del diagnóstico y que dichas lesiones ya presentaban un compromiso metastásico >3 cm, al igual que dilatación en el conducto pancreático y el colédoco. Otros autores han reportado hallazgos similares, lo cual sugiere que la mayoría de los casos se detectan en estadios avanzados (14).

Este es el primer estudio que evalúa la concordancia entre los tres métodos más aceptados actualmente en nuestro medio para la evaluación de las lesiones sólidas de páncreas en una institución colombiana. Para ello, clasifica-

Tabla 5. Concordancia entre los resultados de las imágenes y el resultado de la biopsia PAAF para el diagnóstico de masas de páncreas

			Imágenes*			Total
			Compatible	No compatible	No conclusivo	
Biopsia PAAF	Compatible	Recuento	9	6	4	19
		% del total	36	24	16	76
	No compatible	Recuento	1	2	0	3
		% del total	4	8	0	12
	No conclusivo	Recuento	2	1	0	3
		% del total	8	4	0	12
Total	Recuento		12	9	4	25
	% del total		48	36	16	100

PAAF: punción por aspiración con aguja fina; *imágenes entendidas como tomografía axial computarizada de abdomen o resonancia magnética de abdomen.

mos las imágenes de endosonografía biliopancreática como lesiones sólidas y sugestivas de adenocarcinoma de páncreas, de acuerdo con los criterios establecidos en la USE por Gonçalves y colaboradores (15) y en imagen (TAC/RMN) por Low y colaboradores (16).

Contrario a lo esperado, los hallazgos de la localización no fueron concordantes en un alto porcentaje de casos ($\kappa = 0,03$). Esto puede ser secundario a la presencia de lesiones <1 cm, las cuales no son claramente detectables mediante TAC o RMN, tal y como lo demostraron los estudios realizados por Sakamoto y colaboradores (3). Destacamos que 10 pacientes no tenían identificadas las lesiones sólidas por imágenes, las cuales fueron ubicadas y caracterizadas con la USE. Esto muestra el alto rendimiento de la prueba cuando se trata de detectar de lesiones pequeñas <2 cm.

En un reciente metaanálisis, la TC mostró una menor sensibilidad que la USE en la estadificación ganglionar (24 % frente a 58 %) y la invasión vascular (58 % frente a 86 %). Sin embargo, las especificidades para la estadificación ganglionar (88 % frente a 85 %) y la invasión vascular (95 % frente a 93 %) fueron comparables en estudios en los que se realizaron ambas técnicas de imagen.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que la escanografía y la RMN tienen la capacidad de identificar la infiltración de la grasa peripancreática y el compromiso nodular en una mayor proporción de casos. Esto sugiere que, aunque la concordancia entre las imágenes (TAC/RMN) y la USE es baja, puede justificarse la realización de estos estudios, dado que ofrecen información complementaria.

Así, nuestros hallazgos sugieren que un alto porcentaje de pacientes con USE compatible con neoplasia no presentan resultados histológicos compatibles con dicho diagnóstico. Esto puede ser secundario a varios factores como la cantidad y la calidad de la muestra, la ausencia de un patólogo en la sala para la verificación del contenido celular adecuado en el análisis o la alta pendiente en la curva de aprendizaje para la interpretación de la citología, lo cual fue advertido por Holt y colaboradores (14).

La PAAF- USE tiene buenos resultados y es la técnica de imagen preferida para guiar la toma de la muestra. Sin embargo, una gran cantidad de factores influyen en el rendimiento diagnóstico de la citología de las lesiones pancreáticas, entre ellos, el tamaño de la aguja, la obtención de bloques de tejido frente a laminillas y el uso de una evaluación rápida en el sitio (*Rapid On-Site Evaluation*, ROSE) para el análisis preliminar de la muestra; se debe garantizar que esta sea representativa.

Todos estos factores aún permanecen sin estandarizar y, básicamente, dependen de las preferencias locales, la viabilidad o la factibilidad. Parece claro entonces que esta falta de homogeneidad puede explicar, al menos de forma parcial, la

gran variabilidad en el rendimiento diagnóstico de la PAAF de páncreas reportada en la literatura, el cual tiende a ser <80 %.

También parece claro que el uso de agujas grandes (19 G) que producen muestras de tejido mayores, así como la ROSE del material por parte de citopatólogos expertos, aumentan significativamente el rendimiento diagnóstico de la PAAF. No obstante, la utilización de esta prueba sigue siendo frustrante en la práctica clínica diaria en muchos centros del mundo (17).

A pesar de que nuestros resultados estuvieron por debajo de lo esperado, no son sorprendentes, en vista de que demuestran la realidad de muchos centros que inician el camino a la excelencia en el estudio de las enfermedades biliopancreáticas. Para la toma de la PAAF en nuestros pacientes, utilizamos agujas de 19, 22 y 25 G, con una técnica de succión con liberación de la presión negativa antes de retirar la aguja del objetivo, y también efectuamos la técnica de retirar lentamente el estilete (*pull*), tal y como ha sido recomendado por las guías de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (*European Society for Gastrointestinal Endoscopy*, ESGE) para el estudio de masas sólidas del páncreas (18).

Resaltamos la importancia de la larga curva de aprendizaje en la USE y en el acercamiento y la utilización de las nuevas agujas disponibles para la toma de muestras del páncreas por ultrasonido. También destacamos la necesidad de realizar un estudio interdisciplinario que permita una amplia comunicación con los diferentes grupos (gastroenterología, patología, radiología, cirugía, entre otros) cuando se abordan las lesiones sólidas del páncreas.

De todos estos aspectos, quizás el que mayor impulso ha tenido es el desarrollo de las diferentes agujas y de los métodos complementarios en imágenes por ultrasonido. En este sentido, las agujas se desarrollaron con un diseño de bisel inverso (ProCore, Cook Medical, Bloomington, Indiana), lo cual ha derivado en una mejor evaluación histológica (81,1 % frente a 69,4 %, $p = 0,048$) o en un número menor de pases necesarios para el diagnóstico que las agujas estándar de PAAF.

Entre tanto, las agujas con un diseño de punta Franseen (Adquirir, Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts, Estados Unidos) y aquellas con un diseño de punta de horquilla (SharkCore, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos) pueden proporcionar muestras más grandes que la aguja estándar. En efecto, el rendimiento de ambas es comparable con el desempeño observado a partir de la histología de tejido.

De otro lado, la USE convencional sufre limitaciones en el diagnóstico de las lesiones de páncreas, dado que la mayoría de las lesiones sólidas se manifiestan como masas hipoeoicas, lo cual complejiza diferenciar entre las masas benignas y las malignas. La evaluación de la vasculari-

zación es una forma de mejorar la caracterización de las lesiones digestivas y esto puede lograrse mediante el uso de la técnica desarrollada recientemente: la USE con contraste armónico (*Contrast-enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasound*, CH-EUS).

Con el progreso reciente de la CH-EUS, es probable que esta prueba desempeñe un papel más importante en el diagnóstico diferencial de las lesiones biliopancreáticas. De hecho, se estima que en el futuro la CH-EUS pueda convertirse en una herramienta alternativa útil para la evaluación de patologías que involucran la angiogénesis tumoral (19).

Entre tanto, la precisión global de la PAAF en el diagnóstico del adenocarcinoma pancreático es, aproximadamente, del 85 %. El uso de agentes de contraste durante la USE, con objeto de resaltar la vascularización y las partes necróticas de las masas pancreáticas, puede mejorar la orientación de la biopsia (20).

Nuestros hallazgos implican que no se debería asumir el resultado de la patología como método de referencia para hacer el diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas, dado que puede existir un porcentaje significativo de falsos negativos, tal y como se demuestra en la literatura mundial. Dicho de otra forma, asumir el resultado de la patología como método de referencia puede generar falsos resultados y contribuir al diagnóstico tardío en un porcentaje significativo de casos, lo cual permite la progresión de la enfermedad y puede hacer que los pacientes no sean quirúrgicamente tratables.

Así, el método de referencia para la evaluación de las pruebas diagnósticas en el estudio de las masas pancreáticas deberá considerar no solo el reporte de la patología, sino también involucrar la epidemiología, la clínica, la evolución de los pacientes, su progresión y la suma complementaria de los métodos diagnósticos.

Vale la pena recalcar que el uso únicamente de la tomografía sin ultrasonografía y biopsia tiene una alta probabilidad de pérdida de información complementaria, la cual permite definir la conducta terapéutica. Por tanto, se considera que no es posible elaborar una estrategia terapéutica basada solamente en los resultados de la imagen (TAC/RMN).

Nuestro estudio tiene limitaciones que deben considerarse. La primera de ellas es que no todos los pacientes tuvieron disponibles las tres pruebas diagnósticas. Esto refleja lo que sucede en la vida real durante el manejo y el diagnóstico de estos pacientes en quienes las limitaciones del sistema de salud o la oportunidad de acceso al método diagnóstico no permiten un seguimiento adecuado. Decidimos, entonces, incluir el análisis de la comparación de los resultados de cada par de pruebas diagnósticas, considerando que una mayor cantidad de información mejora la precisión de la estimación de concordancia entre estas.

A pesar de las limitaciones, los datos sugieren que los resultados de imagen (TAC/RMN), la USE y la PAAF-USE no pueden ser interpretados como clínicamente equivalentes y, por lo tanto, no se puede asumir que una sola de estas pruebas orienta a determinar conductas terapéuticas, excepto en casos excepcionales. Será necesaria la realización de pruebas combinadas para efectuar una valoración más confiable de los pacientes con este tipo de lesiones. Además, se deben desarrollar otros estudios que comparen las diferentes pruebas diagnósticas con un estándar de referencia que incluya el seguimiento clínico a través del tiempo de los pacientes.

Así pues, los resultados de este estudio sugieren que existe un espacio para implementar nuevas herramientas que mejoren la sensibilidad diagnóstica de la USE, como la elastografía y los medios de contraste, además de incorporar diferentes modalidades de agujas para la obtención de tejidos que contribuyan a mejorar el rendimiento de la toma de biopsia. Todo ello, unido a la necesidad de la presencia de un citopatólogo *in situ*, a fin de realizar un análisis inmediato de las muestras obtenidas que contengan material representativo.

La disponibilidad de dicho recurso resulta rentable, si se considera que se logra la misma precisión del 87 % con solo 2,1 pases, en comparación con los 4 pases necesarios cuando la evaluación en tiempo real de las muestras no estuvo disponible.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio sugieren que existe un pobre acuerdo entre los diferentes métodos diagnósticos en las lesiones sólidas de páncreas. Asimismo, los datos obtenidos conducen a la necesidad de implementar mejoras en el diagnóstico de estas lesiones que, aun con la biopsia, son de difícil interpretación, lo que genera incertidumbre terapéutica. Sin embargo, la decisión quirúrgica no debería ser retardada si hay una alta sospecha clínica de cáncer de páncreas, a pesar de que la definición de alta sospecha clínica de cáncer de páncreas es aún poco clara.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-49. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20006>
2. Kleeff J, Michalski C, Friess H, Büchler MW. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival. *Pancreas*. 2006;33(2):111-8. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000229010.62538.f2>
3. Helmstaedter L, Riemann JF. Pancreatic cancer--EUS and early diagnosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(6):923-7. <https://doi.org/10.1007/s00423-007-0275-1>
4. Yoshida T, Yamashita Y, Kitano M. Endoscopic Ultrasound for Early Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3). pii: E81. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030081>
5. Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, Maekawa K, Takeyama Y, Kudo M. Utility of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for diagnosis of small pancreatic carcinomas. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(4):525-32. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.09.018>
6. Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoum IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2663-8. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08666.x>
7. Brand B, Pfaff T, Binmoeller KE, Sriram PV, Fritscher-Ravens A, Knöfel WT, et al. Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of focal pancreatic lesions, confirmed by surgery. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(11):1221-8. <https://doi.org/10.1080/003655200750056736>
8. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(2):319-31. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.08.049>
9. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2018;24(19):2047-2060. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i19.2047>
10. Itoi T, Tsuchiya T, Itokawa F, Sofuni A, Kurihara T, Tsuji S, et al. Histological diagnosis by EUS-guided fine-needle aspiration biopsy in pancreatic solid masses without on-site cytopathologist: a single-center experience. *Dig Endosc*. 2011;23 Suppl 1:34-8. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2011.01142.x>
11. Erturk SM, Mortelé KJ, Tuncali K, Saltzman JR, Lao R, Silverman SG. Fine-needle aspiration biopsy of solid pancreatic masses: comparison of CT and endoscopic sonography guidance. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(6):1531-5. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.1657>
12. Stella SF, Van Borsel M, Markose G, Nair SB. Image-Guided Percutaneous Biopsy for Pancreatic Lesions: 10-Year Experience in a Tertiary Cancer Center. *Can Assoc Radiol J*. 2019;70(2):199-203. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2018.10.014>
13. Hébert-Magee S, Bae S, Varadarajulu S, Ramesh J, Frost AR, Eloubeidi MA, et al. The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Cytopathology*. 2013;24(3):159-71. <https://doi.org/10.1111/cyt.12071>
14. Holt BA, Varadarajulu S, Hébert-Magee S. High-quality endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration tissue acquisition. *Adv Ther*. 2014;31(7):696-707. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0129-5>
15. Gonçalves B, Soares JB, Bastos P. Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis and Staging of Pancreatic Cancer. *GE Port J Gastroenterol*. 2015;22(4):161-171. <https://doi.org/10.1016/j.jpgge.2015.04.007>
16. Low G, Panu A, Millo N, Leen E. Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas. *Radiographics*. 2011;31(4):993-1015. <https://doi.org/10.1148/rg.314105731>
17. Ayres LR, Kmiotek EK, Lam E, Telford JJ. A Comparison of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and Fine-Needle Biopsy in the Diagnosis of Solid Pancreatic Lesions. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1415062. <https://doi.org/10.1155/2018/1415062>
18. Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, Carrara S, Deprez P, Gines A, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline-March 2017. *Endoscopy*. 2017;49(10):989-1006. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119219>
19. Kitano M, Yamashita Y. New Imaging Techniques for Endoscopic Ultrasonography: Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017;27(4):569-583. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2017.06.002>
20. Seicean A, Jinga M. Harmonic contrast-enhanced endoscopic ultrasound fine-needle aspiration: Fact or fiction? *Endosc Ultrasound*. 2017;6(1):31-36. <https://doi.org/10.4103/2303-9027.196917>

Várices esofágicas superiores (*Downhill varices*). Presentación de casos y revisión de la literatura

Upper esophageal varices (*Downhill varices*): Case presentation and literature review

Luis Alberto Ángel Arango, MD,¹ Andrés Felipe Donado Moré, MD.^{2*}

¹ Unidad de Gastroenterología. Hospital Universitario Nacional. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia – Gastroinvest S.A.S. IDIME. Bogotá D.C., Colombia.

² Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas. Hospital Universitario Nacional. Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Andrés Felipe Donado Moré, andresdonado@live.com

Fecha recibido: 11/03/19

Fecha aceptado: 29/07/19

Resumen

Se describen 21 casos con hallazgo incidental de várices esofágicas superiores (*Downhill varices*) en endoscopia de las vías digestivas altas. Además, se detallan algunos datos relevantes de la historia clínica y de los hallazgos endoscópicos. La relación hombres/mujeres fue 1:1 y la edad promedio fue de 67,9 años. La comorbilidad más frecuente fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), seguida de las neumoconiosis, la obesidad y el síndrome de apnea-hipopnea, todas con hipertensión pulmonar (HTP) asociada. Las tres últimas causas no han sido descritas previamente en la literatura sobre várices esofágicas superiores. Ningún paciente tenía antecedente de hemorragia variceal.

Palabras clave

Várices esofágicas superiores, *Downhill varices*, descripción de casos, revisión, hipertensión pulmonar (HTP).

Abstract

We describe 21 cases with incidental endoscopic findings of upper esophageal varices (*downhill varices*) and relevant data from patients' clinical histories and endoscopic findings. The male/female ratio was 1:1 and patients' average age was 67.9 years. The most frequent comorbidity was chronic obstructive pulmonary disease, followed by pneumoconiosis, obesity and apnea-hypopnea syndrome. All comorbidities had associated pulmonary hypertension. The last three causes have not been previously described in the literature on upper esophageal varices. None of the patients had histories of variceal hemorrhaging.

Keywords

Upper esophageal varices, downhill varices, case description, review, pulmonary hypertension.

INTRODUCCIÓN

Las várices esofágicas superiores son un hallazgo endoscópico infrecuente que se puede encontrar de forma incidental o como parte del estudio de una hemorragia de las vías digestivas altas. A diferencia de las várices esofágicas inferiores, estas son secundarias a trastornos en el retorno venoso desde los tercios superior y medio del esófago hacia la vena cava superior (VCS), lo que determina su nombre de *Downhill* en la literatura en inglés.

La causa más frecuente en las descripciones iniciales fueron las obstrucciones por tumores mediastinales o la fibrosis del mediastino (1), que luego fueron superadas por los fenómenos trombóticos de la VCS y sus afluentes, dado el creciente uso de dispositivos intravasculares (2).

Este estudio corresponde a una serie de casos en los que se detectaron várices esofágicas superiores, a través de una endoscopia de las vías digestivas altas, de variadas etiologías y diferentes a las clásicas antes mencionadas. Se describen sus características clínicas y la morbilidad asociada,

así como también se realiza una revisión bibliográfica y se comparan los casos con los descritos en la literatura.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se describe una serie de casos de 21 pacientes que acudieron a unidades de endoscopia de vías digestivas superiores, ubicadas en Bogotá (Colombia). Como método de diagnóstico se empleó la videoendoscopia de vías digestivas superiores. En este trabajo, se detallan las características demográficas, el diagnóstico y las características clínicas -cuando estas estuvieron disponibles- y los hallazgos endoscópicos documentados con videos y fotografías.

Los resultados fueron tabulados a partir de medidas paramétricas y no paramétricas. Además, se realizó

una revisión bibliográfica, a través de una búsqueda efectuada en PubMed, para lo cual se usó el término *Downhill varices* (detalles de la estrategia: Downhill [All Fields] AND “varicose veins” [MeSH Terms] OR “varicose” [All Fields] AND “veins” [All Fields]) OR “varicose veins” [All Fields] OR “varices” [All Fields]) y a partir de la bibliografía de los artículos originales sobre el tema.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

En primer lugar, se describirán los casos relevantes, con datos clínicos y documentos fotográficos. Luego se presentarán los hallazgos generales de todos los casos en su orden de descripción cronológica (**Tablas 1 y 2**).

Tabla 1. Descripción de casos de pacientes con várices esofágicas proximales

Caso	Paciente*	Edad	Sexo**	Diagnóstico clínico +	Várices			Enfermedades de base**
					Proximales	Distales	Fúndicas	
1	AS	57	F		Sí	No	No	
2	AJOC	48	F	RGE - Masa epigástrica	Sí	No	No	Cirugía bariátrica, suspensión CPAP, hidronefrosis por litiasis derecha, RGE por gammagrafía.
2	AJOC	42	F	RGE – HH	Sí	No	No	Masa en epigastrio, obesidad mórbida, apnea del sueño, CPAP, SAOS moderado IAH 19,7/h, válvula de Hakim 20 años antes por pseudotumor cerebral, asma con hiperreactividad bronquial moderada por prueba de metacolina, atelectasias pulmonares crónicas hasta 2011 y en 2013 ya resueltas.
3	AMDA	73	F	RGE	Sí	No	No	EPOC por humo de leña, RGE, uso de inhaladores permanentes y tos crónica, oxígeno en casa, obesidad.
4	AMFC	59	F	Gastritis	Sí	No	No	Obesidad moderada, apnea del sueño, HTA, ¿HTP?
5	DVM	69	M		Sí	No	No	
6	EVDG	85	F		Sí	Sí	No	EPOC tipo BC por humo de leña por 50 años, oxígeno dependiente, cianosis.
7	IFZ	72	M	RGE	Sí	No	No	EPOC, 26 pq/año, oxígeno dependiente, SAOS, obesidad grado 2.
8	JTP	82	M	RGE	Sí	No	No	Exposición a solventes orgánicos por 30 años, TACAR de tórax: aumento de cavidades derechas, enfisema centrolobulillar superior bilateral, fibrosis pulmonar panal de abejas, nódulo 20 mm lóbulo superior derecho, > no neoplásico, ECO-CG con aumento de cavidades derechas, Doppler portal normal.
9	JAGB	84	M	Gastritis crónica	Sí	No	No	12 pq/año, humo de leña-agricultor, cianosis.
10	JIP	73	M	EPOC	Sí	No	No	EPOC-BC hace 20 años, 40 pq/año, oxígeno 12 h, inhaladores, cianosis.

Tabla 1. Descripción de casos de pacientes con várices esofágicas proximales (continuación)

Caso	Paciente*	Edad	Sexo**	Diagnóstico clínico +	Várices			Enfermedades de base**
					Proximales	Distales	Fúndicas	
11	JLEDC	83	M	EPOC	Sí	No	Sí	EPID, 25 pq/año, HTP severa, fibrosis, bronquiectasias, panal de abejas, engrosamiento pleural, DLCO severamente disminuida, CFV restricción moderada, oxígeno dependiente por hipoxemia severa.
12	JMRO	53	M	RGE	Sí	No	No	Apnea del sueño, obesidad, HTA.
13	LFQR	69	M		Sí	No	No	EPOC severa con HTP severa por ECO-CG, SAOS severo IAH 39/h saturación 75 %, obesidad, poliglobulia, bicitopenia con Doppler normal portal, gammagrafía sugestiva de disfunción hepática.
14	LGCC	65	F	Gastritis crónica	Sí	No	No	HTP primaria, anticoagulación con warfarina, oxígeno dependiente.
15	LSGR	81	F	Angiodisplasia esofágica, presbiefosfago	Sí	No	Sí	Obesidad, HTP, EPOC por humo de leña (15 años), oxígeno casa 24 h, DM-2.
16	MBGG	78	F	Dolor abdominal	Sí	No	No	Silicosis, exposición a polvo 30 años, dependiente de oxígeno, cianosis.
17	MH	65	M		Sí	No	Sí	EPOC, 30 pq/año, oxígeno dependiente.
18	NHA	54	F	RGE	Sí	No	No	
19	PM	73	M	RGE	Sí	Sí	No	EPID con fibrosis por silicosis, paquipleuritis sin asbestosis, várices distales sin estigmas de sangrado.
20	SPVR	35	F	RGE	Sí	Sí	No	Secuelas de linfoma mediastino 14 años, biopsia mediastino.
21	JOMR	75	M	EPOC Herpes zóster	Sí	No	No	Disfonía, laringitis crónica y presbilaringe en laringoscopia. Desprendimiento de retina, fumador 90 pq/año, oxígeno 24 h.

*Iniciales de nombres y apellidos de los pacientes. **Sexo: F: femenino; M: masculino.

+Diagnóstico clínico. RGE: reflujo gastroesofágico; HH: hernia hiatal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Enfermedad de base: CPAP: presión positiva controlada de la vía aérea (*Continuous Positive Airway Pressure*); SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; IAH: índice apnea/hipopnea; HTP: hipertensión pulmonar; BC: bronquitis crónica; TAC-AR: tomografía axial computarizada de alta resolución; ECO-CG: ecocardiograma; pq/año: número de paquetes por año; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; DM: diabetes mellitus; DLCO: difusión pulmonar al monóxido de carbono (*Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide*); CFV: curva flujo volumen

Caso 2

Paciente AJOC: mujer de 48 años remitida con diagnóstico de reflujo gastroesofágico (RGE), con antecedente de cirugía bariátrica (manga gástrica) 2 años antes por obesidad moderada, así como asma severa y apnea del sueño con síndrome de apnea hipopnea asociada a obesidad (SAHO) moderado, el cual fue corregido parcialmente con presión positiva controlada de la vía aérea (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP).

La paciente presenta un antecedente relevante de válvula ventrículo-atrial de Hakim desde los 20 años, por causa de un pseudotumor cerebral. Entre tanto, en 2010 se encontró una várice esofágica superior, mediante una esofagogastroduodenoscopia (EGD) (**Figura 1**). A partir de este examen le fue descartada una patología venosa obstructiva, luego del resultado anterior, con persistencia de la várice esofágica superior y sin estigmas de sangrado o de riesgo en 2016.

Tabla 2. Resumen de los hallazgos en pacientes con várices esofágicas proximales (*Downhill varices*)

Número de casos	Edad*	Sexo* **	Diagnóstico clínico**	Várices**			Otros diagnósticos endoscópicos**	Enfermedad de base**, ^
				Proximales	Distales	Fúndicas		
21	67,95 ± 13,7 (35-85)	M = 11 F = 10	RGE = 8 Herpes zóster = 1 Dolor abdominal = 1 Masa abdominal = 1 Angiodisplasia esofágica = 1 Gastritis = 3 Hernia hiatal = 1	21	3	3	Gastritis erosiva crónica = 4 Hernia hiatal = 5 Gastritis crónica antral = 12 Gastritis crónica atrófica = 8 Reflujo gastroesofágico = 3 Metaplasia intestinal = 5 Angiodisplasia esofágica = 1 Vólvulo gástrico = 1	EPOC = 8 SAHO = 6 HTP = 6 Oxígeno dependencia = 10 Obesidad = 8 Neumoconiosis = 2 EPID = 2

*Edad en años cumplidos, promedio y desviación estándar (rango). *Sexo: **F**: femenino, **M**: masculino.

**Diagnóstico clínico. Motivo de solicitud de procedimiento. RGE: reflujo gastroesofágico.

^ Enfermedad de base. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAHO: síndrome apnea-hipoventilación obesidad; HTP: hipertensión pulmonar; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa.



Figura 1. Caso 2: várice proximal.

Caso 3

Paciente AMDA: mujer de 73 años con diagnóstico clínico de RGE, con antecedente de EPOC por exposición al humo de leña, uso permanente de inhaladores y oxígeno suplementario en casa. En el momento del examen físico se presenta con obesidad, cianosis de piel y mucosas y abotagamiento (**Figura 2**). En la EGD, se encontraron várices en los 6 primeros centímetros del esófago (**Figura 3**) con ausencia distal de estas (**Figura 4**), sin estigmas de sangrado o de riesgo y gastritis crónica superficial.



Figura 2. Caso 3: cianosis severa de piel y mucosas y abotagamiento.

Caso 8

Paciente JTP: hombre de 82 años por quien se solicitó una endoscopia, a causa de la presencia de flemas y síntomas de RGE. El paciente presenta antecedentes de exposición a solventes orgánicos por 30 años. En la tomografía axial de alta resolución (TAC-AR) de tórax se encontró un aumento del tamaño de las cavidades derechas, así como un enfisema centrolobulillar superior bilateral y fibrosis pulmonar en panal de abejas, además de un ecocardiograma (ECO-CG) con un incremento de las cavidades derechas e hipertensión pulmonar (HTP) de 49 mm Hg. Asimismo,

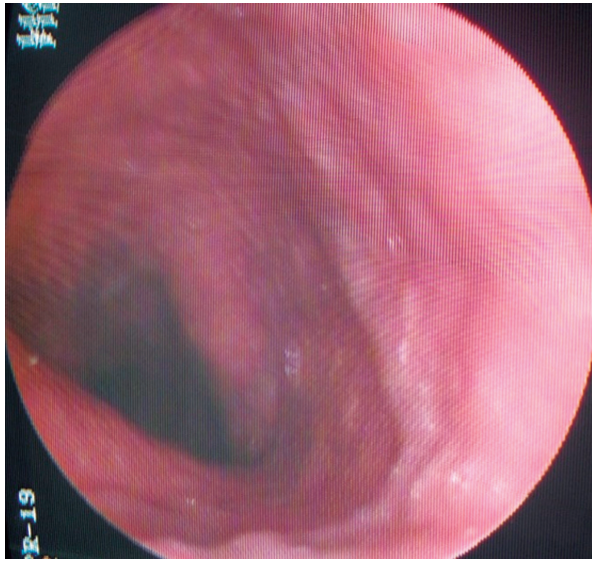


Figura 3. Caso 3: dilatación venosa esófago proximal.

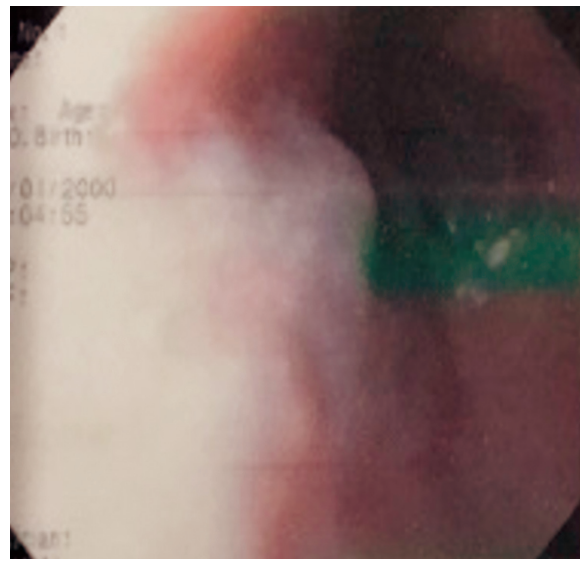


Figura 5. Caso 8: várices proximales.

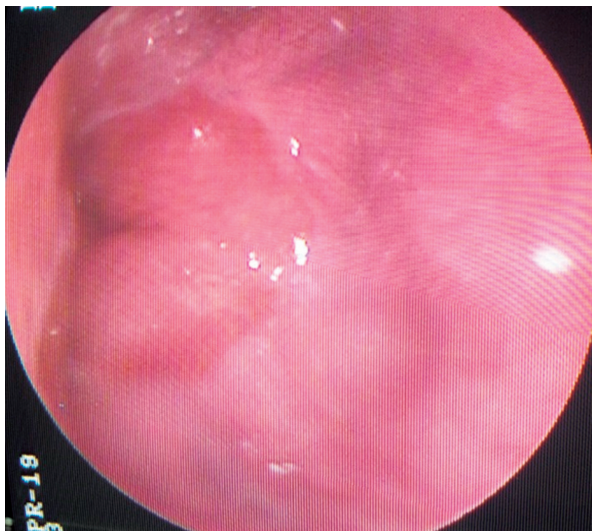


Figura 4. Caso 3: esófago distal normal, sin dilataciones venosas.

se observó un Doppler portal normal, el uso de oxígeno 18 h/d y una polisomnografía con índice de apnea/hipopnea severo de 35,9 y ronquido en el 38 % del tiempo del sueño. En la EGD se encontraron várices esofágicas superiores, sin estigmas de sangrado (**Figura 5**).

Caso 9

Paciente JAG: varón de 84 años, con antecedente de fumador de 12 paquetes/año, expuesto a humo de leña en

quemadas frecuentes en su oficio de agricultor. El sujeto es disneico y tiene una presencia importante de cianosis de la piel y mucosas y abotagamiento (**Figura 6**). Además, presenta un diagnóstico de gastritis crónica, razón por la cual se solicita un EGD, con hallazgo de várices en 5 cm proximales (**Figuras 7 y 8**) y ausencia de ellas en los tercios medio y distal, así como esofagitis péptica distal grado B (**Figura 9**).

Caso 21

Paciente JOMR: varón de 75 años, con antecedente de EPOC, fumador de 90 paquetes/año, dependiente de oxígeno 24 h/d, con disfonía secundaria a laringitis crónica y presbilinge. En vista de que presenta herpes zóster y sospecha de neoplasia oculta gastrointestinal, se solicita una endoscopia, en la cual se encuentran dilataciones venosas proximales (**Figuras 10 y 11**).

HALLAZGOS GENERALES

Se presentaron 21 casos de pacientes en quienes el diagnóstico de várices esofágicas proximales fue incidental. Dichos pacientes fueron igualmente repartidos por género y edad promedio de $67,9 \pm 13,7$ años. La endoscopia digestiva fue solicitada, principalmente, por un diagnóstico de RGE (8/21), seguido por la gastritis crónica (3/21), dolor epigástrico y masa abdominal durante el estudio, entre otras condiciones (**Tablas 1 y 2**).

Además de las várices en el tercio proximal, solo 3 pacientes presentaron lesiones simultáneas en el ter-



Figura 6. Caso 9: cianosis severa en la piel y mucosas, abotagamiento.

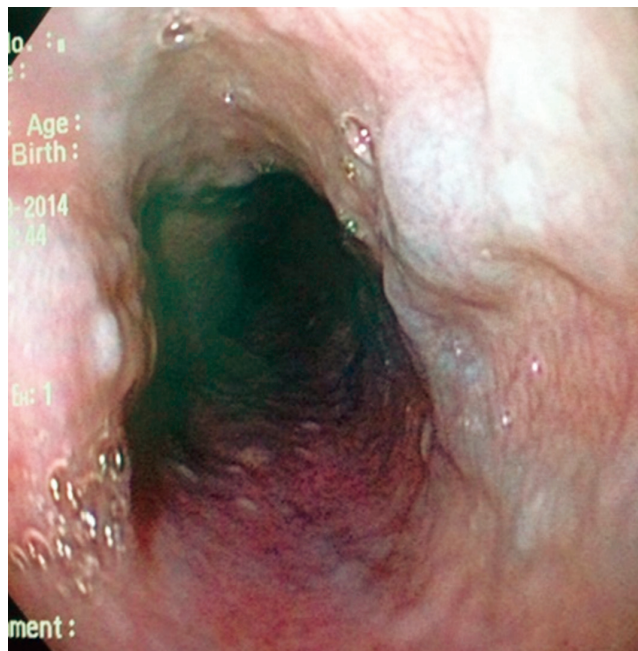


Figura 7. Caso 9: várice esofágica en el esófago proximal.

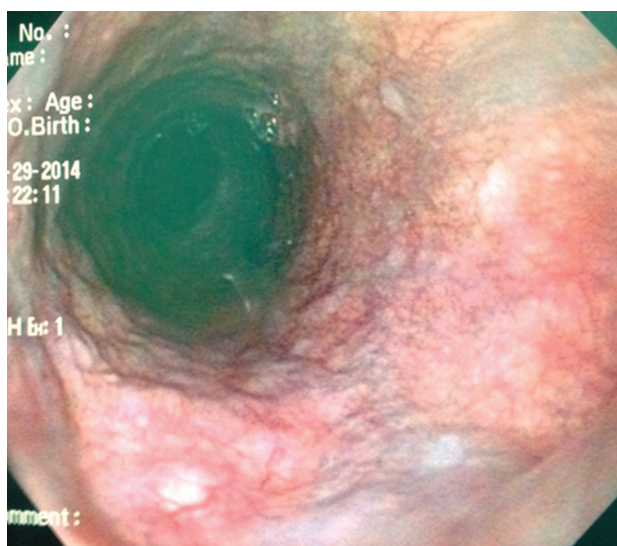


Figura 8. Caso 9: várice proximal que no se extiende al esófago medio.



Figura 9. Caso 9: esófago distal sin vórices y con esofagitis péptica erosiva grado B.

cio distal, mientras que otros 3, en el fondo gástrico en ausencia de hipertensión portal. En el 60 %, el diagnóstico endoscópico adicional fue la gastritis crónica antral, seguida en frecuencia por la gastritis atrófica (40 %) y la hernia hiatal (25 %) (**Tabla 2**).

En cuanto a la enfermedad de base, se resaltó la EPOC en el 40 % de los casos. Entre tanto, la HTP fue demostrada en

6 pacientes (29 %) y otros 10 (48%) presentaron una probabilidad de cursarla, dadas sus características clínicas y los diagnósticos asociados (**Tabla 1**). Se observaron 10 pacientes oxígeno dependientes (48 %), con obesidad moderada a severa (40 %), apnea del sueño (29 %) y enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) confirmada (19 %).

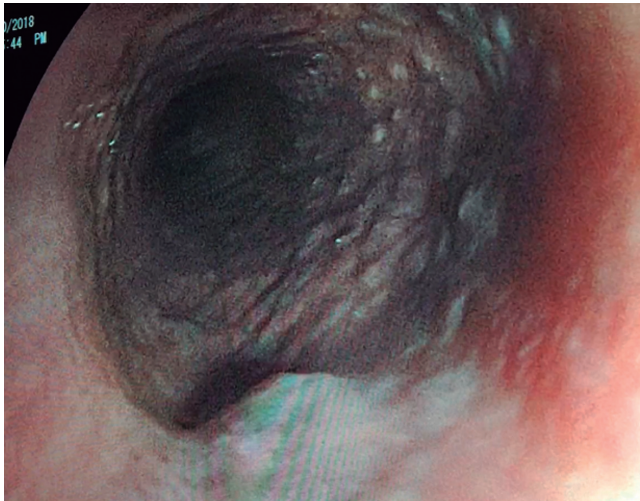


Figura 10. Caso 21: várice proximal.

DISCUSIÓN

Epidemiología

Las várices esofágicas superiores son un hallazgo poco frecuente y su denominación de *Downhill varices* fue acuñada por Felson en 1964 (1). Este investigador completó 30 pacientes descritos hasta ese entonces en la literatura, a partir de 3 casos. Denominó así la condición por la ocurrencia de una inversión del flujo venoso en las venas esofágicas superiores hacia abajo, en contraposición al flujo ascendente en las várices distales secundarias a la hipertensión portal: la causa principal de las várices esofágicas y el hallazgo frecuente en los servicios de endoscopia.

Una serie de 2368 casos de hemorragia de las vías digestivas altas reportó una incidencia de 0,1 % de várices esofágicas superiores (1 de cada 908 pacientes con hemo-

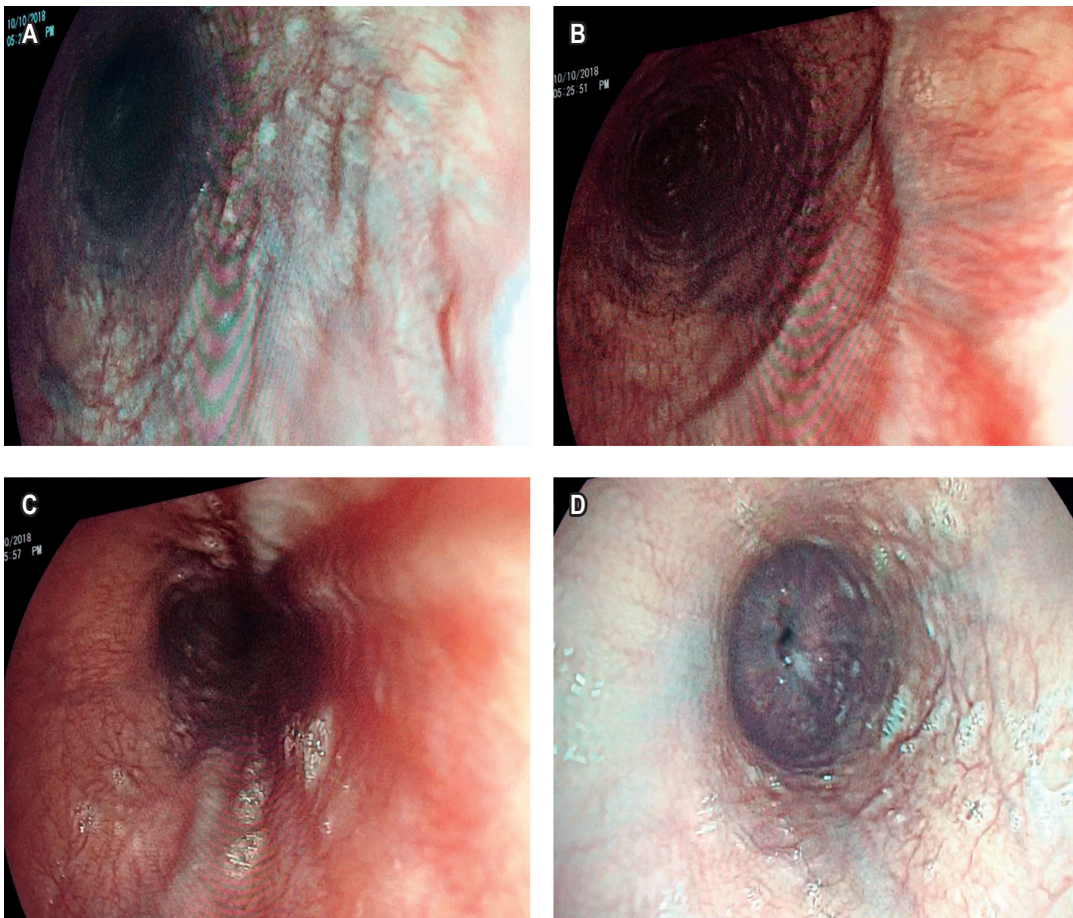


Figura 11. Caso 21. **A.** Várices proximales. **B y C.** Várices en el tercio medio. **D.** Ausencia de várices en el tercio distal.

rragia de las vías digestivas altas) (3), mientras que las distales representaron el 10-30 % de las causas de hemorragia digestiva alta (4).

Ayvaz y colaboradores describieron 129 casos entre 25 680 endoscopias (0,5 %), todos como hallazgo incidental y ninguno de ellos por sangrado (2); en tanto que entre los casos descritos por Felson solo en cuatro se presentó un sangrado (1). Asimismo, ninguno de los 11 sujetos con várices esofágicas proximales (halladas por TAC), de una serie de 36 pacientes, cursaron un síndrome de vena cava superior (SVCS) (5).

Como puede colegirse de los datos anteriores, la frecuencia del trastorno es muy baja y los hallazgos de endoscopia aquí reportados corresponden a sitios de diagnóstico de segundo y tercer nivel, en un período establecido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 diciembre de 2018, para un total de 73 896 endoscopias, lo cual constituye una frecuencia de 2,8 x 10 000.

Es probable que la frecuencia de este trastorno sea superior y que, dada la ausencia de datos clínicos que sugieran dicho diagnóstico, algunos signos pasen desapercibidos ante el endoscopista. Esto, en virtud de que dichas señales suelen ser de tamaño pequeño o mediano, presentarse en los primeros centímetros del esófago y en ausencia de sangrado digestivo.

Presentación clínica

En las primeras descripciones, esta patología fue relacionada con una compresión extrínseca de la VCS, generalmente asociada a tumores mediastinales, cuyo origen frecuente es pulmonar o por la presencia de linfomas (2, 6).

Sin embargo, en publicaciones ulteriores se describió esta condición en patologías diversas, como el linfoma benigno gigante (7), el timoma mediastinal (5, 6, 8) y el bocio intratorácico (9-12). Conforme se hizo frecuente el uso de dispositivos intravasculares permanentes para la realización de terapias de reemplazo renal, se describieron las trombosis secundarias de la VCS y sus ramas, con más de un centenar de casos reportados (5, 13-26).

Los catéteres centrales con otras indicaciones también forman parte del grupo de riesgo de desarrollo de trombosis intravasculares. Se incluyen los catéteres para nutrición parenteral total (NPT), prolongada (en casos de intestino corto) (27), quimioterapia en enfermedades malignas como leucemia aguda (28), enfermedad metastásica y otras condiciones (2, 29). No obstante, el común denominador es el SVCS secundario a trombosis de la VCS y sus afluentes, lo cual es ocasionado por la presencia de un cuerpo extraño intravascular y extensible a cualquier tipo de cuerpo extraño como los marcapasos transvenosos (2, 30).

La oclusión vascular completa, en ausencia de masa o un dispositivo que la favorezca, conduce a los mismos resultados. Tales son los casos de la enfermedad de Castleman (31), la mediastinitis fibrosante (32), la enfermedad de Behcet (33, 34), la venulitis sistémica (35), la hipercoagulabilidad por mutación del factor V de Leiden (36), el trasplante autólogo de la médula ósea con síndrome antifosfolípido (37) e incluso un caso de enfermedad congénita cardíaca (38).

Por supuesto, la trombosis de la VCS y la obstrucción de sus ramas producen el síndrome clínico característico en un número importante de los casos y conducen al diagnóstico. Sin embargo, en otros casos el diagnóstico aparece a partir de sus complicaciones, como el sangrado de las várices esofágicas. Este diagnóstico es incidental.

Otros mecanismos descritos para la aparición de várices esofágicas superiores (diferentes a la obstrucción de la VCS o sus ramas) incluyen un aumento en la presión venosa central por HTP moderada a severa; una doble lesión mitral reumática e insuficiencia tricuspídea severa (4); estenosis aórtica severa con hipertensión sistólica del ventrículo derecho (VD) e HTP severa (39); HTP severa e insuficiencia tricuspídea moderada (2, 3), y la presencia de EPOC severa (2).

Así pues, nuestra serie de casos aporta otro número importante a la literatura mundial. De forma singular, en el desarrollo de este trabajo solo un paciente presentó un factor obstructivo al retorno venoso, causado por una fibrosis del mediastino y como secuela del linfoma mediastinal en su adolescencia (caso 20) (Tabla 1).

Con respecto al uso de dispositivos vasculares, solo la paciente del caso 2 tenía instalada una válvula de Hakim desde los 20 años. Esta paciente no presentó una obstrucción vascular, aunque sí una patología causante de HTP, obesidad moderada y SAHO moderado, con una mejoría de estas condiciones, como consecuencia de la cirugía bariátrica. No obstante, se observó una persistencia de la várice proximal después de 6 años del diagnóstico inicial y luego de 2 años del procedimiento quirúrgico.

En nuestra serie, la mayoría de los pacientes pertenecían al grupo etario del adulto mayor (15/21: 71 %) y tanto los hombres como las mujeres de este grupo fueron afectados por igual. El 57 % presentaron enfermedades pulmonares, pero la EPOC se constituyó en la más importante, de la cual solo se han descrito cuatro casos en el literatura precedente (2).

Entre tanto, la neumoconiosis (principalmente la silicosis), la neumonitis por solventes orgánicos y la EPID, como causas de várices proximales, no han sido descritas previamente y corresponden al 19 % de la serie. Todas estas enfermedades comprometen el parénquima pulmonar y originan trastornos permanentes en la circulación pulmonar, así como HTP progresiva, *cor pulmonale* crónico y la

consecuente elevación permanente de la presión venosa central y de sus ramas.

Otra causa de las várices proximales no descrita es la obesidad y su componente frecuente de SAHO, condiciones que son desencadenantes de HTP no obstructiva y estuvieron presentes en el 38 % y el 29 % de nuestros casos, respectivamente. Así pues, solo el 29 % de los casos contaban con un diagnóstico clínico de HTP: la mitad de ellos eran dependientes de oxígeno y otros dos sugerían la enfermedad, dado su aspecto clínico (cianosis, poliglobulia y abotagamiento) (**Figuras 2 y 6**). Además, probablemente, también requerían de oxígeno suplementario.

En todos los casos, las várices fueron un hallazgo incidental y en ninguno de ellos se presentó sangrado (tampoco lo hubo previamente). Estos resultados fueron similares a los descritos en los 129 casos de Ayvaz y colaboradores (2), así como en los 11 pacientes reportados por Siegel (5).

Una de las limitaciones de nuestra serie es que no se realizaron estudios imagenológicos que nos permitiesen descartar sistemáticamente la presencia concomitante de masas mediastinales u obstrucción vascular (excepto en el caso 2). Pese a ello, clínicamente los pacientes no presentaron un SVCS u otros elementos que pudiesen generar sospecha de la presencia de tumores o de una lesión vascular y solo uno estuvo anticoagulado profilácticamente por presentar HTP primaria (caso 14). Con relación al método, este es un estudio descriptivo de casos, por lo que solo permite postular asociaciones causales.

Fisiopatología

Las venas esofágicas drenan la VCS, principalmente a través de las venas ácigos, hemiácigos y hemiácigos accesorias. En caso de obstrucción de la VCS distal a la entrada de la ácigos, el drenaje venoso de las extremidades superiores se realiza desde las venas colaterales tiroidea inferior y mediastinales hacia la hemiácigos, y desde la ácigos hacia la vena porta con flujo cefalocaudal (*Downhill*). Se atraviesa la vena gástrica izquierda, en cuyo caso se producen várices en todo el esófago.

Cuando la obstrucción de la VCS está por encima de la entrada de la ácigos -es decir de la VCS proximal o de los troncos braquiocefálicos o sus ramas-, el flujo colateral de estas se produce a través de las venas mamaria interna, vertebral y colaterales profundas de la ácigos, así como de las venas esofágicas superiores, igualmente con flujo cefalocaudal. De esta forma, el flujo encuentra la vía de la ácigos hacia la VCS distal a la obstrucción, lo cual genera una dilatación solamente de las venas esofágicas proximales y medias (16).

La baja frecuencia de hemorragia originada en estas várices se debe a que, solo ocasionalmente, tienen un tamaño grande

y a que están localizadas en la submucosa (1-3, 5). Por esta razón se hallan menos expuestas al trauma y a la erosión péptica que sí ocurre en las várices esofágicas inferiores, en dirección caudalcefálica (*uphill*), dada su ubicación subepitelial (4). A estas várices esofágicas inferiores, se suma la trombocitopenia y los trastornos de coagulación, frecuentemente encontrados en pacientes con hipertensión portal.

Tratamiento

El tratamiento de esta patología debe centrarse siempre en su causa, lo cual se refiere a la escisión quirúrgica de la neoplasia mediastinal (11), el bocio intratorácico (9-11) o la corrección quirúrgica de la cardiopatía, cuando sea posible (38). Esto condiciona, generalmente, la desaparición de las várices. La terapia inmunosupresora es el tratamiento en caso de enfermedad de Behcet (33, 34) y de venulitis sistémica (35), mientras que la anticoagulación es el tratamiento en escenarios de trastornos de la coagulación (8, 36, 37). Asimismo, la quimioterapia o la radioterapia son indicadas en casos de lesiones tumorales (2, 7, 28, 29).

La situación más frecuente es el hallazgo incidental de las várices sin antecedentes de sangrado, tales son los casos de la mayor serie publicada de Ayvaz y colaboradores (con 129 pacientes) (2) y la de Siegel (11). En contraste, resulta muy poco frecuente que sean diagnosticadas por sangrado variceal, como ocurre en la serie de Felson (solo 4 de 30 pacientes) (1). Esto determina una conducta conservadora con respecto a las várices esofágicas inferiores, pero naturalmente obliga al estudio de la causa desencadenante y su respectivo tratamiento.

En caso de presentarse con hemorragia de las vías digestivas, el tratamiento de elección es la colocación de bandas siempre y cuando esto sea posible técnicamente (4, 10, 14, 22-24, 27), así como también en la esclerosis, cuando la localización a nivel del cricofaríngeo imposibilita la ligadura con la banda (18), no está disponible la ligadura (21) o combinados en los casos requeridos (41).

Dentro de este contexto, se prefiere el uso de la ligadura por bandas siempre que sea posible, ya que existen descripciones de complicaciones serias como el infarto del cordón espinal por trombosis de las venas colaterales vertebrales (40) y la embolia pulmonar fatal por material empleado en la esclerosis de várices esofágicas (42).

CONCLUSIONES

Las várices esofágicas superiores son una causa rara de hemorragia de las vías digestivas altas y afectan con mayor frecuencia a los adultos mayores, sin predilección de género. En esta serie de casos, su aparición estuvo relacio-

nada con etiologías que previamente no estaban descritas en la literatura, tales como obesidad, SAHO y EPID (por neumoconiosis o neumonitis originada por la exposición a solventes orgánicos).

Otras causas frecuentes fueron la EPOC y la HTP. En todos los casos, las várices se constituyeron en un hallazgo incidental, lo cual hace única esta serie si se compara con las existentes en la literatura indexada. En ellas, la causa más recurrente es la obstrucción de la VCS por un tumor mediaspinal o por una trombosis de la VCS asociada con dispositivos intravasculares y estados de hipercoagulabilidad.

Fuente de financiación

Se declara que no existieron apoyos financieros para la ejecución y el análisis de este estudio.

Observaciones

Este estudio no ha sido presentado previamente en ninguna reunión.

REFERENCIAS

1. Felson B, Lessure AP. "Downhill" Varices of the Esophagus. *Dis Chest*. 1964;46:740-6. <https://doi.org/10.1378/chest.46.6.740>
2. Ayvaz MA, Rakici H, Allescher HD. Are Downhill Varices an Overlooked Entity of Upper Gastrointestinal Bleedings? *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:7638496. <https://doi.org/10.1155/2018/7638496>
3. Areia M, Romãozinho JM, Ferreira M, Amaro P, Freitas D. "Downhill" varices. A rare cause of esophageal hemorrhage. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98(5):359-61. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082006000500006>
4. Harwani YP, Kumar A, Chaudhary A, Kumar M, Choudeswari PR, Kankanala VV, et al. Combined uphill and downhill varices as a consequence of rheumatic heart disease: a unique presentation. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(1):63-65. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.10.003>
5. Siegel Y, Schallert E, Kuker R. Downhill esophageal varices: a prevalent complication of superior vena cava obstruction from benign and malignant causes. *J Comput Assist Tomogr*. 2015;39(2):149-52. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000183>
6. Subramaniam R, Madanagopalan N, Krishnan KT, Padmanabhan C. A case of anaplastic bronchogenic carcinoma with "downhill varices" of the esophagus. *Dis Chest*. 1967;51(5):545-9. <https://doi.org/10.1378/chest.51.5.545>
7. Shirakusa T, Iwasaki A, Okazaki M. Downhill esophageal varices caused by benign giant lymphoma. Case report and review of downhill varices cases in Japan. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;22(2):135-8. <https://doi.org/10.3109/14017438809105944>
8. Inoue Y, Sakai S, Aoki T. Downhill oesophageal varices resulting from superior vena cava graft occlusion after resection of a thymoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(3):598-600. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt212>
9. Bédard EL, Deslauriers J. Bleeding "downhill" varices: a rare complication of intrathoracic goiter. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(1):358-60. <https://doi.org/10.1016/j.athorac-sur.2004.08.020>
10. Ibis M, Ucar E, Ertugrul I, Boyvat F, Basar O, Ataseven H, et al. Inferior thyroid artery embolization for downhill varices caused by a goiter. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(3):543-5. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.10.005>
11. van der Veldt AA, Hadithi M, Paul MA, van den Berg FG, Mulder CJ, Craanen ME. An unusual cause of hematemesis: Goiter. *World J Gastroenterol*. 2006;12(33):5412-5415. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i33.5412>
12. Mönkemüller K, Poppen D, Feldmann K, Ulbricht LJ. Downhill varices resulting from giant intrathoracic goiter. *Endoscopy*. 2010;42 Suppl 2:E40. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215290>
13. Pop A, Cutler AF. Bleeding downhill esophageal varices: a complication of upper extremity hemodialysis access. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(3):299-303. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(98\)70331-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(98)70331-1)
14. Hussein FA, Mawla N, Befeler AS, Martin KJ, Lentine KL. Formation of downhill esophageal varices as a rare but serious complication of hemodialysis access: a case report and comprehensive literature review. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12(5):407-415. <https://doi.org/10.1007/s10157-008-0055-4>
15. Froilán C, Adán L, Suárez JM, Gómez S, Hernández L, Plaza R, et al. Therapeutic approach to "downhill" varices bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(5):1010-2. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.02.041>
16. Blam ME, Kobrin S, Siegelman ES, Scotinotias IA. "Downhill" esophageal varices as an iatrogenic complication of upper extremity hemodialysis access. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(1):216-8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)03979-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)03979-X)
17. Gessel L, Alcorn J. Variants of varices: is it all "downhill" from here? *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):316-9. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3501-z>
18. Gebreselassie A, Awan A, Yaqoob H, Laiyemo A. Superior Vena Cava Obstruction: A Rare Cause of Recurrent Esophageal Variceal Bleeding. *Cureus*. 2018;10(2):e2226. <https://doi.org/10.7759/cureus.2226>
19. Gopaluni S, Warwicker P. Superior vena cava obstruction presenting with epistaxis, haemoptysis and gastro-intestinal haemorrhage in two men receiving haemodialysis with central venous catheters: two case reports. *J Med Case Rep*. 2009;3:6180. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-3-6180>
20. Muthyala U, Philipneri MD, Hussein FA, Lentine KL. Recognition of downhill esophageal varices in hemodialysis patients requires a high index of clinical suspicion. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13(6):677-8. <https://doi.org/10.1007/s10157-009-0204-4>
21. Ontanilla Clavijo G, Trigo Salado C, Rojas Mercedes N, Caballero Gómez JA, Rincón Gatica A, Alcívar-Vasquez JM,

- et al. Downhill varices: an uncommon cause of upper gastrointestinal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(7):440-442. <https://doi.org/10.17235/reed.2016.3697/2015>
22. Pillai U, Roopkiranjot K, Lakshminarayan N, Balabhadrapatruni K, Gebregeorgis W, Kissner P. Downhill varices secondary to HeRO graft-related SVC syndrome. *Semin Dial.* 2013;26(5):E47-9. <https://doi.org/10.1111/sdi.12078>
23. Raghavapuram S, George N, Girotra M, Siddique S, Tharian B. Downhill esophageal varices: unusual cause of hematemesis. *VideoGIE.* 2017;2(9):231-232. <https://doi.org/10.1016/j.vgie.2017.02.005>
24. Berkowitz JC, Bhusal S, Desai D, Cerulli MA, Inamdar S. Downhill Esophageal Varices Associated With Central Venous Catheter-Related Thrombosis Managed With Endoscopic and Surgical Therapy. *ACG Case Rep J.* 2016;3(4):e102. <https://doi.org/10.14309/crj.2016.75>
25. Loudin M, Anderson S, Schlansky B. Bleeding 'downhill' esophageal varices associated with benign superior vena cava obstruction: case report and literature review. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0548-7>
26. Nayudu SK, Dev A, Kanneganti K. "Downhill" Esophageal Varices due to Dialysis Catheter-Induced Superior Vena Caval Occlusion: A Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Case Rep Gastrointest Med.* 2013;2013:830796. <https://doi.org/10.1155/2013/830796>
27. Lim EJ, Stella DL, Russell DM. Torrential upper gastrointestinal bleeding from 'downhill' oesophageal varices complicating long term central venous access for total parenteral nutrition. *Frontline Gastroenterol.* 2010;1(2):118-120. <https://doi.org/10.1136/fg.2010.001354>
28. Yeung AK, Guilcher GM, deBruyn JC. Conservative Management of Downhill Esophageal Varices Secondary to Central Line-related Thrombosis After Hematopoietic Stem Cell Transplant. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(7):e424-6. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000373>
29. Yasar B, Abut E. A case of mediastinal fibrosis due to radiotherapy and 'downhill' esophageal varices: a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. *Clin J Gastroenterol.* 2015;8(2):73-6. <https://doi.org/10.1007/s12328-015-0555-1>
30. Basar N, Cagli K, Basar O, Sen N, Gurel OM, Akpınar I, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis and downhill esophageal varices caused by long-term pacemaker implantation. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(6):714-716.
31. Serin E, Ozer B, Gümürdülü Y, Yildirim T, Barutçu O, Boyacıoğlu S. A case of Castleman's disease with "downhill" varices in the absence of superior vena cava obstruction. *Endoscopy.* 2002;34(2):160-2. <https://doi.org/10.1055/s-2002-19840>
32. Basaranoglu M, Ozdemir S, Celik AF, Senturk H, Akin P. A case of fibrosing mediastinitis with obstruction of superior vena cava and downhill esophageal varices: a rare cause of upper gastrointestinal hemorrhage. *J Clin Gastroenterol.* 1999;28(3):268-70. <https://doi.org/10.1097/00004836-199904000-00021>
33. Orikasa H, Ejiri Y, Suzuki S, Ishikawa H, Miyata M, Obara K, et al. A case of Behçet's disease with occlusion of both caval veins and "downhill" esophageal varices. *J Gastroenterol.* 1994;29(4):506-10. <https://doi.org/10.1007/BF02361251>
34. Ennaifer R, B'chir Hamzaoui S, Larbi T, Romdhane H, Abdallah M, Bel Hadj N, et al. Downhill oesophageal variceal bleeding: A rare complication in Behçet's disease-related superior vena cava syndrome. *Arab J Gastroenterol.* 2015;16(1):36-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2015.02.003>
35. Maton PN, Allison DJ, Chadwick VS. "Downhill" esophageal varices and occlusion of superior and inferior vena cavae due to a systemic venulitis. *J Clin Gastroenterol.* 1985;7(4):331-7. <https://doi.org/10.1097/00004836-198508000-00013>
36. Gómez-Aldana AJ, Gómez-Zuleta. Varices esofágicas en Downhill secundarias a trombosis de vena cava superior por déficit de factor V. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(2):179-180. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.04.007>
37. Vorlop E, Zaidman J, Moss SF. Clinical challenges and images in GI. Downhill esophageal varices secondary to superior vena cava occlusion. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1863, 2158. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.069>
38. Malloy L, Jensen M, Bishop W, Divekar A. "Downhill" esophageal varices in congenital heart disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):e9-11. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31824b5fff>
39. Gholam S, Ghazala S, Pokhrel B, Desai AP. A Rare Case of Downhill Esophageal Varices in the Absence of Superior Vena Cava Obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(3):413. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.489>
40. Heller SL, Meyer JR, Russell EJ. Spinal cord venous infarction following endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. *Neurology.* 1996;47(4):1081-5. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.4.1081>
41. Nguyen LP, Sriratanaviriyakul N, Sandrock C. A Rare but Reversible Cause of Hematemesis: "Downhill" Esophageal Varices. *Case Rep Crit Care.* 2016;2016:2370109. <https://doi.org/10.1155/2016/2370109>
42. Tsokos M, Bartel A, Schoel R, Rabenhorst G, Schwerk WB. [Fatal pulmonary embolism after endoscopic embolization of downhill esophageal varix]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1998;123(22):691-5. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024039>

Recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca en población pediátrica colombiana - Posición de expertos

Expert recommendations for diagnosis and treatment of cow's milk protein allergy in the Colombian pediatric population

María Catalina Bagés M., MD,^{1*} Carlos Fernando Chinchilla M., MD,² Catalina Ortiz P., MD,³ Clara Eugenia Plata G., MD,⁴ Enilda Martha Puello M., MD,⁵ Óscar Javier Quintero H., MD,⁶ Juan Pablo Riveros L., MD,⁷ Francisco Javier Sosa G., MD,⁸ Alejandra Wilches L., MD,⁹ José Fernando Vera-Chamorro, MD.¹⁰

¹ Pediatra y nutrióloga pediatra. Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Instituto de Investigación en Nutrición, Genética y Metabolismo, Bogotá, Colombia.

² Pediatra alergólogo clínico. Profesor en la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Gastroenteróloga infantil. Gastroenterología, hepatología y nutrición Pediátrica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

⁴ Gastroenteróloga pediatra, Hospital San Ignacio de Bogotá, Colombia.

⁵ Pediatra, máster en Nutrición Infantil. Clínica Iberoamericana de Barranquilla, Colombia.

⁶ Gastroenterólogo pediatra y nutriólogo. Máster en Epidemiología. Profesor asociado en la Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

⁷ Gastroenterólogo pediatra. Universidad del Bosque. Gastricare S. A. S., Gerente general, Bogotá, Colombia.

⁸ Gastroenterólogo pediatra. Sura EPS, Clínica Esimed de Medellín. Pediatra de cuidado intensivo neonatal. Bogotá, Colombia.

⁹ Gastroenteróloga pediatra, Hospital San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

¹⁰ Gastroenterólogo pediatra. Máster en Ciencias de la Nutrición. Epidemiólogo clínico, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá; Universidad de los Andes, grupo de investigación: PediAFe. Bogotá, Colombia.

Coordinación Editorial: Integralis HGS
(Doctores Daniel Rodríguez y María Stella Salazar)

*Correspondencia: María Catalina Bagés M.,
bagesmaria@unbosque.edu.co

Fecha recibido: 13/05/19
Fecha aceptado: 24/09/19

Resumen

Objetivo: generar recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), que sirvan de referencia y consulta para los médicos pediatras y de cuidado primario. **Materiales y métodos:** el presente documento de posición de expertos fue desarrollado por un grupo de médicos, especialistas en diferentes áreas terapéuticas y con experiencia en APLV. Se definieron los temas más relevantes y se realizó una revisión de la literatura científica disponible, a fin de elaborar una propuesta de recomendaciones que fue discutida por los autores. **Resultados:** se elaboró un documento de posición que propone un enfoque práctico sobre la definición, el diagnóstico y el tratamiento de la APLV en el paciente pediátrico. **Conclusiones:** el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de la APLV pueden contribuir a una disminución de la carga de esta enfermedad y sus complicaciones.

Palabras clave

Alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), atopia, lactancia materna, fórmulas para lactantes, fórmulas hidrolizadas, dermatitis atópica, lactantes.

Abstract

Objective: The objective of this paper is to develop and present recommendations for diagnosis and treatment of Cow's Milk Protein Allergy (CMPA) which can serve as a reference for pediatric and primary care physicians to consult. **Materials and methods:** This expert position document was developed by a group of doctors who are specialists in several therapeutic areas who have experience in CMPA. The most relevant topics were defined and a review of the available scientific literature was carried out to prepare a proposal for recommendations that was then discussed by the authors. **Results:** A position paper was developed that proposes a practical approach to definition, diagnosis and treatment of CMPA in pediatric patients. **Conclusions:** Early diagnosis and proper management of CMPA can help decrease the burden of this disease and its complications.

Keywords

Cow's milk protein allergy (CMPA), atopy, breastfeeding, infant formulas, hydrolyzed formulas, atopic dermatitis, infants.

INTRODUCCIÓN

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es una condición clínica de origen inmunológico, que inicia a

temprana edad y constituye la forma de alergia alimentaria más frecuente en los primeros meses de vida, incluso en niños de edad preescolar. Durante el primer año de vida, la proteína de la leche de vaca (PLV) suele ser el primer anti-

geno al cual se enfrentan los niños alimentados con leche materna o con fórmulas para lactantes (1, 2).

Así, la APLV se ha convertido en un importante problema de salud, debido a sus manifestaciones clínicas y a sus consecuencias. Es probable que la APLV pueda estar asociada al desarrollo de otro tipo de alergias como asma, dermatitis atópica y rinitis (1, 2).

La información sobre la incidencia y la prevalencia de la APLV es difícil de establecer, validar y comparar, dados los múltiples factores como un reducido número de estudios epidemiológicos, las deficiencias o inconsistencias en el diseño de los estudios, la falta de estandarización en el método de diagnóstico (autorreporte, prueba de reto, niveles de inmunoglobulina E [IgE] específica, prueba de punción, entre otros) y datos reportados principalmente con relación a las reacciones rápidas (se desconoce lo acontecido con reacciones de hipersensibilidad tardía).

Además, gran parte de los datos disponibles se relacionan con alergia a otros alimentos más que a la PLV. En efecto, los reportes resultantes de encuestas (autorreporte) pueden corresponder a diagnósticos errados (intolerancia) o a niños a quienes no les gustan ciertos alimentos, y, finalmente, las manifestaciones de la APLV no necesariamente son gastrointestinales.

De acuerdo con el estudio europeo *EuroPrevall*, la incidencia de la APLV es de 1-4 %, pero disminuye al 1-2 % cuando se hacen estudios más específicos (3). En Estados Unidos de América, se publicaron revisiones en 2007 y 2010 en las cuales se reporta una prevalencia de APLV del 3 %, según una encuesta. Dichos resultados no corresponden con los de estudios específicos como la prueba de punción o el reto a la PLV, en los que la prevalencia ha oscilado entre el 0,6 y el 1 %. En general, la prevalencia podría ser, aproximadamente, del 1 % (4, 5).

Entre tanto, los reportes específicos de la APLV en Latinoamérica son escasos. De acuerdo con cifras reportadas por Ávila Castañón y colaboradores, la prevalencia de alergia a la leche (prueba de punción) en pacientes del Hospital Infantil de México es de 7,7 %. En Chile, Martínez reportó cifras de prevalencia de APLV que oscilaron entre el 2,5 y el 7,1 % (prueba de punción). Se debe considerar que la prevalencia depende del tipo de estudio realizado (encuesta, prueba de punción, IgE específica, prueba de radioalergoabsorbencia [*Radio Allergo Sorbent Test*, RAST]) (6, 7).

La información epidemiológica sobre la APLV en Colombia es escasa. De acuerdo con los resultados publicados por Marrugo (encuesta), la prevalencia de la APLV en niños entre 1 y 8 años es del 2,5 %, mientras que entre los 9 y 16 años es del 11,1 % (8). Según la publicación de Acevedo, la prevalencia de APLV en niños <2 años es del 1,8 % (9). Los resultados de estos estudios, sin embargo,

no se pueden considerar concluyentes en cuanto a su representatividad de la población colombiana en general (8-12).

Las manifestaciones gastrointestinales de la APLV no son específicas y pueden confundirse con las de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), los trastornos gastrointestinales funcionales, la intolerancia a la lactosa o las reacciones a alimentos de origen no alérgico. Este escenario da como consecuencia una alta probabilidad de sobre o subdiagnóstico.

En consecuencia, es un reto para el médico hacer un diagnóstico temprano y correcto de la APLV, así como establecer un manejo oportuno y apropiado de la enfermedad, con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes y de minimizar la carga de esta. En respuesta a estas situaciones, un grupo de médicos con experiencia y conocimiento en el campo de la APLV decidieron reunirse y desarrollar un documento de posición. Con ello apuntan a proponer un enfoque práctico sobre la definición, el diagnóstico y el tratamiento de la APLV en el paciente pediátrico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las recomendaciones de este documento se basan en la revisión de la literatura científica de mejor calidad disponible sobre la APLV y en la experiencia de un grupo de médicos especialistas en diversas áreas de la pediatría (alergólogos, gastroenterólogos, nutriólogos y epidemiólogos clínicos), procedentes de diferentes regiones de Colombia. Posterior a la revisión de la literatura, se realizó una reunión para discutir las recomendaciones hasta lograr un acuerdo.

RECOMENDACIONES

Definiciones

- **Atopia:** es la predisposición genética del individuo a producir cantidades elevadas de IgE ante antígenos específicos (1, 13).
- **Intolerancia alimentaria:** es una reacción adversa a un alimento, no relacionada con un mecanismo inmunológico. Un ejemplo de ello es la intolerancia a la lactosa, que no es mediada inmunológicamente, sino provocada por la deficiencia funcional de la enzima lactasa (β -galactosidasa), que ocasiona la absorción incompleta de la lactosa (1, 13).
- **Alergia:** es una reacción de hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos específicos. En la mayoría de los niños, esta condición es mediada por la IgE, con la expresión fenotípica de atopia, con o sin eccema atópico, rinitis alérgica o asma. Otros niños presentan manifestaciones gastrointestinales no mediadas

por la IgE (mediadas por células), frecuentes en los síntomas de la enfermedad (14).

- **Alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV):** es una reacción de hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos específicos y reproducibles, que causa manifestaciones clínicas adversas. La reacción inmune puede ser mediada por la IgE, no mediada por la IgE o mixta. Se trata de una alergia a epítomos de origen proteico (1, 13, 14).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo asociados con la aparición de la APLV se incluyen madre fumadora, padres y hermanos atópicos; nacimiento por cesárea; inicio de fórmula láctea en los primeros días de vida; lactancia por menos de 3 meses; madre con más de 30 años; prematuridad, e hiperbilirrubinemia (1, 15-20) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Factores por considerar en pacientes con sospecha de APLV

Edad de inicio.
Naturaleza de los síntomas.
Frecuencia de las manifestaciones.
Tiempo entre la ingesta y el inicio de los síntomas.
Cantidad de leche necesaria para provocar los síntomas.
Método de preparación de la leche.
Reproducibilidad de la reacción.
Intervalo de tiempo desde la última reacción.
Diario de alimentación.
Influencia de factores externos sobre la reacción (ejemplo: ejercicio, cambios hormonales, estrés).
Evaluación antropométrica con progreso pondoestatural.
Detalles tempranos de alimentación (duración de lactancia materna, uso de sucedáneos, ablactación).
Efecto de las dietas de eliminación (soya, fórmulas terapéuticas, dieta materna durante lactancia).
Intervenciones terapéuticas.

Modificada de la referencia 14

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la APLV se pueden presentar en cualquier edad. Por tanto, los siguientes factores deben ser investigados en pacientes con sospecha de APLV (1, 14, 21):

Síntomas inmediatos mediados por IgE

Son síntomas cuya severidad puede ir de leve a grave y que se desarrollan en los minutos siguientes a la exposición

al alérgeno. Además, comprometen la piel (urticaria, angioedema), el tracto gastrointestinal (vómito, enterocolitis), el sistema respiratorio (sibilancias, estridor, disnea) y el sistema cardiovascular (**Tabla 2**). En lactantes pequeños, los síntomas pueden ser inespecíficos, como palidez y adinamia (22-24).

Tabla 2. Otros síntomas inmediatos mediados por IgE

Cutáneos	Prurito sin lesiones de piel, urticaria, angioedema, exacerbación del eccema atópico.
Gastrointestinales	Vómito, diarrea, rectorragia, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal.
Respiratorios	Rinitis, congestión nasal, sibilancias, tos, estridor, dificultad respiratoria.
Cardiovasculares	Hipotensión/choque.
Generales	Hipotonía, anafilaxia, postración, irritabilidad, falla de crecimiento.

Modificada de la referencia 24

Asimismo, la anafilaxia es uno de los síntomas inmediatos y se define como una reacción alérgica grave sistémica o generalizada. Esta se constituye en la manifestación más crítica de la APLV inmediata, la cual causa una mortalidad cercana al 10 % (1, 25-27).

Síntomas tardíos no mediados por IgE o mixtos

Se presentan varias horas o días después de la ingesta del alérgeno (**Tabla 3**). Estos síntomas comprometen predominantemente el tracto gastrointestinal, pero casi siempre son múltiples (2, 14, 19, 28, 29).

Tabla 3. Síntomas tardíos no mediados por IgE o mixtos

Manifestaciones cutáneas	Dermatitis atópica, urticaria, angioedema.
Manifestaciones gastrointestinales	Náuseas, vómito, anorexia, disfagia, regurgitación, cólico, anorexia, diarrea, estreñimiento, sangre en heces, impactación fecal, reflujo gastroesofágico.
Manifestaciones respiratorias	Rinorrea, sibilancia, tos crónica.
Generales	Anafilaxia.

Modificada de las referencias 2, 14, 19, 28 y 29

Entre los síntomas gastrointestinales tardíos más comunes se pueden mencionar vómito, irritabilidad (cólico), disfagia, diarrea, estreñimiento, falla del crecimiento y rectorragia.

Además de la sintomatología, el diagnóstico clínico puede hacerse por medio de la eliminación de alimentos (leche y sus derivados o cualquier alimento que contenga ingredientes lácteos) y provocación (protocolos de reto/

desafío alimentario, doble ciego controlado con placebo, que son considerados el tratamiento de referencia). Así pues, el tratamiento de referencia del diagnóstico clínico es la eliminación de la PLV durante 2-4 semanas y la reintroducción de la PLV en forma de reto/desafío abierto o reto/desafío ciego (reto/desafío diagnóstico) (18, 20).

Diagnóstico diferencial

Es importante considerar otras entidades que podrían confundirse con APLV, como la intolerancia a la lactosa, la acidosis tubular renal, la hipertrofia pilórica, la fibrosis quística o enterocolitis, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, entre otras condiciones.

Recomendaciones

- Es fundamental elaborar una historia clínica que incluya la determinación de factores de riesgo para APLV y que permita establecer un diagnóstico temprano.
- Antes de diagnosticar una nueva alergia o una alergia múltiple, se debe pensar que el paciente puede estar expuesto a la ingesta de derivados ocultos de la leche o a trazas en los alimentos.
- La mayoría de los síntomas alérgicos inducidos por la leche se desarrollan en minutos u horas después de la ingesta, excepto en las alergias gastrointestinales.
- La APLV, clásicamente, presenta signos y síntomas en la piel, el tracto gastrointestinal y el tracto respiratorio.
- Se debe realizar un diagnóstico diferencial de la APLV.
- Los cambios de la microbiota intestinal son responsables, en parte, del aumento de la presencia de enfermedades alérgicas. Lo ideal sería entonces mejorar la microbiota intestinal desde el inicio (procurando un parto vaginal, el inicio de leche materna en la primera hora de vida y evitando el uso indiscriminado de antibióticos), con el fin de disminuir el riesgo de aparición de estos cuadros (30, 31).

DIAGNÓSTICO: LABORATORIO CLÍNICO Y PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

El manejo de cada paciente debe ser individualizado, a partir de la realización de diferentes recursos diagnósticos.

Pruebas diagnósticas

- *Prueba de provocación oral alimentaria:* el tratamiento de referencia para el diagnóstico de la APLV es la prueba de exposición que debe ser realizada por el médico especialista (gastroenterólogo o alergólogo). No se

recomienda efectuar pruebas de reto/desafío, si no se dispone de la experiencia y el conocimiento necesarios para garantizar la seguridad del paciente. Las pruebas de provocación oral con leche de vaca son diagnósticas *in vivo*, desplegadas para confirmar definitivamente una sospecha preliminar de la APLV.

Una prueba que deriva en una reacción clínica se define como positiva o provocación fallida, mientras que una sin reacción clínica se denomina provocación negativa o aprobada. Así, una provocación positiva indicará la dosis tolerada, si la hay, y permitirá la planificación de dietas de exclusión parcial o completa de PLV (14, 18, 20).

- *Exámenes paraclínicos básicos:* cuadro hemático, frotis de sangre periférica, ferritina, proteínas totales y diferenciales.
- *Valoración nutricional:* todo paciente requiere una evaluación nutricional completa para detectar el riesgo nutricional de ingesta de alérgenos.
- *Prueba intraepidérmica:* tiene una alta sensibilidad, así como un alto valor predictivo negativo, pero baja especificidad. Confirma la sensibilización, pero no es diagnóstica de APLV.
- *Niveles de IgE específicos:* se ha establecido, específicamente, para leche de vaca un punto de corte >5 KU/L en <1 año y >15 KU/L en >1 año, con probabilidad del 95 % en una prueba de exposición oral positiva (14).
- *Prueba dérmica de sensibilización:* no se recomienda su uso en pacientes con una alergia alimentaria especialmente mediada por la IgE (14).

Recomendaciones

La mayoría de los pacientes vistos en la consulta pediátrica presentan procesos no mediados por la IgE y no requieren de pruebas inmunológicas diagnósticas.

- En pacientes con sospecha de APLV, con cuadro clínico compatible de reacciones mediadas por la IgE o mixtas, y en pacientes con manifestaciones no mediadas por la IgE, pero que no responden al tratamiento, se solicitan las siguientes pruebas: IgE específica (prueba RAST o ImmunoCAP) y prueba de punción para leche de vaca. Luego de ello, se remite el paciente al especialista (gastroenterólogo o alergólogo pediatra).
- No se recomienda evaluar la IgE sérica total en estos pacientes.
- Las reacciones tardías no tienen pruebas diagnósticas convencionales. El diagnóstico es clínico por exclusión y por provocación.
- Si un paciente presenta una respuesta negativa a las pruebas inmunológicas, esto no descarta un proceso no mediado por la IgE.

DIAGNÓSTICO POR ENDOSCOPIA DIGESTIVA

El principal factor que se debe considerar para solicitar una evaluación endoscópica del paciente con APLV es su sintomatología (independientemente de la edad) y la sospecha de esofagitis eosinofílica, o los pacientes con proctocolitis alérgica que presentan anemia y que persisten con manifestaciones no sólo de sangrado sino distensión abdominal y vómito persistente, las cuales pueden tener un componente mixto (32-34).

Indicaciones de la endoscopia digestiva alta y baja en APLV

La realización de pruebas endoscópicas en un paciente con diagnóstico de APLV no es una práctica común en este grupo de enfermedades, dado que el diagnóstico es clínico. Por tanto, la decisión de efectuar estas pruebas se basa en criterios clínicos bien definidos, según las características del paciente, su estado nutricional, pruebas de laboratorio y las manifestaciones clínicas evidentes. Las indicaciones de endoscopia digestiva se pueden observar en la **Tabla 4** (35, 36).

Tabla 4. Indicaciones de la endoscopia digestiva

Signos de malabsorción, deficiencia de micro o macronutrientes y poca ganancia de peso o desnutrición, así como sospecha de gastroenteropatía eosinofílica.
Anemia e hipoalbuminemia en pacientes alérgicos.
Dolor abdominal persistente, distensión e hiporexia.
Inapetencia persistente y sospecha de esofagitis eosinofílica.
Hemorragia del tracto digestivo alto o bajo.
Diagnóstico de FPIES.
Sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal.
Control durante el tratamiento o el postratamiento (p. ej. esofagitis eosinofílica).

FPIES: síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*). Modificada de las referencias 35 y 36.

De otro lado, en los pacientes con procesos no mediados por la IgE, las indicaciones para remitirlos al especialista, quien considerará la realización de una endoscopia se pueden observar en la **Tabla 5**.

Hallazgos endoscópicos sugestivos de APLV

Los hallazgos endoscópicos son inespecíficos y en diversas ocasiones no ayudan al diagnóstico de la proctocolitis inducida por la APLV. Entre los hallazgos endoscópicos sugestivos de alergia, principalmente cuando se sospecha de una esofagitis eosinofílica, se incluyen surcos lineales

(33-48 %), anillos circulares (44-55 %), alteración del patrón vascular (41 %), pápulas blanquecinas (27 %), estenosis parciales (10-39 %) y estenosis completas (9 %).

La endoscopia puede ser normal en el 7-32 % de los casos. Aunque los hallazgos endoscópicos sean normales, se deben tomar biopsias proximales y distales del esófago; de antro y cuerpo en el estómago, el duodeno y el bulbo, y en el colon de íleon, ciego y todos los cuadrantes para efectuar el estudio de gastroenteropatía eosinofílica, enfermedad celíaca, presencia de *Helicobacter pylori*, entre otras (32-34).

Tabla 5. Indicaciones de remisión al especialista en procesos no mediados por la IgE*

Proctosigmoiditis alérgica	Sangrado rectal persistente, acompañado de moco, dolor anal, fisuras anales, plicomas anales (acrocordon), diarrea persistente, anemia, falla en el crecimiento.
Esofagitis eosinofílica	Hiporexia, ingesta de abundante líquido con las comidas, ingesta y masticación lentas, disfagia o sensación de atoramiento, sospecha de estenosis esofágica, falla en el crecimiento.
Gastroduodenitis eosinofílica	Dolor abdominal persistente, distensión abdominal, vómito, hematemesis, signos de malabsorción, anemia o deficiencias nutricionales, falla en el crecimiento.
Colitis eosinofílica	Diarrea persistente, dolor y distensión abdominal, sangrado digestivo bajo.

*Esta tabla es un resultado de lo acordado durante la reunión de expertos.

Recomendaciones

- Se sugiere que los procedimientos endoscópicos sean realizados por gastroenterólogos pediatras experimentados.
- Se recomienda la toma de biopsias de esófago, estómago, bulbo, duodeno, íleon, ciego y los cuadrantes del colon, y que se solicite un recuento de eosinófilos por campo y la clasificación de Marsh para la enfermedad celíaca.

MANEJO NUTRICIONAL

Conceptos básicos

El manejo nutricional del paciente debe ser individualizado y se requiere de un equipo multidisciplinario que incluya a un profesional en nutrición experto en el abordaje de la APLV.

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de acción contra la alergia a la leche de vaca (*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*, DRACMA) es necesario considerar los siguientes aspectos (14):

- Se debe realizar una estricta vigilancia nutricional durante el proceso.

- Se recomienda una dieta de eliminación de mínimo 6 meses (<1 año).
- La dieta de eliminación debe ser estricta, efectiva y completa. Se requiere evitar la inhalación y el contacto de la piel con productos o trazas que contengan PLV.
- Todas las dietas de eliminación deben ser nutricionalmente seguras. Es necesario evitar restricciones de macro y micronutrientes. Nunca se deben restringir otros tipos de alimentos si el diagnóstico es de APLV (huevo y pescado, entre otros).

Objetivos del manejo nutricional

El objetivo del manejo nutricional en los pacientes con APLV es mantener un adecuado estado nutricional, a fin de garantizar el crecimiento y el desarrollo del niño (37, 38).

Fórmulas

A continuación, se describen algunos factores que deben considerarse a la hora de elegir una fórmula para el manejo nutricional de los pacientes con APLV (37, 39) (**Tabla 6**).

Fórmulas hipoalergénicas

Estas cumplen el criterio definido de 90 % de tolerancia clínica (intervalo de confianza [IC], 95 %) en niños con alergia comprobada a la PLV. Se incluyen en las fórmulas hipoaler-

Tabla 6. Factores que se deben considerar para la elección de las fórmulas especiales

Malnutrición, presencia de anemia, hipoalbuminemia.
Riesgo de anafilaxia.
Edad del paciente.
Adherencia a la restricción dietética.

Modificada de las referencias 37 y 39

génicas las fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) y las fórmulas de aminoácidos libres (FAA) (**Tabla 7**).

Reto o desafío terapéutico

- Se recomienda realizar el primer reto/desafío entre los primeros 6 meses y 1 año después del diagnóstico, en pacientes con síntomas leves.
- En caso de anafilaxia, el reto/desafío se realiza, como mínimo, 1 año después del episodio, bajo monitorización y vigilancia, preferiblemente en un centro hospitalario. Dicho reto lo determina el especialista competente.
- No es conveniente realizar el reto/desafío al mismo tiempo que se inicia la alimentación complementaria en el niño (6 meses de edad), pues si se presentan síntomas no se puede definir si son por causa de la alimentación complementaria o del reto/desafío.

Tabla 7. Fórmulas hipoalergénicas

Fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) (14)	La fuente de la proteína es suero o caseína. La palatabilidad depende del tipo de proteína, del grado de hidrólisis y de la presencia o ausencia de lactosa. Las FEH son fórmulas de inicio para el tratamiento de la APLV (DRACMA) y dan una solución a más del 90 % de los pacientes con manifestaciones clínicas leves a moderadas (35, 40). Las FEH de arroz son una alternativa cuando no hay respuesta a otras FEH. No se consideran una primera opción. Los estudios realizados con estas fórmulas son a corto plazo y es incierto si pueden desencadenar sensibilización al arroz.
Fórmulas de soya (14, 38)	Son diferentes a las bebidas a base de soya comerciales. Están indicadas en la APLV mediada por IgE, cuando no hay tolerancia (palatabilidad) o si no existe respuesta con las FEH o las FAA. No son adecuadas para la administración en <6 meses de edad por su composición nutricional y la posibilidad de reacción cruzada.
Fórmulas de aminoácidos libres (FAA) (14, 19)	Se recomiendan cuando: No hay respuesta con el uso de las FEH. Existe una alergia alimentaria múltiple. APLV con sintomatología severa: anemia, hipoalbuminemia, desnutrición. Presencia de manifestaciones clínicas severas de la APLV, cuando los síntomas no mejoran en un paciente con lactancia exclusiva y no mejora con las restricciones realizadas a la madre. La mayoría de los pacientes responden a una alimentación mixta. Esofagitis eosinofílica. FPIES. Anafilaxia. Síndrome de Heiner.

APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca; DRACMA: acción contra la alergia a la leche de vaca (*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*); IgE: inmunoglobulina E; FPIES: síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*)

Recomendaciones en el embarazo y la lactancia materna exclusiva

- No existe evidencia del beneficio en la restricción de alérgenos a la madre durante el embarazo, como métodos de prevención de la aparición de una APLV. Se debe evitar la restricción alimentaria a la madre durante la gestación y apuntar a una dieta adecuada, variada y balanceada que mantenga el peso recomendado.
- La lactancia exclusiva se asocia a múltiples beneficios y no se recomienda restringir la PLV a las madres como una forma de prevención. La lactancia es ideal de forma exclusiva hasta los 6 meses de edad, y de forma complementaria hasta los 24 meses o hasta que la madre o el hijo lo decidan.
- En pacientes con APLV, se requiere la estricta eliminación de la PLV de la dieta de la madre y del lactante. Se indica a la madre una dieta de eliminación de toda fuente de proteína láctea y se deben dar suplementos de calcio. Asimismo, se requiere informar a los padres y los cuidadores sobre las vías de sensibilización del niño y la revisión cuidadosa de las etiquetas de los productos que puedan tener componentes de proteína láctea (p. ej. cosméticos, jabones, cremas, lociones, pañitos húmedos, salsas, entre otros) (**Tabla 8**).
- Se recomienda motivar a las madres para continuar con la lactancia materna. Las manifestaciones gastrointestinales mejoran a las 2 semanas y las dermatológicas, a las 6 semanas de iniciar la restricción. Estas manifesta-

Tabla 8. Recomendaciones sobre las restricciones en el consumo de alimentos

Alimentos prohibidos	
Caseína (hidrolizada).	Leche acidificada.
Caseinato (cualquier forma).	Leche achocolatada.
Caseína del cuajo de la leche.	Mantequilla.
Crema agria.	Margarinas (leer las etiquetas con cuidado. Se puede ingerir 100 % de todo tipo de vegetales).
Crema de leche.	Natilla.
Cuajada.	Pudines.
Ghee o mantequilla clarificada de vaca sin sal.	Queso.
Helado.	Queso <i>cottage</i> .
Lactulosa.	Saborizante artificial a mantequilla.
Lactoalbúmina, fosfato de lactoalbúmina.	Turrone.
Lactoferrina.	Suero de leche (en cualquier forma).
Lactosa.	Yogur (congelado, suave, regular, de frutas y barras a base de yogur).
Leche (en cualquier forma: condensada, derivados, seca, evaporada, leche de cabra y otros animales, baja en grasa, libre de lactosa, malteada, sin grasa, en polvo, entera, desnatada).	
Alimentos que pueden contener proteína láctea (se deben consumir con precaución)	
Albóndigas preparadas.	Productos no lácteos (p. ej. postres congelados).
Café.	Productos cocidos al horno (pueden ser elaborados con mantequilla, productos lácteos, caseína, caseinato de sodio o proteína de suero).
Confitos o caramelos.	Saborizantes (naturales y artificiales).
Cultivos de ácido láctico (los que se usan para preparación de yogur casero).	Salsas.
Chocolate.	
Tajadas de jamón, pollo o carne.	
Perros calientes.	
No contienen proteína de leche de vaca	
Lactato de calcio.	Oleorresina.
Crema tártara.	Lactato de sodio.
Leche de coco.	
Las proteínas de la leche de vaca pueden aparecer bajo diversas denominaciones	
Caseinato de sodio.	Suero láctico.
Caseinato de calcio.	H4511 (caseinato cálcico).
Caseinato potásico.	H4512 (caseinato sódico).
Caseinato magnésico.	Lactoalbúmina.
Hidrolizado proteico.	Lactoglobulina.
Caseína.	

Modificada de las referencias 42-46.

ciones no constituyen una razón para retirar la lactancia materna. Si no hay mejoría, la madre se debe remitir al especialista antes de suspender la lactancia materna o restringir otros.

- La alimentación complementaria se puede introducir entre los 4 y 6 meses de edad. Hay mayor riesgo de alergia si se introducen alimentos sólidos antes de los 4 meses.
- No existe evidencia de que retrasar la introducción de alimentos considerados alergénicos (p. ej. huevo, fresas), antes del primer año, reduzca el riesgo de alergia (población general y atópica) (41).
- No hay evidencia clara de que las fórmulas parcialmente hidrolizadas y las FEH prevengan algún tipo de alergia ni que sean mejores que la leche materna.

Recomendaciones en niños que no reciben leche materna

- Las fórmulas recomendadas en APLV son las FEH y las FAA.
- Los niños requieren de suplementación con micronutrientes como el calcio (cuando no se puede garantizar un volumen mínimo de 500 mL de leche materna o de fórmula), el hierro (en sangrado importante o en los pacientes con ferropenia) y la vitamina D (si se demuestra su deficiencia).
- Si la APLV persiste después del primer año, se requiere el uso de fórmulas especiales diseñadas para esa edad.
- No existe evidencia en Colombia de que las fórmulas llamadas hipoalergénicas (HA) o *Confort* sirvan para tratar a los pacientes con APLV o para la prevención de esta.
- No se recomienda el uso de bebidas elaboradas a base de almendras, arroz, coco y soya, entre otras, dada la alta probabilidad de reacción cruzada y debido a un aporte nutricional insuficiente.

Recomendaciones adicionales

- Prohibir los postres con mantequilla, leche, caseína o suero de leche (42-46) (**Tabla 8**).
- Leer la etiqueta de los postres con frutas.
- Prohibir los alimentos gratinados, cremosos, empanados y fritos.
- No es seguro el uso de leche de équidos o caprinos como alternativas.

MANEJO FARMACOLÓGICO E INMUNOTERAPIA

No existe un tratamiento farmacológico específico para el manejo de la APLV. Sin embargo, en los casos de alergia

severa mediada por IgE, como la anafilaxia, la adrenalina es el tratamiento de elección.

La vida media de la adrenalina es corta y pueden requerirse varias dosis. En Colombia, su uso es intrahospitalario (no hay autoinyectores). Así, ante la presencia de una reacción anafiláctica se recomienda asistir inmediatamente al servicio de urgencias. Para el manejo de la anafilaxia con adrenalina intrahospitalaria, la dosis recomendada es de 0,15 mg intramuscular, sin diluir, en <25 kg, con jeringa de aguja recambiable 21 corta en tercio medio y lateral de muslo. Repetir la dosis en 10-15 min si no hay respuesta. En >25 kg, la dosis es de 0,3 mg (guía de anafilaxia de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica [*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI]) (47, 48).

En la última década, se ha investigado sobre otras terapias alternativas para el manejo de la APLV. Entre estas opciones se incluyen la inmunoterapia alérgeno específica, la terapia biológica, la medicina china y el uso de probióticos o prebióticos.

Inmunoterapia

Su objetivo es desensibilizar al paciente, o sea, aumentar el umbral de reactividad a un alérgeno y generar una tolerancia sostenida durante meses o años sin tratamiento adicional. Sin embargo, esta meta no siempre se alcanza y lo deseable es que no haya una reacción severa ante una exposición accidental (49-51) (**Tabla 9**). El tratamiento implica que el paciente esté recibiendo permanentemente dosis del alérgeno. Los primeros estudios de inmunoterapia en alergia alimentaria se hicieron en alergia al maní. La eficacia global de este tratamiento es del 35 %.

En síntesis, la inmunoterapia oral es más efectiva, pero presenta mayores eventos adversos, mientras que la epicutánea es menos efectiva, aunque se asocia a una menor aparición de eventos adversos.

Terapia biológica

El omalizumab, el ligelizumab y el quilizumab son terapias biológicas que se encuentran en investigación para el tratamiento de la APLV, principalmente de tipo IgE, y como coadyuvantes de la inmunoterapia (52, 53).

Medicina tradicional china

Las fórmulas herbales para el tratamiento de alergias alimentarias (*Food Allergy Herbal Formula*, [FAHF]) 1 y 2 consisten en una mezcla de hierbas chinas, cuyos ingredientes activos son la berberina y la limonina. Hasta el momento son tratamientos experimentales. En consecuencia, no se recomiendan.

Tabla 9. Tipos de inmunoterapia.

Inmunoterapia subcutánea	No se utiliza en APLV, dados los riesgos que implica.
Inmunoterapia sublingual (extracto liquido del alérgeno sublingual)	Solo se utiliza para investigación en alergia alimentaria. En APLV: primer reporte de Boissieu (2006), 70 % de desensibilización. Al parecer es más segura.
Inmunoterapia oral	Se expone el paciente al alérgeno, a dosis escalonadas por vía oral. No está aprobada por la FDA en el tratamiento de alergia alimentaria. Efectos adversos frecuentes (20 %). Las guías españolas de inmunoterapia oral la recomiendan para el tratamiento de alergias a la leche y el huevo.
Inmunoterapia epicutánea	En estudio. Aplicación de PLV en forma de parches. Las reacciones en la piel son frecuentes. No hay reacciones graves.

APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca; PLV: proteína de la leche de vaca; FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos (*Food and Drug Administration*). Modificada de las referencias 49-51

Probióticos y prebióticos

No existe aún evidencia concluyente de que los probióticos y los prebióticos sean eficaces en el tratamiento de la APLV o en la prevención durante el último trimestre de embarazo y los primeros meses. Los datos sugieren que suplementar las fórmulas hidrolizadas con ciertas cepas de probióticos puede tener beneficios en términos de tolerancia oral, principalmente en el eccema atópico. Sin embargo, se requieren investigaciones adicionales para definir la especie, la dosis y los tiempos de terapia. La guía de 2016 de la Organización Mundial de Alergia (*World Allergy Organization*, WAO) sugiere el uso de probióticos, exclusivamente, en niños no lactados (40, 54).

Terapia génica

Aún se encuentra en fase de investigación y no existen terapias aprobadas.

Recomendaciones

- La dieta de eliminación sigue siendo el tratamiento de elección para la APLV.
- La inmunoterapia es el tratamiento más prometedor en un futuro mediano.
- Otras terapias coadyuvantes parecen mejorar la eficacia de la inmunoterapia y disminuir los efectos adversos,

sin que exista aún evidencia suficiente para hacer una recomendación.

Fuente de apoyo financiero

Agradecemos a Danone Baby Nutrition Colombia, por su apoyo para realizar las reuniones. Esta compañía no tuvo injerencia en las discusiones, decisiones, ni en los conceptos académicos emitidos.

REFERENCIAS

1. Montijo-Barrios E, López-Ugalde MV, Ramírez-Mayans J, Anaya-Flórez MS, Arredondo-García JL, Azevedo-Tenorio I, et al. [Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV)]. *Rev Invest Clin*. 2014;66 Suppl 2:S9-S72.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221-9. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>
3. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963-72. <https://doi.org/10.1111/all.12630>
4. Boyce JA, Assaad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011;31(1):61-75. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2011.01.001>
5. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638-46. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.026>
6. Ávila MDL, Pérez J, Del Río BE, Rosas MA, Lerma L, Sienna JLL. Hipersensibilidad por prueba cutánea a alimentos en pacientes alérgicos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Rev Alergia Mex* 2002;49(3):74-79.
7. Martínez J, Méndez C, Talesnik E, Campos E, Viviani P, Sánchez D. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata en una población pediátrica seleccionada. *Rev Med Chile*. 2005;133(2):195-201. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872005000200007>
8. Marrugo J, Hernández L, Villalba V. Prevalence of self-reported food allerg in Cartagena (Colombia) population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(6):320-4. [https://doi.org/10.1016/S0301-0546\(08\)75863-4](https://doi.org/10.1016/S0301-0546(08)75863-4)
9. Acevedo N, Sánchez J, Zakzuk J, Bornacelly A, Quiróz C, Alvarez Á, et al. Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-13>

10. Solé D, Mallol J, Wandalsen GF, Aguirre V; Latin American ISAAC Phase 3 Study Group. Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(4):311-23.
11. Arévalo M, Reyes MA, Victoria L, Villegas A, Badiel M, Herrera S. Asma y rinitis alérgica en pre-escolares en Cali. *Colomb Med*. 2003;34(1):4-8.
12. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondón MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009–2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12(17):1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-17>
13. Orsi M, Fernández A, Follett FR, Marchisone S, Saieg G, Busoni VB, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(5):459-470.
14. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21 Suppl 21:1-125. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x>
15. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(3):249-53. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000168790.82206.17>
16. Eggesbø M, Botten G, Stigum H, Samuelsen SO, Brunekreef B, Magnus P. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance. *Allergy*. 2005;60(9):1172-3. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00857.x>
17. Sánchez-Valverde F, Gil F, Martínez D, Fernández B, Aznal E, Oscoz M, et al. The impact of caesarean delivery and type of feeding on cow's milk allergy in infants and subsequent development of allergic march in childhood. *Allergy*. 2009;64(6):884-9. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01931.x>
18. Vera JF, Ramírez A. Síntomas digestivos y respuesta clínica en lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca. *Rev Chil Pediatr*. 2013;84(6):641-649. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062013000600007>
19. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642-72. <https://doi.org/10.1111/cea.12302>
20. Zuluaga LC, Ramírez R, Mejía LK, Vera JF. Outcomes of treating infants with cow's milk protein allergies with an extensively hydrolyzed serum-based formula. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2018;33(2):111-115. <https://doi.org/10.22516/25007440.253>
21. Ministerio de Salud de Chile. Guía clínica: alergia a proteína de lecha de vaca. Santiago: Ministerio de Salud; 2012.
22. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1018-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.01.021>
23. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Magal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):S87-S93. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.038>
24. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.023>
25. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007;62(8):857-71. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x>
26. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303>
27. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):159–163. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.069914>
28. Latcham F, Merino F, Lang A, Garvey J, Thomson MA, Walker-Smith JA, et al. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr*. 2003;143(1):39-47. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(03\)00193-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(03)00193-8)
29. Butt AM, Murch SH, Ng CL, Kitching P, Montgomery S, Philips A, et al. Upregulated eotaxin expression and T cell infiltration in the basal and papillary epithelium in cows' milk associated reflux oesophagitis. *Arch Dis Child*. 2002;87(2):124–130. <https://doi.org/10.1136/adc.87.2.124>
30. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):S80-2, S82.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.004>
31. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>
32. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):988-96.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.04.019>
33. Pasha SF, DiBaise JK, Kim HJ, De Petris G, Crowell MD, Fleischer DE, et al. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis Esophagus*. 2007;20(4):311-9. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2007.00721.x>

34. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1198-206. [https://doi.org/10.1016/S1542-3565\(05\)00885-2](https://doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00885-2)
35. Lee KM, Lim HC, Kim JH, Yoon YH, Park HJ, Lee SI. Clinical implications of endoscopically suspected eosinophilic esophagitis. *Korean J Gastroenterol*. 2010;56(5):285-92. <https://doi.org/10.4166/kjg.2010.56.5.285>
36. Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, Ally MR, Chen YJ, Maydonovitch CL, et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(6):603-8. <https://doi.org/10.1111/apt.12636>
37. Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):175-88. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8489-4>
38. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):29-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.09.003>
39. Giovannini M, D'Auria E, Caffarelli C, Verduci E, Barberi S, Indinnimeo L, et al. Nutritional management and follow up of infants and children with food allergy: Italian Society of Pediatric Nutrition/Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Task Force Position Statement. *Ital J Pediatr*. 2014;40:1. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-1>
40. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):35. <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0125-0>
41. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):119-132. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454>
42. Molnár K, Pintér P, Györffy H, Cseh A, Müller KE, Arató A, et al. Characteristics of allergic colitis in breast-fed infants in the absence of cow's milk allergy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(24):3824-30. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i24.3824>
43. Yu MC, Tsai CL, Yang YJ, Yang SS, Wang LH, Lee CT, et al. Allergic colitis in infants related to cow's milk: clinical characteristics, pathologic changes, and immunologic findings. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(1):49-55. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.11.006>
44. Kokkonen J, Karttunen TJ. Lymphonodular hyperplasia on the mucosa of the lower gastrointestinal tract in children: an indication of enhanced immune response? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(1):42-6. <https://doi.org/10.1097/00005176-200201000-00010>
45. Hwang JB, Park MH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Advanced criteria for clinicopathological diagnosis of food protein-induced proctocolitis. *J Korean Med Sci*. 2007;22(2):213-217. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2007.22.2.213>
46. Mansueto P, Iacono G, Seidita A, D'Alcamo A, Sprini D, Carroccio A. Review article: intestinal lymphoid nodular hyperplasia in children-the relationship to food hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):1000-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05062.x>
47. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Zürich: EAACI; 2014.
48. Jones SM, Burks AW. Food Allergy. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1168-1176. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1611971>
49. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, The Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):248-264. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.02.001>
50. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy: Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Immunotherapy Build-up Phase. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(4):225-237. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0177>
51. Kobernick AK, Burks AW. Active treatment for food allergy. *Allergol Int*. 2016;65(4):388-395. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.08.002>
52. MacGinnite A. Update on Potential Therapies for IgE-Mediated Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(1):4. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0671-8>
53. Hamad A, Burks WA. Emerging Approaches to Food Desensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(5):32. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0700-7>
54. Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients*. 2017 Jul 10;9(7). pii: E731. <https://doi.org/10.3390/nu9070731>

Procedimientos endoscópicos y pandemia COVID-19

Consideraciones básicas

Basic considerations regarding endoscopic procedures during the COVID-19 pandemic

William Otero, MD,^{1*} Martín Gómez, MD,² Luis A. Ángel, MD,³ Oscar Ruiz, MD,³ Hernando Marulanda, MD,¹ Javier Riveros, MD,³ Germán Junca, MD,³ Hernán Ballén, MD,¹ Álvaro Rodríguez, MD,³ Luis F. Pineda, MD,⁴ Elder Otero, MD,⁵ Lina Otero, MD,⁶ Gilberto Jaramillo, MD,³ Johanna Buitrago, MD,³ Jairo Rodríguez, MD,³ Melissa Bastidas, MD.³

¹ Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia y Centro de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Bogotá, Colombia.

² Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia y Hospital Universitario Nacional de Colombia, UGEC. Bogotá, Colombia.

³ Universidad Nacional de Colombia y Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁴ Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia y Gut Médica. Bogotá, Colombia.

⁵ Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia y Centro de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Bogotá, Colombia.

⁶ Centro de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: William Otero, wotero@gmail.com

Fecha recibido: 24-03-20
Fecha aceptado: 26-03-20

Resumen

El SARS-Cov-2 es un coronavirus productor de la enfermedad COVID-19. Esta inició en Wuhan, capital de la provincia Hubei, China. En menos de cuatro meses la enfermedad se dispersó por el mundo, lo que dio origen a miles de muertes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha declarado pandemia. La humanidad está consternada, múltiples gobiernos han obligado al aislamiento total, con éxito variable debido a la negligencia de parte de la comunidad. En muchas ciudades las instituciones y el personal sanitario no son suficientes para atender la catástrofe. El aislamiento es la única estrategia eficaz para detener el crecimiento logarítmico de COVID-19. El motivo científico del aislamiento es que más del 60 % de los contagios surgen de personas asintomáticas. La enfermedad no solo produce síntomas respiratorios. El SARS-Cov-2, además, puede producir náuseas, dolor abdominal, vómito, diarrea, anosmia y ageusia. El 50% de los infectados pueden tener síntomas digestivos, que incluso preceden a los respiratorios. La ruta fecal-oral transmite el virus, aún sin diarrea. En las unidades de endoscopia están todas las formas de contagio: aerosoles (vómitos, arcadas, eructos, flatos), materia fecal, contacto estrecho, contaminación del ambiente. Se deben suspender todas las endoscopias programadas para diagnóstico. Solo deben realizarse las urgentes y terapéuticas. Todo el personal de endoscopia debe tener medidas de protección estrictas. El paciente debe saber que en la sala de endoscopia puede contagiarse, con constancia en el consentimiento informado. Debe contactarse al paciente posendoscopia vía telefónica a los días 7 y 14 para indagar sobre todos los síntomas mencionados.

Palabras clave

Endoscopia, COVID-19, contagio, aerosoles, materia fecal, protección.

Abstract

SARS-CoV-2 is the coronavirus which produces the dreaded COVID-19. Starting in Wuhan, the capital of China's Hubei province, it has spread throughout the world in less than four months and has caused thousands of deaths. The WHO has declared it to be a pandemic. Humanity is shocked, and many governments have imposed total isolation. It has had varying success due to community negligence. In many cities, institutions and health personnel have not successfully managed this catastrophe. Isolation is the only effective strategy to stop the logarithmic growth of COVID 19. The scientific reason for isolation is that more than 60 % of infections arise from asymptomatic people. SARS-CoV-2 not only produces respiratory symptoms but can also cause nausea, abdominal pain, vomiting, diarrhea, anosmia and ageusia. Fifty percent of those infected may have digestive symptoms which may even precede respiratory symptoms. The fecal-oral route can transmit the virus even when there is no diarrhea. All forms of contagion are found in endoscopy units: aerosols from vomiting, retching, belching, and flatus; fecal matter, close contact, and contamination of the environment. All diagnostic endoscopies should be discontinued. Only urgent and therapeutic endoscopy should be performed. All endoscopy personnel must have strict protection measures. Each patient should be informed, and sign an informed consent form, that the virus can be spread within the endoscopy room. After performance of endoscopy, the patient should be contacted by phone on days 7 and 14 to inquire about all symptoms mentioned.

Keywords

Endoscopy, COVID19, contagion, aerosols, fecal matter, protection.

INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es una infección potencialmente letal, que tuvo origen en Wuhan, capital de la provincia de Hubei, China (1). Por su rápido esparcimiento y compromiso mundial, la Organización Mundial de la salud (OMS) (2) la ha declarado pandemia (2). El 25 de marzo había 180 países infectados (2). Desde entonces, progresivamente, la humanidad ha asumido estrictamente las recomendaciones emanadas de expertos mundiales, cuyas directrices se mantienen inobjetables durante la evolución de la pandemia. Los procedimientos endoscópicos cobran una importancia inusitada, ya que en las salas de endoscopia están presentes, de manera simultánea, todos los mecanismos de transmisión de esta enfermedad potencialmente letal. Por lo anterior, nuestro grupo considera oportuno realizar una revisión narrativa con base en la información actualizada sobre los aspectos más importantes de la infección por SARS-Cov-2 y los procedimientos endoscópicos.

METODOLOGÍA

Para este trabajo se hizo una búsqueda en Pubmed con los siguientes términos: (“COVID-19” OR “coronavirus” OR “SARS-Cov-2”) AND (“gastrointestinal” OR “transmission” OR “intestinal” OR “digestive” OR “endoscopy” OR “esophagogastroduodenoscopy” OR “colonoscopy”). No hubo restricción de fecha, idioma, ni de ningún otro tipo. Se encontraron 2340 resultados, de los cuales se tomaron los más relevantes para la revisión del tema. También se consultaron de forma manual las referencias de artículos primarios considerados importantes para este trabajo.

A la fecha de esta publicación, el concepto sobre el inicio de la epidemia por SARS-Cov-2, en China, es que el 31 de diciembre de 2019 se habría identificado el paciente cero (0). En ese momento se emitió una alerta epidemiológica en dicho país por varios casos sospechosos de neumonía con evolución desconocida (3). Sin embargo, publicaciones recientes en medios de comunicación de China han informado que el primer paciente en que se confirmó la infección con el nuevo virus fue un hombre de 55 años, el 17 de noviembre de 2019 (4). En este momento se investiga si este paciente sería el “paciente cero”, posterior al cual se diseminó con rapidez la infección. Para el 31 de diciembre de 2019 había cerca de 300 pacientes infectados en Wuhan; más adelante, miles de víctimas mortales (2). Esta pandemia se ha propagado muy rápidamente. En Italia, después del primer caso diagnosticado, el 18 de febrero de 2020, el número de infectados ha crecido exponencialmente y actualmente hay cientos de muertes cada día (2).

El SARS-Cov-2 es un virus RNA, de cadena sencilla, con un diámetro de 60-140 nm (1). Pertenece a los coronavi-

rus, cuyo nombre deriva de la morfología de su envoltura, en forma de “corona”, compuesta por 14 residuos de aminoácidos que interactúan con el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), el cual parece que es su receptor (5-7). En la familia de los coronavirus, hay seis especies que originan enfermedades respiratorias leves en los seres humanos (8, 9). Sin embargo, en las últimas dos décadas, dos de ellos han causado enfermedades catastróficas con alta mortalidad, el SARS-Cov en 2002 y el MERS-Cov en 2012 (9). La denominación de estos virus deriva de la patología fundamental que producen, seguida de *Cov* (coronavirus), SARS-Cov (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*) y el MERS-Cov (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*), que además identifica la localización geográfica de su epidemiología (10). SARS-Cov-2 es el nombre abreviado de la enfermedad que produce el “SARS-CoV-2 related disease” originado en 2019 (10).

Inicialmente fue llamado HCoV19. El SARS-Cov-2 infecta originalmente murciélagos, civetas, tejones, ratas de bambú y camellos salvajes (1, 11). El contagio con humanos al parecer pudo haberse originado por el consumo de animales frescos y vivos en el mercado de mariscos de Wuhan (11). El análisis genómico y filogenético de muestras de lavado bronco-alveolar en nueve pacientes hospitalizados encontraron que el SARS-Cov-2 comparte una homología del 88% de la secuencia genética de dos betacoronavirus del murciélago (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21) (11). Se presume que SARS-Cov-2-19, infectó a la población humana a partir de un reservorio de murciélagos, aunque se ignora qué animal sería el huésped intermedio entre los murciélagos y los humanos. Recientemente se ha postulado que el intermediario pudiera ser un *pangolino* (12); mamífero placentario parecido físicamente al armadillo, pero distinto en su genética y que pertenece a otra especie (13).

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 son variables, van desde una enfermedad leve asintomática, hasta enfermedad severa con falla respiratoria, disfunción multiorgánica, choque séptico y muerte (1, 2, 14). La fiebre, tos seca y la fatiga son síntomas comunes. La diarrea y otros síntomas digestivos como malestar y dispepsia han sido informados en menos del 5% de los pacientes (14). Sin embargo, otros autores encontraron que las náuseas, el dolor abdominal y la diarrea pueden presentarse en el 50% de los pacientes, e incluso preceder a los síntomas respiratorios (15-18). El primer caso identificado en Estados Unidos tuvo síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea, con documentación del RNA viral en la materia fecal (19). Las náuseas y vómito aparecieron al cuarto día y la diarrea al sexto día de enfermedad (19). En el estudio de China (18), con 73 pacientes hospitalizados por COVID-19, se encontró RNA viral en heces en el 53% de los pacientes y solo el 65% tenía diarrea, sugiriendo que el contagio por

vía fecal, puede ocurrir, aunque no haya diarrea. En el 20% de los pacientes con COVID-19, el RNA viral permanece positivo en materia fecal, incluso después de ser negativo en el tracto respiratorio (14).

Otras manifestaciones identificadas de forma reciente son la anosmia, disgeusia o ageusia, las cuales pueden estar relacionadas por el tropismo del SARS-Cov-2 con el tejido cerebral que lo convierte en un virus neuroinvasivo (20). Este compromiso del sistema nervioso central también puede participar de la falla respiratoria grave, al comprometer el centro cardiorrespiratorio del tronco cerebral y por vía neurológica, alcanzar mecanos y quimiorreceptores en el pulmón y vías respiratorias inferiores (20).

Las características clínicas de más de 44 000 casos confirmados en China fueron la siguiente: leve 81 % (sin neumonía o neumonía leve), neumonía severa 14 % (disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 , saturación de $O_2 \leq 93$ %, presión parcial de O_2 fracción inspirada de O_2 (PAFI) < 300 y/o infiltrados pulmonares > 50 %) dentro de 24-48 horas y crítico 5 % (falla respiratoria, choque séptico, y/o disfunción multiorgánica) (21). Por la rápida evolución de los casos complicados es fundamental la sospecha clínica; además, porque más del 60 % de las transmisiones se hacen a partir de personas asintomáticas (22). El SARS-Cov-2 se transmite de persona a persona por secreciones respiratorias, materia fecal (oro-fecal) (14, 23, 24) y superficies contaminadas (1). Además, en un estudio realizado en China en 2005, durante la epidemia del SARS, se encontró RNA viral de SARS-CoV en aguas residuales de hospitales que trataban pacientes con SARS y aunque no correspondía a virus viable, se encontró que podía permanecer hasta 14 días a 4 °C y 2 días a 20 °C (25).

La transmisión más estudiada y la más importante es por microgotas de saliva y aerosoles (26). Una gota es una partícula con un diámetro mayor a 5 μm que contiene agua (22). Las gotas pueden entrar en contacto con superficies a una distancia de un metro (26). Con el estornudo, se liberan cerca de 40 000 microgotas que salen a una velocidad de 100 m/s y con la tos 3000 gotas que salen a una velocidad de 200 m/s permaneciendo viable en forma de aerosol hasta por 3 horas (26, 27). La carga viral en la saliva es similar a la de la materia fecal y en esta puede persistir hasta 48 horas después de desaparecer de las secreciones respiratorias (18, 24, 27). Permanece viable en aerosoles durante 3 horas (27). No está claro el número de copias del virus en los aerosoles, como tampoco cuál sería la dosis infectante. En el caso del virus de la influenza se han documentado concentraciones entre 48 a 300 copias del RNA del virus por filtro de muestra positiva, lo que corresponde a una tasa de producción en la exhalación de 3,2 a 20 copias de RNA viral por minuto (28), en cada episodio de tos hay cerca de 16 copias del virus (29).

El SARS-Cov-2 tiene afinidad por los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), a los cuales se une con su proteína S (5); los cuales, además de estar en las células alveolares tipo II (AT2) (5-7), también se expresan en las células de la mucosa oral, del esófago, del íleon, del colon (30, 31) y de la vía biliar (32). La afinidad por estas células del aparato digestivo puede explicar su transmisión por las heces (17, 18). Después de entrar a las células del aparato digestivo en su citoplasma se sintetizan las proteínas virales y el RNA viral, se ensamblan nuevos virus, que son liberados al lumen intestinal y llegan a las heces (18). Por la afinidad de SARS-Cov-2 con los receptores de ECA2 ha circulado la hipótesis sobre el posible alto riesgo de las personas que toman inhibidores de ECA2 (IECA2) (33). Sin embargo, esa relación no se ha demostrado y las Asociaciones Americana y Europea de cardiología recomiendan continuar los IECA2 en pacientes con COVID-19 (34, 35).

Como se mencionó antes, el impacto epidemiológico de la transmisión es a través de los aerosoles, el contacto estrecho, las superficies inanimadas y la materia fecal. Todas las endoscopias digestivas altas (EDA) y las colonoscopias (CNC) generan aerosoles (36, 37). Las EDA producen aerosoles por la tos y las arcadas por las náuseas y las CNC por los flatos, los cuales pueden contaminar los alrededores cercanos (37). La importancia de los aerosoles en el ámbito de los procedimientos médicos ha sido enfatizada por la OMS en una extensa guía sobre el uso racional de equipos de protección personal para SARS-Cov-2, con instrucciones muy precisas y estrictas para los profesionales de la salud que realizan procedimientos que generan aerosoles (38). Además de generar aerosoles, en la sala de endoscopia hay otros fuentes potenciales de contacto tales como: contacto estrecho de persona a persona, contacto con entornos contaminados por salpicaduras de fluidos gastrointestinales (camilla, almohada, sábanas, cobijas, piso, paredes), También cuando se retiran o se insertan accesorios a través del canal de trabajo de los endoscopios, salen líquidos del paciente que pueden incluso contaminar los zapatos de los médicos, como fue demostrado en China (39). Estas observaciones obligan a considerar la sala de endoscopia un “ambiente contaminado” (40).

Por las características especiales de esta infección en el tracto gastrointestinal, las directrices sobre los procedimientos endoscópicos son absolutamente necesarias y deben ser ampliamente difundidas, porque las salas de endoscopias reúnen en un solo sitio los mecanismos más importantes de transmisión del SARS-Cov-2 (aerosoles, materia fecal, superficies contaminadas y contacto estrecho). Por estas circunstancias, pueden convertirse con facilidad en un foco potencial de diseminación de la infección para la institución hospitalaria y para la comunidad, ade-

más del alto riesgo para el personal médico y de enfermería que participa en los procedimientos endoscópicos.

Para prevenir la transmisión del SARS-Cov-2 dentro de la unidad de endoscopia hay varios aspectos, todos igualmente importantes: i) todos los miembros involucrados en los procedimientos endoscópicos deben cumplir estrictamente los protocolos de protección, ya que todos inevitablemente estarán expuestos a secreciones y líquidos de los pacientes (41); ii) seguir con interés y responsabilidad las recomendaciones publicadas por expertos internacionales en gastroenterología y endoscopia, publicadas y actualizadas permanentemente.

Los expertos de China, Italia y España, que han acumulado extensa y respetable experiencia en la presente pandemia, sugieren que en este momento se opte la siguiente estrategia para evitar la transmisión de la enfermedad, a partir de pacientes asintomáticos hacia el personal hospitalario u otros pacientes sanos que acuden a procedimientos endoscópicos y muy importante también reducir los gastos en salud para liberar recursos hospitalarios necesarios para combatir la pandemia (42).

1. Suspender todos los procedimientos endoscópicos programados con fines diagnósticos. Asimismo, la consulta externa presencial, la cual debería hacerse de forma virtual (internet o videollamada). Durante el recorrido del paciente de su casa al hospital se puede infectar o infectar a otros y se disminuiría la efectividad del aislamiento.
2. Realizar solamente los procedimientos terapéuticos listados en la **Tabla 1**, para pacientes con o sin COVID-19. La ecoendoscopia biliopancreática no tiene indicaciones de urgencias. Si hay sospecha de coledocolitiasis y esta es de probabilidad baja o mediana, se puede reemplazar por una colangio-resonancia, que implica menos riesgo biológico. Si hay “alta probabilidad”, se debe realizar CPRE.
3. Durante una pandemia, todas las personas deben ser consideradas potencialmente contaminantes (43) y, aunque asintomáticos, se deben estratificar (véase más adelante estratificación de riesgo) con base en el algoritmo de las **Figura 1**, con el fin de utilizar correctamente las medidas de bioseguridad de acuerdo al riesgo y limitar la exposición a otras personas en sala de espera o de recuperación.
4. El nivel de protección para el personal médico y asistencial sería el 2 si el paciente no está infectado y nivel 3 para los infectados (**Tabla 2**).

Para el momento actual de la pandemia muchos pacientes ya tienen cita asignada; por ello, consideramos que deben ser contactados con el fin de explicarles sobre el riesgo de asistir a una sala de endoscopia. Además, es posible que

Tabla 1. Indicaciones de endoscopias terapéuticas

Escenarios clínicos	Puntos claves a considerar
Hemorragia digestiva alta con inestabilidad hemodinámica	Si no hay inestabilidad, los pacientes pueden manejarse con inhibidores de bomba de protones (IBP) intravenosos o por vía oral, según la evolución y el estado clínico. Si no hay mejoría o aparece inestabilidad hemodinámica sería necesaria la endoscopia de urgencias.
Colangitis	Es la única patología del tracto biliar que tiene indicación de CPRE urgente (44). Las demás indicaciones deben suspenderse, ya que otros procedimientos, como los drenajes de la vía biliar por otras indicaciones, pueden realizarse en radiología, con menor riesgo biológico.
Extracción de cuerpo extraño	Clínicamente hay odinofagia, sialorrea o afagia. También estaría indicado cuando un estudio de imagen lo demuestre.
Obstrucción del tracto digestivo	Descompresión de vólvulos
Pacientes con cáncer	Paliación de obstrucción biliar o luminal del tracto digestivo. Endoscopias y colonoscopias cuya importancia diagnóstica sea inaplazable. Biopsias de pacientes con cáncer.

Tabla 2. Protección en unidades de endoscopia frente al COVID-19

Nivel 2	Gorro Tapabocas convencional Guantes Bata desechable Protector ocular Polainas	No existe sospecha de infección por SARS-CoV-2.
Nivel 3	Gorro Mascarilla de alta seguridad N95 Guantes dobles Bata desechable protector ocular Polainas	Existe sospecha de infección por SARS-CoV-2.

Tomado y modificado de las “Recomendaciones de la SEED”

algunos de ellos tengan patologías que ameritarían un tratamiento especial y en la entrevista se podrían identificar. En Colombia se ha iniciado de manera oportuna el aislamiento con el fin de evitar el mínimo contacto entre las personas. El fundamento del aislamiento es que la mayoría de los contagios con SARS-Cov-2 se produce a partir de personas asintomáticas. Otra consideración de nuestro grupo es que

se suspenda la consulta externa presencial mientras dure el aislamiento. Estas consultas deben seguir haciéndose virtualmente (internet, teléfono, etc.) con la historia clínica abierta y diligenciándola en la forma usual.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DURANTE LA ASIGNACIÓN DE CITAS (41, 45-48)

1. Los pacientes para endoscopias deben ser estratificados para el riesgo de COVID-19 un día antes del procedimiento y preferiblemente debe hacerse por teléfono.
2. Debe preguntarse claramente lo siguiente: historia de fiebre, tos, disnea, secreción nasal, diarrea, dolor abdominal, náuseas, anosmia y ageusia. No solo los síntomas respiratorios. Aislar solamente a los sintomáticos respiratorios, es ineficaz para detener el avance de la pandemia.
3. Si existen familiares con los síntomas previos.
4. Si ha tenido contacto con personas sospechosas de COVID-19 o con extranjeros provenientes de cualquier país.
5. Viajes recientes a áreas de alto riesgo (Europa, Latinoamérica, sitios de Colombia donde haya pacientes, hospitales).
6. Durante la entrevista, el día de la endoscopia, debe mantenerse una distancia de por lo menos un metro y, si es posible, utilizar barreras físicas como vidrios.

7. Familiares y directivos de la empresa responsable de los pacientes no puede tener acceso a la sala de endoscopia. Antes de poder entrar debe ser sometido al mismo protocolo de estratificación de riesgo.
8. Los pacientes que son considerados de riesgo para COVID-19 deben estar en áreas separadas antes y después del procedimiento.
9. Todos los pacientes que entren a las salas de endoscopia deben tener equipos de protección (máscaras faciales y guantes).
10. En el consentimiento informado debe incluirse el riesgo de adquirir la infección en la sala de endoscopia.

MEDIDAS PREVENTIVAS DURANTE EL PROCEDIMIENTO (50, 51)

1. Garantizar la disponibilidad de todos los elementos de bioseguridad requeridos según el nivel de riesgo (véase **Tablas 2 y 3**), antes de ingresar a la sala de procedimientos.
2. Lavarse las manos con el protocolo estricto, universalmente recomendado.
3. Limitar al máximo la exposición a fómites retirando todos los artículos personales (relojes, anillos, celulares, carnet, distintivos).
4. Si el paciente requiere intubación orotraqueal para el procedimiento, solo el anestesiólogo y su asistente per-

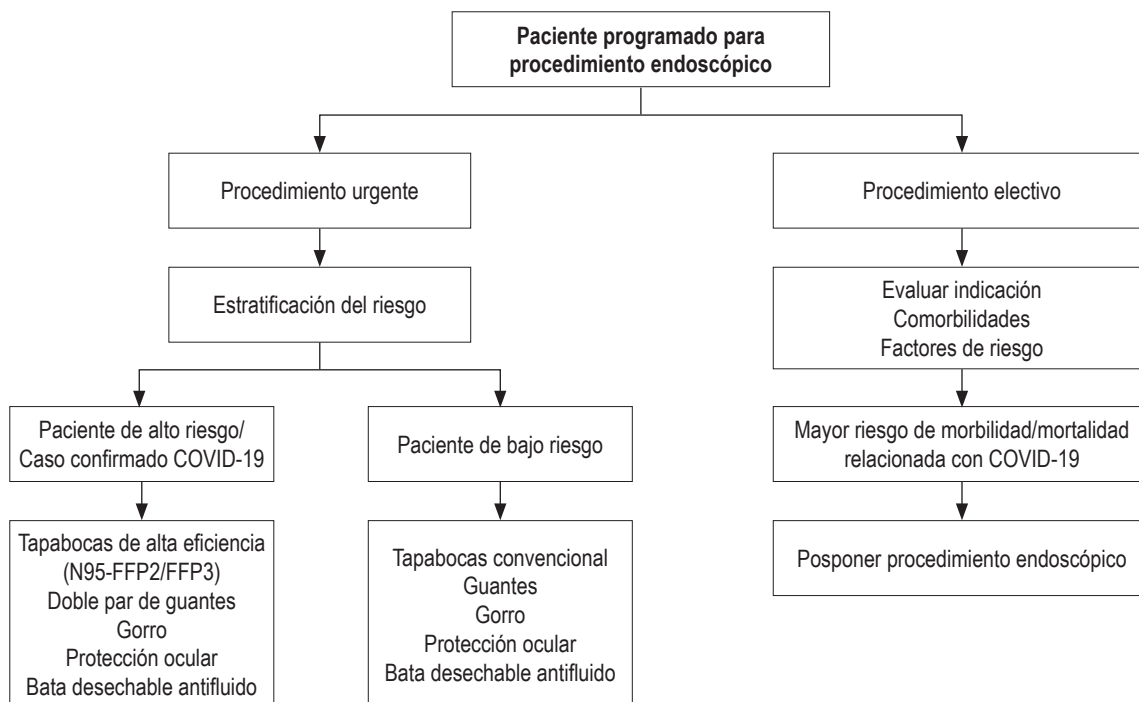


Figura 1. Flujograma de toma de decisiones para procedimientos endoscópicos en pandemia de COVID-19. Adaptado de (49)

manecen en la sala durante la secuencia de la intubación. El equipo restante se queda afuera.

5. Después de completar el procedimiento, se debe seguir las recomendaciones de los CDC para retirarse el material de bioseguridad (**Tabla 3**).
6. Solamente el personal absolutamente necesario debe estar en la sala de endoscopia.

RECOMENDACIONES POSPROCEDIMIENTO

1. Residuos contaminados y accesorios endoscópicos de pacientes con alto riesgo o confirmado COVID-19 deben ser tratados de acuerdo a las recomendaciones sobre desecho de material de alto riesgo.
2. Los pacientes deben contactarse telefónicamente el día 7 y 14 para indagar sobre la aparición de síntomas respiratorios de COVID-19, incluyendo además síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, dolor abdominal o diarrea.

REPROCESAMIENTO DE LOS EQUIPOS POSENDOSCOPIA

Los episodios de infección asociada a la realización de endoscopia han sido descritos ampliamente e incluyen las bacterias, los hongos, los parásitos y los virus. Sin embargo, el apego a los delineamientos establecidos por las diversas organizaciones internacionales de endoscopia ha permitido que dicho riesgo sea mínimo o ausente para prácticamente todos los casos, para los pacientes y el personal que participa en la ejecución de los mismos en la sala de endoscopia (52). Una excepción, son los duodenoscopios

que en su parte distal tienen una “uña” o elevador cuya desinfección es más laboriosa e inclusive imposible en algunos casos (53). Por esta circunstancia, se ha diseñado una parte distal desechable para estos endoscopios (53).

La seguridad de los procedimientos de endoscopia está garantizada, si se cumplen los lineamientos establecidos de desinfección de alto nivel de los equipos de endoscopia y sus accesorios (pinzas y papilótomos) (54), se cumplen los procedimientos de limpieza y desinfección de las unidades de endoscopia durante y al final de la sesión, protegiendo así directamente a los pacientes (55-57) y se siguen los protocolos que garantizan la seguridad del personal que los realiza y sus auxiliares (55).

En la actualidad, con la pandemia de COVID-19, las instrucciones sobre el procedimiento de lavado y desinfección de equipos no se han modificado, ya que las existentes son suficientes para la eliminación del virus (58, 59). En cambio, sí existen nuevas recomendaciones para los pacientes y el personal de salud implicado en el procedimiento, para evitar la amplificación del contagio a ambos grupos. Las recomendaciones principales incluyen, como mencionamos antes, no realizar procedimientos diagnósticos, solamente los exámenes urgentes y que sean con fines terapéuticos, con los niveles de protección previamente mencionados. Para la limpieza de áreas, superficies, elementos y manos deben considerarse las características de los antisépticos y susceptibilidad del virus. En primera instancia debe garantizarse el retiro del material orgánico de las mismas mediante el uso de jabones y detergentes y frote con el material de limpieza. En la **Tabla 4** se muestran los antisépticos, con sus respectivas concentraciones para garantizar la reducción del virus en al menos 3-4 logaritmos (**Tabla 1**) (58).

Tabla 3. Elementos de bioseguridad recomendados para el personal de salud (63)

Área	Personal	Actividad	Elementos de bioseguridad
Hospitalización Urgencias Consulta externa	Trabajador de la salud*	Contacto directo con el paciente en procedimientos que no generan aerosoles	Mascarilla quirúrgica, visor, careta o monogafas. Bata manga larga anti fluido. Guantes no estériles. Vestido quirúrgico debajo de la bata que se retira al final del turno. Opcional: gorro
Unidad de Cuidados Intensivos Salas de cirugía		Contacto directo con el paciente con sospecha o confirmación de COVID-19, en procedimientos que generan aerosoles.	Respirador N95. Visor, careta o monogafas. Bata manga larga anti fluido. Guantes no estériles. Vestido quirúrgico debajo de la bata que se retira al final del turno. Opcional: gorro
		Procedimiento quirúrgico	Respirador N95. Visor, careta o monogafas. Bata manga larga anti fluido. Guantes estériles. Vestido quirúrgico debajo de la bata que se retira al final del turno. Gorro, polainas.

*Trabajador de la salud: persona que con motivo de su actividad atienda o deba estar en contacto con el paciente

Tabla 4. Concentraciones de antisépticos que reducen la concentración de Coronavirus ≥ 3 logaritmos*

Productos evaluados	Tiempo de exposición
2-Propanol 100%	30 segundos
2-Propanol 70%	30 segundos
Etol 78%	30 segundos
2-Propanol 45%, 1-propanol 30%	30 segundos
Vinagre de vino	60 segundos
Formaldeído 0,7%	2 minutos
Formaldeído 1%	2 minutos
Glutardialdeído 0,5%	2 minutos
Glucoprotamin 26%	2 minutos

* Actividad virucida en SARS-CoV (58)

RESIDENTES DE GASTROENTEROLOGÍA

1. Los alumnos son parte integral en la mayoría de las unidades endoscopia de los hospitales universitarios. En la actual pandemia por COVID-19, su papel con respecto a los procedimientos debe ser reevaluados. Su participación aumenta el tiempo de duración del procedimiento y con ello el riesgo de exposición (60). Por lo tanto, no deben realizar procedimientos endoscópicos ni estar en las salas de endoscopia.
2. Su actividad debería llevarse a cabo en áreas limpias y con actividades de menor riesgo: diligenciamiento de los consentimientos y los informes. Continuar sus actividades académicas mediante videoconferencias, y simuladores (si existieran), adecuar en las salas limpias, motores para que miren y aprendan teóricamente la ejecución de los procedimientos (terapéuticos).
3. Como los residentes de gastroenterología, generalmente tienen una primera especialidad, podrían brindar apoyo sumándose a la fuerza laboral de gestión de COVID-19 (61). Si no tienen una primera especialidad, igualmente podrían apoyar en la atención de pacientes con COVID-19.
4. Los que realicen prácticas en diferentes centros hospitalarios deben ser reasignados y mantenerse en una sola institución, ya que los desplazamientos pueden favorecer una propagación accidental entre distintos centros de atención (62).

RECOMENDACIONES GENERALES ADICIONALES (63)

Estas recomendaciones y las respectivas dotaciones deben estar a cargo del departamento de calidad y de vigilancia epidemiológica y del de infectología.

1. Los pacientes sospechosos o confirmados deben usar tapabocas y aislarse o separarse de otros pacientes por

una distancia de al menos un metro. Idealmente contar con un área de recuperación exclusiva para pacientes sospechosos.

2. Procurar que los procedimientos se realicen en una sala de aislamiento de infecciones transmitidas por el aire que cumpla con los requisitos de bioseguridad de nivel 3.
3. Garantizar elementos de bioseguridad para todos los profesionales que se encuentran dentro de la unidad de endoscopia.
4. Insistir y capacitar a todo el personal con el método correcto de higiene de manos. El lavado de las manos, tiene un protocolo, que debe ser de obligatorio conocimiento y cumplimiento por todos.
5. El retiro y desecho de los elementos de bioseguridad se debe realizar en una antesala limpia, por fuera de la sala de procedimientos y separada del resto de las instalaciones de la unidad de endoscopia.
6. Se debe tomar precauciones adicionales para evitar la contaminación de elementos y equipos en la estación de trabajo (computador, escritorio, lapiceros).
7. Los baños son sitios potenciales de transmisión. Deben estar completamente separados de los sitios que utilizan los pacientes y el personal de salud.
8. Incrementar la frecuencia en su lavado y desinfección.
9. Restringir el número de personas dentro de la sala de procedimientos (máximo 5) con el fin de disminuir el riesgo de transmisión y el uso de material crítico de bioseguridad.

El SARS.Cov-2 19 es muy estable sobre superficies. Se ha encontrado que permanece viable en aerosoles durante 3 horas, en plástico y acero inoxidable hasta 72 horas mientras que sobre el cobre no se encuentra virus viable a las 4 horas. En cartón no se encontró virus viable a las 24 horas. Comparte estabilidad similar con el SARS-CoV-1 en la mayoría de las sustancias (27).

La persistencia del SARS-Cov-2 y los agentes químicos que lo neutralizan, se muestran en las **Tablas 5 y 6** respectivamente (62).

Los servicios de endoscopia deben mantener su independencia frente a potenciales presiones de autoridades administrativas jerárquicamente superiores, ya que estas recomendaciones están basadas en la más reciente literatura científica publicada, sobre las características clínicas, modos de transmisión y, así mismo, guías universales sobre el manejo actual de la pandemia de COVID-19, impartidas por la OMS y por expertos de la Asociación Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE), Asociación China de Gastroenterología, Asociación Española de Enfermedades Digestivas y la experiencia de gastroenterólogos y endoscopistas.

Tabla 5. Persistencia de SARS-Cov-2 en diferentes superficies (62)

Superficie	Inoculo	Temperatura °C	Tiempo de persistencia
Acero	10 ⁵	20	48 horas
Aluminio	5 X 10 ³	21	2-8 horas
Metal	10 ⁷	Ambiente	5 días
Madera	10 ⁵	Ambiente	4 días
Papel	10 ⁵	Ambiente	4-5 días
Vidrio	10 ⁵	Ambiente	≤5 días
Plástico	10 ⁵	22-25	5 días
PVC	10 ⁵	21	< 5 días
Silicona	10 ³	21	5 días
Látex	10 ³	21	<8 horas
Cerámica	5X10 ³	21	5 días
Teflón	10 ³	21	5 días

Tabla 6. Agentes químicos que reducen la infectividad del virus (62)

Agente	Concentración	Tiempo de exposición	Reducción infectividad Log ₁₀
Etolol	80-95%	30 segundos	4-5,5
2-Propanol	70-100%	30 segundos	3,3-4
Clorexidina	0,02%	10 minutos	0,7-0,8
Hipoclorito de sodio	0,21%	30 segundos	>4
Peróxido de hidrógeno	0,5%	1 minutos	>4
Formaldehído	1%	2 minutos	>3
Glutaraldehído	0,5-2,5%	2-5 minutos	>4
Yodo povidona	1%	1 minutos	>4

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A los profesores Diego Aponte y Fernando García del Risco, por la revisión del manuscrito y sus recomendaciones.

REFERENCIAS

- Zhou W. The coronavirus prevention handbook: 101 science-based tips that could save your life [Internet]. 2020 [acceso 2020 Mar 26]. Disponible en: <https://www.overdrive.com/search?q=76E6C249-9E76-47F7-B887-592DCDB1B16E>
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [acceso 2020 Mar 25]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17 [Internet]. South China Morning Post. 2020 [acceso 2020 Mar 24]. Disponible en: <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells [Internet]. Molecular Biology; 2020 Jan [acceso 2020 Mar 23]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.01.31.929042> <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>. [Epub ahead of print].
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med [Internet]. 2020 Mar 12 [acceso 2020 Mar 23]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11684-020-0754-0> <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [Internet]. Bioinformatics; 2020 Jan [acceso 2020 Mar 23]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.01.26.919985> <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
- Smith JA, Judd J. COVID-19: Vulnerability and the power of privilege in a pandemic. Health Promot J Austr [Internet]. 2020 Mar 20 [acceso 2020 Mar 20]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hpja.333> <https://doi.org/10.1002/hpja.333>. [Epub ahead of print].
- WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. [Internet]. Dec 31, 2003 [acceso 2020 Mar 19]. https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
- Li J-Y, You Z, Wang Q, Zhou Z-J, Qiu Y, Luo R, et al. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. Microbes Infect. 2020;22(2):80-5. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.002>
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020;395(10224):565-74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. Curr Biol. 2020 Mar;S0960982220303602. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>. [Epub ahead of print].

13. Pangolin. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [acceso 2020 Mar 23]. Disponible en: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pangolin&oldid=947412030>
14. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;S001650852030281X. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
15. WEO ALERT: Wuhan proposal for Safety in Digestive Endoscopy [Internet]. [acceso 2020 Mar 23]. Disponible en: <http://www.worldendo.org/2020/02/05/weo-alert-wuhan-proposal-for-safety-in-digestive-endoscopy/>
16. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Yan J, Li P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Article in press.
17. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 20; pii: S1542-3565(20)30401-8. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.043. [Epub ahead of print]
18. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;S0016508520302821. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055 [Epub ahead of print]
19. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
20. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;jmv.25728. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb 24 [acceso 2020 Mar 26]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130> <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
22. Center for Disease Control and Prevention. Filtering out Confusion: Frequently Asked Questions about Respiratory Problems [Internet]. [cited 2020 Mar 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2018-128/pdfs/2018-128.pdf?id=10.26616/NIOSH-PUB2018128>
23. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet*. 2020;5(4):335–337. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0)
24. CUHK Finds that the Coronavirus Can Persist in Stool after Its Clearance in Respiratory Tract Will Conduct Stool Test for People in Quarantine Camps for Early Identification [Internet]. [acceso 2020 Mar 21]. Disponible en: <https://www.med.cuhk.edu.hk/press-releases/cuhk-finds-that-the-coronavirus-can-persist-in-stool-after-its-clearance-in-respiratory-tract-will-conduct-stool-test-for-people-in-quarantine-camps-for-early-identification>
25. Wang XW, Li J, Guo T, Zhen B, Kong Q, Yi B, et al. Concentration and detection of SARS coronavirus in sewage from Xiao Tang Shan hospital and the 309th Hospital of the Chinese People's Liberation Army. *Water Sci Technol*. 2005;52(8):213–21. <https://doi.org/10.2166/wst.2005.0266>
26. Wei J, Li Y. Airborne spread of infectious agents in the indoor environment. *Am J Infect Control*. 2016;44(9):S102–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.06.003>
27. Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMc2004973. doi:10.1056/NEJMc2004973.
28. Fabian P, McDevitt JJ, DeHaan WH, Fung ROP, Cowling BJ, Chan KH, et al. Influenza Virus in Human Exhaled Breath: An Observational Study. Fouchier RAM, editor. *PLoS ONE*. 2008;3(7):e2691. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002691>
29. Lindsley WG, Blachere FM, Thewlis RE, Vishnu A, Davis KA, Cao G, et al. Measurements of Airborne Influenza Virus in Aerosol Particles from Human Coughs. Pekosz A, editor. *PLoS ONE*. 2010;5(11):e15100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015100>
30. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes [Internet]. *Microbiology*; 2020 Jan [acceso 2020 Mar 23]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.01.30.927806> <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>
31. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):1–5. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
32. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection [Internet]. *Genomics*; 2020 Feb [acceso 2020 Mar 22]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.03.931766> <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
33. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med*. 2020;taaa041. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa041>
34. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 [Internet]. American College of Cardiology. [acceso 2020 Mar 22]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
35. Simone C. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angi [Internet]. [acceso 2020 Mar 26]. Disponible en: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-)

- ace-inhibitors-and-ang, [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
36. Muscarella LF. Recommendations for the prevention of transmission of SARS during GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(5):792–5. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)01858-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(04)01858-9)
 37. Chapman S. Hot air? *BMJ.* 2001;323(7327):1449–1449. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7327.1449>
 38. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 27 February 2020. 2020 [acceso 2020 Mar 22]; Disponible en: <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/331215>
 39. Johnston ER, Habib-Bein N, Dueker JM, Quiroz B, Corsaro E, Ambrogio M, et al. Risk of bacterial exposure to the endoscopist's face during endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(4):818–24. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.034>
 40. Repici A, Maselli R, Colombo M, Gabbiadini R, Spadaccini M, Anderloni A, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc.* 2020;S0016510720302455. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.03.019>
 41. JOINT GI SOCIETY MESSAGE: COVID-19 Clinical Insights for Our Community of Gastroenterologists and Gastroenterology Care Providers [Internet]. Default. [acceso 2020 Mar 20]. Disponible en: <https://www.asge.org/home/joint-gi-society-message-covid-19>
 42. Ayittey FK, Ayittey MK, Chiwero NB, Kamasah JS, Dzuor C. Economic impacts of Wuhan 2019-nCoV on China and the world. *J Med Virol.* 2020;92(5):473–475. <https://doi.org/10.1002/jmv.25706>
 43. World Health Organization. Disease commodity package - Novel Coronavirus (nCoV). Operational Support & Logistics Disease Commodity Packages [Internet]. [acceso 2020 Mar 20]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/what-we-do/prevention-readiness/disease-commodity-packages/dcp-ncov.pdf>
 44. Shah SL, Carr-Locke D. ERCP for acute cholangitis: timing is everything. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2020;91(4):761–762. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.12.010>
 45. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic – European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) [Internet]. [acceso 2020 Mar 22]. Disponible en: <https://www.esge.com/esge-and-esgena-position-statement-on-gastrointestinal-endoscopy-and-the-covid-19-pandemic/>
 46. Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED). Recomendaciones de la SEED: Protección en Unidades de Endoscopia frente al COVID-19 [Internet]. [acceso 2020 Mar 23]. Disponible en: https://wseed.es/images/site/guia_clinica/2020/RecomendacionesSEED_ProteccionUnidadesEndoscopia_Coronavirus.pdf
 47. Johnston ER, Habib-Bein N, Dueker JM, et al. Risk of bacterial exposure to the endoscopists face during endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2019; 89: 818–824. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.034>
 48. Cao Z, Zhang Q, Lu X, Pfeiffer D, Jia Z, Song H, Zeng DD. Estimating the effective reproduction number of the 2019-nCoV in China. [Internet]. [acceso 2020 Mar 23]. Disponible en: medRxiv 2020.01.27.20018952; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.20018952>
 49. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang H, Zhao Q. Suggestions of Infection Prevention and Control in Digestive Endoscopy During Current 2019-nCoV Pneumonia Outbreak in Wuhan, Hubei Province, China. [acceso 2020 Mar 23]; Disponible en: <http://www.worldendo.org/wp-content/uploads/2020/02/Suggestions-of-Infection-Prevention-and-Control-in-Digestive-Endoscopy-During-Current-2019-nCoV-Pneumonia-Outbreak-in-Wuhan-Hubei-Province-China.pdf>
 50. Wang X, Pan Z, Cheng Z. Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use. *J Hosp Infect* [Internet]. 2020 Mar 3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3214288>
 51. Beilenhoff U, Biering H, Blum R, et al. Reprocessing of flexible endoscopes and endoscopic accessories used in gastrointestinal endoscopy: Position Statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology Nurses and Associates (ESGENA) - Update 2018. *Endoscopy.* 2018;50:1205–1234.
 52. Petersen BT, Cohen J, Hambrick RD, Buttar N, Greenwald DA, Buscaglia JM, et al. Multisociety guideline on reprocessing flexible GI endoscopes: 2016 update. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(2):282–294.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.10.002>
 53. Forbes N, Elmunzer BJ, Allain T, Chau M, Koury HF, Bass S, et al. Infection control in ERCP using a duodenoscope with a disposable cap (ICECAP): rationale for and design of a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01200-7>
 54. Yang R, Ng S, Nichol M, Laine L. A cost and performance evaluation of disposable and reusable biopsy forceps in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(3):266–70. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(00\)70353-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(00)70353-1)
 55. Rutala WA, Weber D. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Disinfection of Healthcare Equipment. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities (2008). Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/disinfection-guidelines-H.pdf>
 56. Calderwood AH, Chapman FJ, Cohen J, Cohen LB, Collins J, Day LW, et al. Guidelines for safety in the gastrointestinal endoscopy unit. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(3):363–72. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.12.015>
 57. Calderwood AH, Day LW, Muthusamy VR, Collins J, Hambrick RD, Brock AS, et al. ASGE guideline for infection control during GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(5):1167–79. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.12.009>
 58. Geller C, Varbanov M, Duval R. Human Coronaviruses: Insights into Environmental Resistance and Its

- Influence on the Development of New Antiseptic Strategies. *Viruses*. 2012; 4(11): 3044–68. <https://doi.org/10.3390/v4113044>
59. Rio C del, Malani PN. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb 28 [acceso 2020 Mar 22]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762510> <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3072>
 60. Soetikno R, Teoh A, Kaltenbach T, Lau J, Asokkumar R, Cabral-Prodigalidad P. Considerations in performing endoscopy during the COVID-19 pandemic; Joint GI Society Message: Gastroenterology COVID-19 Guide: Telehealth March 20, 2020.
 61. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 Feb 21 [acceso 2020 Mar 22]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762028> <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
 62. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246–51. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
 63. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Interim guidance 27 February 2020.

Colestasis en el adulto: enfoque diagnóstico y terapéutico. Revisión de tema

Diagnostic and therapeutic approach for cholestasis in the adult

Andrés José Gómez Aldana, MD,^{1*} Mónica Tapias, MD,² Adán Lúquez Mindiola, MD.³

¹ Médico Internista, Universidad Javeriana. Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en servicio de endoscopia y trasplante hepático, Fundación Santa Fe de Bogotá. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

² Médica internista. Hepatóloga, Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

³ Médico internista. Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia; Centro de Enfermedades Digestivas, GutMédica. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Andrés José Gómez Aldana, andresgomezmd@hotmail.com

Fecha recibido: 16/03/19
Fecha aceptado: 18/12/19

Resumen

La colestasis es uno de los motivos de consulta más frecuentes en hepatología. Se genera por una alteración en la síntesis, la secreción o el flujo de la bilis, a través del tracto biliar. Esta se define por una elevación de enzimas como la fosfatasa alcalina (*Alkaline Phosphatase*, ALP) y la gamma-glutamyl transferasa, y en estadios tardíos con la hiperbilirrubinemia, al igual que con otras manifestaciones clínicas, tales como el prurito y la ictericia.

El enfoque diagnóstico implica establecer el origen de dicha elevación, determinando si es intrahepática o extrahepática. Si es intrahepática, se debe esclarecer si proviene de los hepatocitos o de la vía biliar de pequeño y de gran calibre. El tratamiento dependerá de la etiología, por lo cual es importante un diagnóstico preciso. En esta revisión se presenta la fisiopatología y un enfoque diagnóstico y terapéutico.

Palabras clave

Colestasis, intrahepática, extrahepática.

Abstract

Cholestasis is one of the most frequent reasons for hepatology consultation. It is generated by altered synthesis, secretion or flow of bile through the biliary tract and is defined by elevated levels of enzymes such as alkaline phosphatase and gamma glutamyl transferase. In late stages, hyperbilirubinemia and clinical manifestations such as pruritus and jaundice develop. The diagnostic approach involves establishment of the reasons for elevated enzyme levels and determination of whether it is intrahepatic or extrahepatic. If it is intrahepatic, the source must be determined (hepatocytes, small bile ducts, or large caliber bile ducts). Treatment depends on the etiology, so accurate diagnosis is important. This review presents the pathophysiology and a diagnostic and therapeutic approach.

Keywords

Cholestasis, intrahepatic, extrahepatic.

INTRODUCCIÓN

El término colestasis proviene de las palabras griegas *chole*, que significa bilis, y *stasis*, que traduce quieto. Esta definición involucra el síndrome generado por la alteración en la síntesis, la secreción o el flujo de la bilis, a través del tracto biliar. Se manifiesta a partir de la elevación de forma inicial

de los niveles de la fosfatasa alcalina (*Alkaline phosphatase*, ALP) sérica y la gamma-glutamyl transferasa (1), así como con la presencia de prurito generalizado sin lesiones en la piel y fatiga. Aunque la ictericia es un signo importante en la colestasis, puede estar ausente, particularmente en adultos con enfermedades crónicas colestásicas que pueden ser asintomáticos (2).

Esta entidad se ha clasificado en el segmento involucrado en la excreción de la bilis, desde la etiología intrahepática, en la cual se evidencia un compromiso en el citoplasma hepatocelular y en los conductos biliares de tamaño mediano (hasta 400 μm de diámetro), y las causas extrahepáticas, que comprometen los conductos biliares de gran tamaño. En consecuencia, las causas que generan la obstrucción de la vía biliar son producidas por cálculos, tumores pancreáticos o biliares, así como por metástasis hiliares (3).

FISIOPATOLOGÍA

Para comprender el origen de la colestasis, se debe partir desde la composición del lobulillo hepático. Esta unidad surge de la

porción funcional más pequeña en el hígado, donde los hepatocitos se organizan en placas a lo largo del flujo sanguíneo, desde la vena porta hasta la vena central. Dentro de estas placas, los hepatocitos forman una luz tubular llamada el canaliculo, en la cual se da la formación inicial de la bilis.

Estos hepatocitos contienen dos sistemas de toma y exportación, localizados en la porción basolateral (sinusoidal) y canalicular (apical) de la membrana de los hepatocitos y los colangiocitos, acompañados por un proceso osmótico que permite la generación de un flujo de agua que produce la secreción de bilis, desde los conductos biliares más pequeños hasta los más grandes (4-6) (Figura 1).

Los ácidos biliares captados ingresan por medio de receptores del péptido cotransportador de sodio-taurocolato

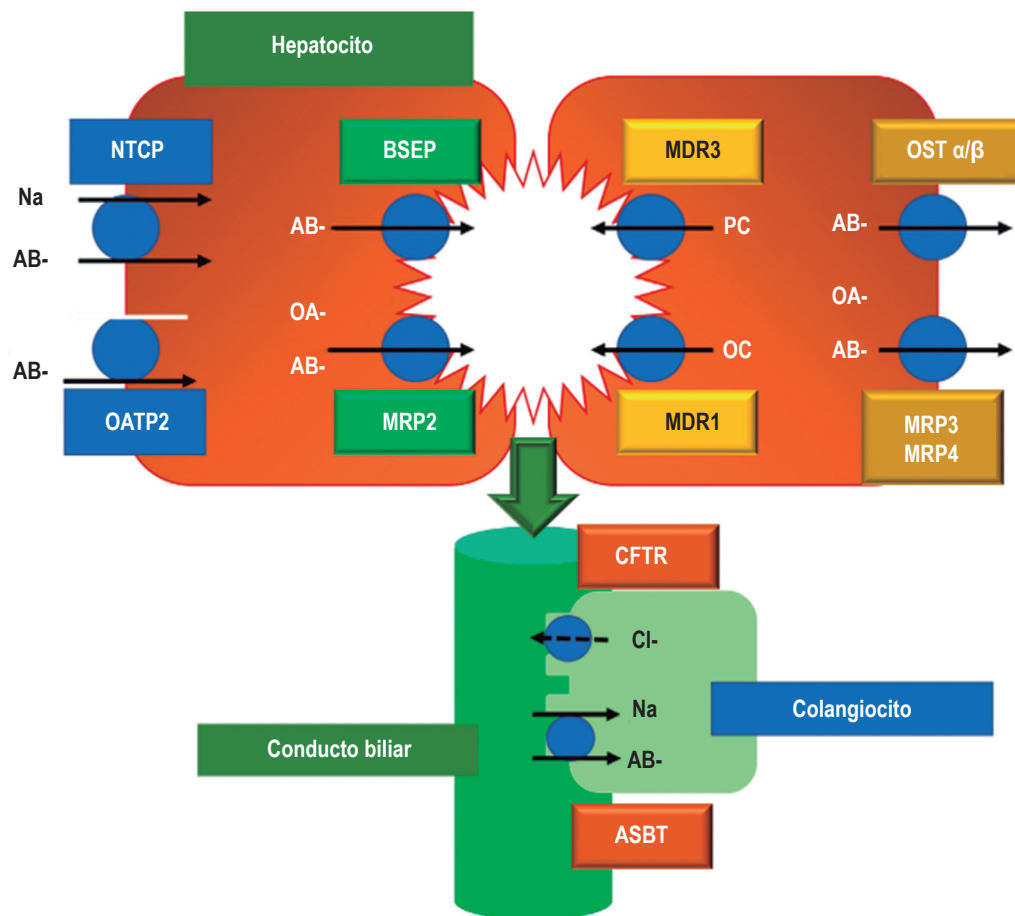


Figura 1. Sistemas de transporte de ácidos biliares. NTCP: péptido cotransportador de sodio-taurocolato (*Na-Taurocholate Cotransporting Polypeptide*); OATP2: polipéptido transportador de aniones orgánicos 2 (*Organic Anion Transporting Polypeptide*); BSEP: bomba exportadora de sales biliares (*Bile Salt Export Pump*); MRP2: proteína de resistencia a múltiples fármacos tipo 2 (*Multidrug Resistance-associated Protein 2*); MDR3: resistencia a múltiples fármacos tipo 3 (*Multidrug Resistance 3*); MDR1: resistencia a múltiples fármacos tipo 1 (*Multidrug Resistance 1*); OST α/β : transportador orgánico de solutos α/β (*Organic Solute Transporter alpha and beta*); MRP3: proteína de resistencia a múltiples fármacos tipo 3 (*Multidrug Resistance-associated Protein 3*); MRP4: proteína de resistencia a múltiples fármacos tipo 4 (*Multidrug Resistance-associated Protein 4*); CFTR: regulador transmembrana de la fibrosis quística (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*); ASBT: transportador apical de sales biliares dependiente de sodio (*Apical Sodium-Bile acid Transporter*); AB: ácido biliar; OA: anión orgánico (*Organic Anion*); PC: fosfatidilcolina (*Phosphatidylcholine*). Tomada de la referencia 5.

(*Na-Taurocholate Cotransporting Polypeptide*, NTCP), los cuales permiten concentrar las sales biliares en el hepatocito (6-8), así como otros polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (*Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP2/OATP1B1), localizados en las membranas basolaterales de los hepatocitos (5).

Los ácidos biliares son excretados en la bilis por la bomba exportadora de ácidos biliares (*Bile Salt Export Pump*, BSEP) canaliculares y por la proteína exportadora canaliculada conjugada MRP2 (*Multidrug Resistance-associated Protein 2*).

El transportador MRP2 (ABCC2) secreta aniones orgánicos como la bilirrubina conjugada, el glutatión e incluso antibióticos como la ceftriaxona (6). Otros transportadores localizados en la membrana canaliculada son el MDR1 (*Multidrug Resistance 1*), la glicoproteína P (ABCB1) -que bombea componentes orgánicos y medicamentos catiónicos o con carga neutra fuera de la célula- y el MDR3 (*Multidrug Resistance 3*), el cual excreta fosfolípidos como la fosfatidilcolina que, en combinación con el colesterol y los ácidos biliares, forma las micelas (4-6) (**Figura 1**).

La bilis que se ha formado con las sales biliares primarias (colato y quenodesoxicólico), por la modificación enzimática del colesterol, confiere características más hidrofílicas y conforma las micelas, cuya función primordial es la toma de lípidos del intestino (8, 9). Sin embargo, son potencialmente peligrosas para la integridad de la membrana celular en condiciones de colestasis (6).

Entre tanto, los colangiocitos permiten la formación de la vía biliar y proveen otra serie de receptores que facilitan la reabsorción de ácidos biliares como el transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (*Apical Sodium-Bile acid Transporter*, ASBT) y el canal de cloro CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), que es el regulador transmembrana de fibrosis quística (5).

Una vez las sales biliares se han secretado en el lumen intestinal, se recapturan por circulación enterohepática en el íleon, mediante un ASBT (9), hasta llegar al hepatocito, donde son nuevamente tomadas por el receptor NTCP, el cual permite concentrar las sales biliares en el hepatocito (5, 6). Asimismo, en la membrana basolateral del hepatocito se localizan otros receptores denominados MRP3 (*Multidrug Resistance-associated Protein 3*) y MRP4 (*Multidrug Resistance-associated Protein 4*), así como el transportador orgánico de solutos (*Organic Solute Transporter alpha and beta*, OST a/b). Estos son una ruta de excreción alternativa para los ácidos biliares y otros aniones orgánicos y se dirigen hacia la circulación sistémica (5).

La colestasis resulta de un defecto funcional en la formación de la bilis en el hepatocito, o de una alteración en la secreción y el flujo de esta a nivel de los conductos biliares (4, 5) (**Figura 2**).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La colestasis puede tener un espectro de síntomas generados por la acumulación de sustancias en el hígado y en la sangre, que generalmente son excretados en la bilis. Los pacientes con este síndrome pueden encontrarse asintomáticos e incluso referir prurito e ictericia. Sin embargo, la ictericia puede estar ausente en adultos con enfermedades hepáticas colestásicas crónicas (2).

Un hallazgo importante es la esteatorrea, que se define como la pérdida >10 g de grasa fecal por día, luego de una ingesta de 70 g/d (10). Este fenómeno es secundario a una concentración inadecuada de bilis posprandial en el intestino delgado, lo que genera una malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles que usualmente ayudan en la absorción de estos elementos (3, 9). La esteatorrea puede acompañarse de pérdida de peso, así como de la presencia de acropaquia o dedos hipocráticos (2).

Este déficit de vitaminas liposolubles tiene un amplio rango de síntomas neurológicos como ceguera nocturna (deficiencia de vitamina A); hiporreflexia o ataxia, como síntomas secundarios a una mielopatía (déficit de vitamina E); coagulopatía (deficiencia de vitamina K), y la presencia de trastornos del sistema osteomuscular con osteomalacia, osteoporosis y fracturas (deficiencia de vitamina D y calcio) (3, 9, 10). Algunos estudios han sugerido que la hiperbilirrubinemia persistente >2-3 mg/dL se asocia con la deficiencia de vitaminas liposolubles (11-13).

Además, se ha documentado la asociación de la osteoporosis y la deficiencia de vitaminas liposolubles con la prolongación del tiempo de protrombina, dado que los factores 2, 7, 9 y 10 son dependientes de la vitamina K, la cual no puede ser absorbida durante los episodios de colestasis (14).

Asimismo, algunas enfermedades asociadas con la colestasis, como la colangitis biliar primaria, pueden continuar su progresión hasta presentar manifestaciones de hipertensión portal, dadas por ascitis, encefalopatía y hemorragia de las vías digestivas altas (10). Así, durante el examen físico es posible hallar xantomas (depósitos de colesterol en los tendones o prominencias óseas en los codos y las rodillas) o xantelasmas (depósitos de lípidos en los pliegues periorbitarios) (2, 11).

ALTERACIONES PARACLÍNICAS

El examen más sensible para la identificación de la colestasis es la medición de ácidos biliares séricos. Sin embargo, este estudio no está disponible con frecuencia. Por tanto, es necesario acudir a los marcadores bioquímicos de colestasis crónica, que son la ALP y la gamma-glutamil transferasa (2).

La fosfatasa puede elevarse por causas fisiológicas asociadas a un ascenso de dicha enzima. Esta elevación ocurre en

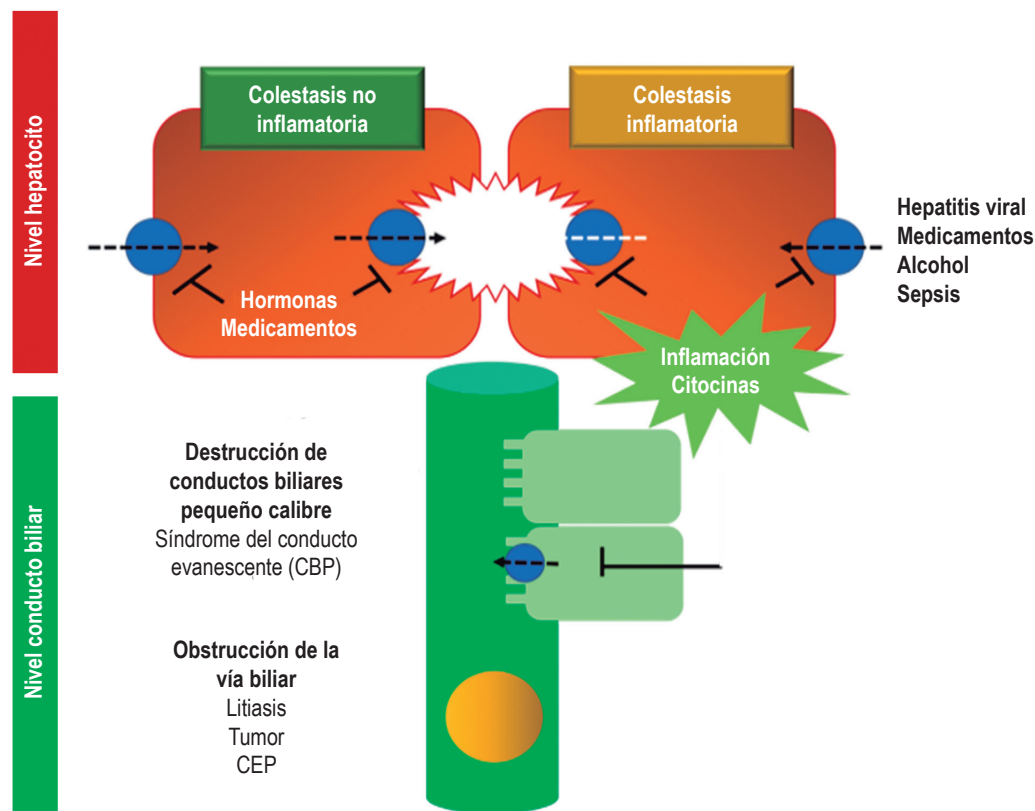


Figura 2. Mecanismos principales de la colestasis. CBP: colangitis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria. Tomada de la referencia 5.

los 3 primeros meses de vida y la pubertad, y se incrementa de forma gradual entre los 40 y 65 años, especialmente en mujeres y durante el embarazo (2, 10). Mientras tanto, los adolescentes hombres pueden alcanzar entre 2 y 5 veces el valor normal de los adultos, lo que se correlaciona con el crecimiento óseo (15).

Otras variaciones fisiológicas pueden encontrarse en los afroamericanos, que tienen entre un 10 y un 15 % más de niveles séricos de ALP, así como en los fumadores, que pueden alcanzar hasta un 10 % más, en comparación con las personas no fumadoras (10). De igual forma, las personas con un grupo sanguíneo O y B pueden presentar una elevación de la ALP, luego de una comida con alto contenido de grasa, a raíz del influjo intestinal de la misma enzima (2, 10, 11).

Las causas patológicas que generan un incremento de la ALP varían desde enfermedades óseas como fracturas, enfermedad de Paget, osteomalacia, deficiencia de vitamina D, falla cardíaca o renal, hipertiroidismo e hiperparatiroidismo, hasta neoplasias hematológicas como leucemia y linfoma, o de células renales (10).

Este fenómeno surge tanto por la presencia de isoformas específicas en el tejido, como las placentarias (*placental-*

like alkaline phosphatase, PLALP, o la isoenzima Regan), las intestinales (*Intestinal Alkaline Phosphatase*, IALP), las de hígado/hueso/renal (*Liver/Bone/Kidney*, ALP) y las células germinales de ALP (*Germ Cell Alkaline Phosphatase*, GCALP, o la isoenzima NAGAO), así como por su localización en la superficie celular, lo cual hidroliza los ésteres de monofosfato a pH alto, con la liberación de fosfato inorgánico (16-18).

Ante la presencia de una ALP elevada, se debe considerar si este incremento tiene una fuente intrahepática o extrahepática (principalmente en los huesos, el intestino, los leucocitos y la placenta). Por tanto, se requiere la toma de gamma-glutamyl transferasa o una medición de las isoenzimas de ALP que considere un origen óseo (2, 11). Esta actividad ósea cubija alrededor de la mitad de la ALP en los adultos, por lo que esta es la isoenzima más importante y útil para su estudio (18).

No obstante, la gamma-glutamyl transferasa presenta una baja especificidad para enfermedades colestásicas, dado que puede elevarse hasta en un 50 % de los pacientes alcohólicos sin evidencia de enfermedad hepática (19). Esto también puede ocurrir en otras etiologías entre las que se

incluyen enfermedades pancreáticas, infarto de miocardio (20), falla renal y enfisema (21), y en pacientes que consumen medicamentos como la fenitoína y los barbitúricos.

En consecuencia, este no es un examen que deba ser usado para la tamización de enfermedades hepáticas subyacentes, en ausencia de anormalidad en las otras pruebas hepáticas (15). La bilirrubina sérica, en su forma conjugada, puede estar elevada (o no) en presencia de una colestasis (2, 22, 23).

ETIOLOGÍA

Dentro de las múltiples causas de colestasis pueden identificarse alteraciones genéticas que aparecen en la infancia y trastornos autoinmunes, sistémicos o secundarios a medicamentos. Sin embargo, una forma de categorizar la etiología es dividirla en causas intrahepáticas y extrahepáticas (3).

Las causas intrahepáticas son ocasionadas, generalmente, por condiciones inflamatorias y destructivas que suelen denominarse como el síndrome del conducto evanescente (3, 5). La colangitis biliar primaria (CBP), anteriormente conocida como cirrosis biliar primaria, es una de las causas más frecuentes de colestasis de origen autoinmune y genera una colangitis granulomatosa linfocítica que involucra a los conductos biliares de pequeño calibre (3, 24, 25).

Por lo general, la CBP se presenta en mujeres (relación 9:1) entre los 40 y 60 años; se acompaña de anticuerpos antimitocondriales (*Anti-mitochondrial antibodies*, AMA) positivos (títulos >1:40) dirigidos contra la subunidad E2 de la piruvato deshidrogenasa (22). Su diagnóstico se realiza a partir de 2 de 3 criterios: la presencia de colestasis por elevación de la ALP, los AMA positivos y la evidencia histopatológica de colangitis no supurativa con destrucción de los conductos biliares interlobulares de mediano y pequeño calibre (26).

Entre tanto, la colangitis esclerosante primaria (CEP) es una entidad que predomina en los hombres 2:1 con respecto a las mujeres y tiene una edad media de aparición de, aproximadamente, 40 años. Esta afecta los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, lo que genera estrecheces, con posterior fibrosis y cirrosis (27, 28). El diagnóstico de esta enfermedad involucra una combinación de criterios por imágenes que pueden mostrar estenosis localizadas a lo largo de todo el árbol biliar, las cuales son identificables mediante una colangiografía por resonancia o una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Los cambios en el conducto biliar pueden observarse a partir de la biopsia hepática, en la que se evidencia una fibrosis concéntrica periductal o en «piel de cebolla» (27).

Asimismo, se pueden identificar anticuerpos antimúsculo liso (*anti-smooth muscle antibody*, ASMA), anticuerpos antinucleares (*AntiNuclear Antibodies*, ANA) y anti-

cuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (*Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies*, ANCA) hasta en un 50 % de los pacientes; sin embargo, estos no son específicos de dicha entidad (28).

Otras enfermedades con sustrato autoinmune, que pueden generar colestasis y que comparten la misma fisiopatología de la fibrosis periductal y la pérdida progresiva de los conductos biliares, son la colangiopatía por inmunoglobulina G4; el rechazo crónico ductopénico en trasplante hepático y la enfermedad de injerto contra huésped, la cual aparece en los primeros 100 días luego del trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

Incluso el linfoma (tanto Hodgkin como no Hodgkin) podría manifestarse hasta en un 10 % de los pacientes con ictericia y ductopenia progresiva (síndrome de conducto evanescente) y en un 40 % de aquellos con niveles elevados de ALP. Se acompaña de los síntomas clásicos B como fiebre y pérdida de peso, y presenta un espectro que abarca desde una lesión solitaria hasta el compromiso infiltrativo difuso, lo que responde tanto a la quimioterapia como a la radioterapia (3, 29).

El uso de medicamentos puede generar lesiones hepáticas (enfermedad hepática inducida por fármacos [*Drug Induced Liver Injury*, DILI]) y desembocar en una falla hepática fulminante (13 % de los pacientes en Estados Unidos). Estas lesiones se manifiestan con un patrón hepatocelular, y una elevación de transaminasas, o un patrón colestásico con elevación de la ALP >2 veces el límite superior de la normalidad (30).

Así, los cambios generados por los medicamentos pueden alcanzar desde una discreta inflamación del parénquima y ductopenia leve hasta una inflamación progresiva, fibrosis y la pérdida de los conductos biliares (31). Entre los principales fármacos identificados como desencadenantes de este fenómeno, se encuentran los antibióticos (amoxicilina/clavulanato, nitrofurantoína, isoniazida y ciprofloxacina, entre otros), agentes del sistema nervioso central (SNC) (valproato, fenitoína, metildopa, lamotrigina) y medicamentos usados en los trastornos endocrinos (propiltiouracilo, atorvastatina, troglitazona) y cardiovasculares (amiodarona) (32).

Por otra parte, el embarazo facilita la presencia de colestasis y genera dos patologías acompañadas de alteraciones en el perfil hepático. Una de ellas es la hiperémesis gravídica, que ocurre durante el primer trimestre del embarazo, y otra es la colestasis intrahepática del embarazo, que aparece en el segundo y el tercer trimestre de la gestación (33). Esta última se manifiesta con prurito, una elevación de los ácidos biliares séricos (niveles >40 mmol/L se asocian con una mayor tasa de complicaciones fetales) y la resolución espontánea de los síntomas entre las semanas 4 y 6 posteriores al parto (30, 34).

De igual forma, existe una particularidad en las mujeres que consumen anticonceptivos orales, dado que este síndrome se presenta en mujeres heterocigotas para la deficiencia de MDR3, el cual es un translocador en el canalículo de la membrana del hepatocito (35).

La nutrición parenteral total también se ha descrito como una causa de colestasis (26). En efecto, en los pacientes que reciben este tratamiento se han identificado modificaciones hemodinámicas dentro del acino y los colangiolos, desde la arteria hepática, en lugar de ser recibidos por la vena porta. Asimismo, los efectos del ayuno prolongado o el reposo digestivo generan modificaciones en la circulación enterohepática y cambios en la composición nutricional aportada, que no será exactamente igual a la nutrición enteral (36, 37).

La sepsis también se ha descrito como una causa de colestasis que involucra a los pacientes con infecciones bacterianas, tanto por gérmenes Gram positivos como Gram negativos, mediante la liberación de endotoxinas bacterianas, como los lipopolisacáridos, que reducen la recaptura de la bilis en los receptores de sodio-taurocolato y en los transportadores que liberan las sales biliares.

Dicho mecanismo está mediado por la presencia de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral, lo cual facilita la infiltración linfocítica en el epitelio ductal y reduce la secreción de bilis en los conductos biliares (38, 39). Este fenómeno puede manifestarse con hiperbilirrubinemia y alcanzar niveles >20 mg/L dentro de las primeras 48 h, así como también puede incrementarse por cargas aumentadas de bilirrubina (hemólisis trauma o hematoma) y por alteraciones hepáticas en el flujo biliar (coledocolitiasis o inflamación intraductal) (40).

Los trastornos sistémicos como la sarcoidosis, que inicialmente genera un compromiso granulomatoso pulmonar, y los nódulos pulmonares, que aparecen en personas entre los 20 y 40 años, se acompañan de dolor abdominal, náuseas, vómito, una elevación de la ALP y de la enzima convertidora de angiotensina (39).

Otras causas del compromiso sistémico con colestasis son las infecciones por virus, como el Epstein-Barr y el citomegalovirus. Por la naturaleza de su ADN, estos virus comprometen el hígado y, en el caso del citomegalovirus, su presencia es capaz de generar una colangiopatía por VIH en pacientes con infección por retrovirus. Esta constituye una causa inusual de colangitis esclerosante (3, 39).

De forma simultánea, las enfermedades de depósito de inmunoglobulinas, como la amiloidosis primaria (por neoplasias de células plasmáticas como la macroglobulinemia o el mieloma múltiple) y secundaria (por enfermedades inflamatorias sistémicas como la artritis reumatoide, la tuberculosis y la osteomielitis) también se han considerado como

causantes de colestasis -la cual es inicialmente identificada por un aumento de la ALP- y de hepatomegalia (29, 39).

Los trastornos genéticos que involucran defectos en el transporte hepatocelular de la bilis han sido descritos como causantes de colestasis. Entre estos trastornos se incluye la colestasis intrahepática progresiva familiar (*Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis*, PFIC), la cual hace parte de los trastornos autosómicos recesivos de aparición desde el período neonatal. Dicha alteración se presenta con colestasis de aparición en el primer mes de vida, junto con una ALP elevada y una gamma-glutamil transferasa normal, tanto en la PFIC 1 como en la PFIC 2.

Esta última causa una falla hepática con progresión a cirrosis hepatocarcinoma y colangiocarcinoma, mientras que la PFIC 3 tiene una presentación más tardía en la infancia, acompañada de una gamma-glutamil elevada (30, 41).

Entre tanto, la colestasis intrahepática benigna recurrente se caracteriza por episodios repetidos de prurito e ictericia, que duran semanas o meses, y están acompañados de una ALP elevada, posterior al inicio de estos episodios de prurito con un pronóstico benigno (42). Por su parte, el síndrome de Alagille es un trastorno autosómico dominante, con compromiso multisistémico (hígado, corazón, sistema óseo y ojos), que involucra una mutación en el gen JAG1 y se manifiesta con ictericia, hiperbilirrubinemia y una ALP elevada.

Otra entidad menos frecuente es la fibrosis quística secundaria a la mutación del gen que involucra a los canales transmembrana conductores de cloro (CFTR), los cuales modifican el transporte aniónico, así como la depuración del moco, y presentan un compromiso respiratorio con bronquiectasias y en el hígado, con cirrosis (43).

Además de la fibrosis quística, el síndrome de Dubin-Johnson se manifiesta mediante la ictericia y la hiperbilirrubinemia predominantemente directa, y con cambios en la coloración del hígado, la cual se torna de un aspecto negro, por causa de una deficiente expresión del transportador MRP2 que altera la excreción de la bilis (10, 44).

DIAGNÓSTICO

El abordaje de la colestasis parte de la historia clínica y del examen físico, con los cuales se indican los antecedentes médicos y se establece si existen precedentes familiares de colestasis (lo que sugiere una colestasis intrahepática familiar) (42), antecedentes quirúrgicos de colecistectomía (probable coledocolitiasis) e incluso se indaga sobre las terapias farmacológicas usadas y el consumo de remedios herbales y de alcohol, que podrían ser causas de esta afección (3, 9, 10).

Durante el examen físico, la presencia de ictericia indolora, con o sin masa palpable en el hipocondrio derecho, puede sugerir una obstrucción maligna, mientras que la coledocolitiasis puede presentarse con ictericia y dolor

abdominal. También se puede manifestar con colangitis (fiebre, ictericia, dolor en el hipocondrio derecho), por causa de una obstrucción parcial o total de la vía biliar. Entre tanto, la colestasis intrahepática puede aparecer junto con prurito y fatiga.

Así, el primer paso para estudiar la colestasis es la medición de la ALP, la cual no es específica del hígado, sino que puede encontrarse en los huesos, el riñón, la placenta y en los glóbulos blancos. En caso de hallarse una elevación de la ALP sin un aumento de transaminasas o hiperbilirrubinemia, y sin evidencias imagenológicas que sugieran la existencia de un componente obstructivo, sería útil la medición de la isoenzima ósea por electroforesis o 5'-nucleotidasa y gamma-glutamyl transferasa. También puede resultar oportuno considerar las elevaciones mismas de la ALP en el transcurso de la vida y la variación según el género, dado que esta es más elevada en las mujeres (33, 34).

Del mismo modo, se pueden complementar los estudios a partir de la toma de serologías virales, a fin de excluir el diagnóstico de hepatitis de etiología infecciosa. Las etiologías autoinmunes deben descartarse por medio de la medición de los ANA, los ASMA, los AMA, los ANCA de fracción perinuclear y los niveles de inmunoglobulina G y M (45).

De forma simultánea, las imágenes diagnósticas permiten orientar la colestasis de origen intrahepático o extrahepático. La ultrasonografía abdominal es fundamental para excluir la presencia de una obstrucción biliar extrahepática (10). Sin embargo, su uso tiene dificultades técnicas en personas obesas, dado que omite hasta el 60 % de los cálculos en el colédoco de este tipo de pacientes (46).

Otros estudios complementarios en la vía biliar son la tomografía de abdomen -aunque esta no delinea de forma adecuada la vía biliar- (47), la colangioresonancia magnética, la ultrasonografía endoscópica o ecoendoscopia y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Estas

herramientas son fundamentales para la identificación de las lesiones causantes de la obstrucción extrahepática.

Las dos primeras pruebas permiten una caracterización de la vía biliar intrahepática, mientras que la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica contribuye a la instrumentación de la vía biliar, a la extracción de los cálculos en ella y a la toma de biopsias ante la sospecha de lesiones neoplásicas de los conductos. Asimismo, ayudan a la dilatación de la estenosis de la vía biliar y a la instalación de endoprótesis para permeabilizar el colédoco, en casos de estrechez clínicamente manifiesta (10) (**Figura 3**).

TRATAMIENTO

La CBP y la CEP son los prototipos de las enfermedades crónicas colestásicas y, por tanto, se consideran los trastornos modelo para discutir el manejo médico de la colestasis (48). Las estrategias de tratamiento buscan limitar la acumulación de ácidos biliares y reducir la reserva de estos, y apuntan a la hepatoprotección a partir de inducir coleresis o la excreción biliar de dichos ácidos, lo cual limita el daño del colangiocito y modula la inflamación generada por los ácidos biliares (49).

Así pues, el manejo de las enfermedades colestásicas (principalmente la CBP y la CEP) se sustenta en el uso de ácido ursodesoxicólico, el cual estimula el flujo biliar y de bicarbonato en los hepatocitos y en los colangiocitos. Además, brinda un efecto antiapoptótico y antiinflamatorio (50) para identificar los criterios de respuesta, luego del inicio de dicho tratamiento en la CBP (51) (**Tabla 1**).

Sin embargo, en la CEP no existe suficiente evidencia que demuestre un beneficio para la supervivencia de los pacientes, pese a una mejoría en el perfil hepático (23). Otros agentes que aún se encuentran en uso son los agonistas de los receptores farnesoide X (*Farnesoid X Receptor*,

Tabla 1. Criterios de respuesta luego del tratamiento de la CBP.

	Definición	Tiempo de seguimiento	Desenlace clínico	% de no respuesta
Barcelona	Descenso >40 % de la ALP o normalización.	12 meses	Supervivencia libre de trasplante.	39
Paris 1	Descenso de ALP ≤ 3 , límite superior normalidad y AST ≤ 2 , límite superior en normalidad y bilirrubina normal.	12 meses	Supervivencia libre de trasplante.	39
Paris 2	Descenso de ALP y AST $\leq 1,5$, límite superior en normalidad y bilirrubina normal.	12 meses	Supervivencia libre de trasplante y de complicaciones, progresión a cirrosis.	52
Róterdam	Bilirrubina normal o albúmina.	12 meses	Supervivencia libre de trasplante.	24
Toronto	ALP $\leq 1,67$, límite superior en normalidad.	24 meses	Progresión histológica.	43

ALP: fosfatasa alcalina (*Alkaline Phosphatase*); AST: aspartato aminotransferasa (*Aspartate Aminotransferase*). Modificada de la referencia 51.

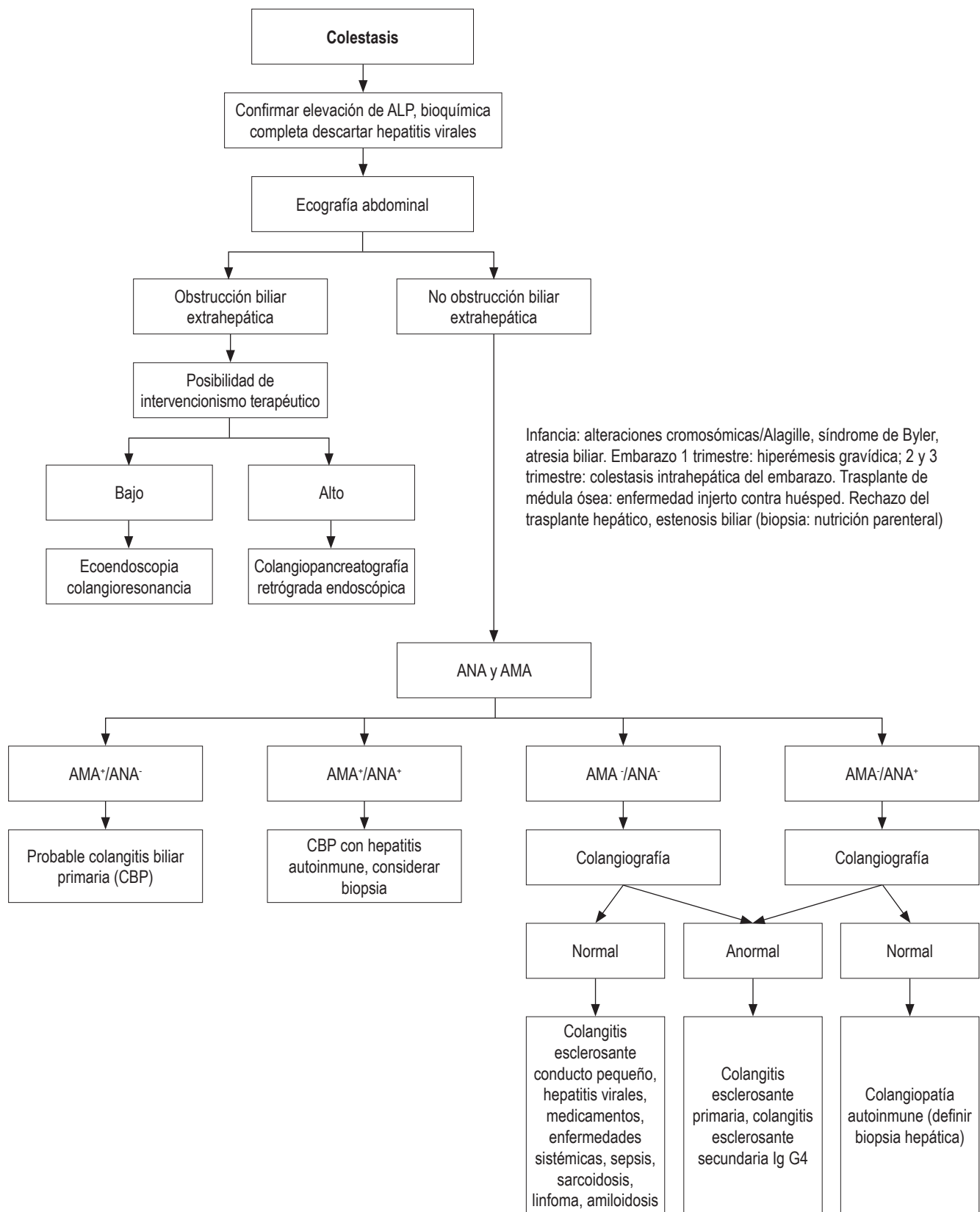


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de colestasis. ALP: fosfatasa alcalina (Alkaline Phosphatase); ANA: anticuerpos antinucleares (AntiNuclear Antibodies); AMA: anticuerpos antimitocondriales (Anti-mitochondrial antibodies); Ig G4: inmunoglobulina G4. Modificada de la referencia 3.

FXR) -como el ácido obeticolico-, el receptor retinoide X (*Receptor X Retinoide*, RXR), el receptor pregnano X (*Pregnane X Receptor*, PXR), el receptor de glucocorticoide (GR) y el receptor a del proliferador activado de peroxisomas (*Perosyomel Proliferator Activated Receptors*, PPAR α).

En estos receptores actúan los fibratos como el fenofibrato y el bezafibrato, los cuales son modificadores transcripcionales de la formación de bilis (52) y previenen la acumulación de ácidos biliares, lo que reduce la importación y el aumento de la exportación de estas moléculas en los hepatocitos (49).

En caso de que se presenten pacientes sin respuesta al uso de medidas farmacológicas, se debe considerar el trasplante hepático, el cual alcanza supervivencias a 1 y 5 años del 83 y el 78 %, respectivamente. No obstante, existe la posibilidad de que haya recurrencia de la enfermedad, la cual puede alcanzar hasta un 8 % luego de 5 años del trasplante, y un 22 % a los 10 años de haber realizado el procedimiento (24).

CONCLUSIONES

La colestasis es un síndrome que compromete la síntesis, la secreción y el flujo de la bilis y puede derivar en riesgo de cirrosis e hipertensión portal. Es importante su diagnóstico temprano y la identificación de manifestaciones sutiles como el prurito y los cambios en los niveles de ALP, para lo cual es necesario tener claridad del origen hepático y excluir otras fuentes, dada su presencia en otros tejidos.

Así pues, el tratamiento busca disminuir la inflamación generada por los ácidos biliares y modificar la reserva de estos, bien sea por su excreción o por el bloqueo de la circulación enterohepática. En consecuencia, es fundamental excluir las complicaciones causadas por esta alteración como la presencia de osteoporosis y la deficiencia de vitaminas, y tratarlas oportunamente.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Fuente de financiación

Ninguna.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

REFERENCIAS

1. McIntyre N. Cholestasis. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzeto M, Rodés J. Oxford Textbook of

- Clinical Hepatology. Oxford: Oxford Medical Publications, 2ª edición; 1999. p. 1574-9.
2. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(7):776-82. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.05.008>
3. Pérez Fernández T, López Serrano P, Tomás E, Gutiérrez ML, Lledó JL, Cacho G, et al. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. Rev Esp Enferm Dig. 2004;96(1):60-73. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082004000100008>
4. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med. 1998;339(17):1217-27. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810223391707>
5. Zollner G, Trauner M. Mechanisms of cholestasis. Clin Liver Dis. 2008;12(1):1-26, vii. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.11.010>
6. Elferink RO. Cholestasis. Gut. 2003;52 Suppl 2(Suppl 2):ii42-ii48. https://doi.org/10.1136/gut.52.suppl_2.ii42
7. Meier PJ. Molecular mechanisms of hepatic bile salt transport from sinusoidal blood into bile. Am J Physiol. 1995;269(6 Pt 1):G801-12. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1995.269.6.G801>
8. Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. Cell Mol Life Sci. 2008;65(16):2461-83. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7568-6>
9. Maillette de Buy Wenniger L, Beuers U. Bile salts and cholestasis. Dig Liver Dis. 2010;42(6):409-18. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.03.015>
10. Siddique A, Kowdley KV. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase. Clin Liver Dis. 2012;16(2):199-229. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.012>
11. Assis DN. Chronic Complications of Cholestasis: Evaluation and Management. Clin Liver Dis. 2018;22(3):533-544. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.014>
12. Shen YM, Wu JF, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Liu YW, et al. Oral absorbable fat-soluble vitamin formulation in pediatric patients with cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(5):587-91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9732>
13. Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, Harber B, Karpen SJ, Raghunathan T, et al. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. Pediatrics. 2012;130(3):e607-e614. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9732>
14. Craddock AL, Love MW, Daniel RW, et al. Expression and transport properties of the human ileal and renal sodium-dependent bile acid transporter. Am J Physiol. 1998;274(1):157-69. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.274.1.G157>
15. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):18-35. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.517>
16. Schiele F, Henny J, Hitz J, Petitclerc C, Gueguen R, Siest G. Total bone and liver alkaline phosphatases in plasma: biological variations and reference limits. Clin Chem. 1983;29(4):634-41. <https://doi.org/10.1093/clinchem/29.4.634>

17. Stigbrand T. Present status and future trends of human alkaline phosphatases. *Prog Clin Biol Res.* 1984;166:3-14.
18. Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline phosphatase: an overview. *Indian J Clin Biochem.* 2014;29(3):269-278. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0408-y>
19. Moussavian SN, Becker RC, Piepmeyer JL, Mezey E, Bozian RC. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism. Influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig Dis Sci.* 1985;30(3):211-4. <https://doi.org/10.1007/BF01347885>
20. Lee DH, Silventoinen K, Hu G, Jacobs DR, Jousilahti P, Sundvall J, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J.* 2006;27(18):2170-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl086>
21. Kim HW, Lee SH, Lee DH. Relationship of serum gamma-glutamyltransferase levels with pulmonary function and chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2014;192(5):719-27. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9616-3>
22. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145-172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-67. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>
24. Patel A, Seetharam A. Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6(4):311-318. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2016.10.001>
25. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50(1):291-308. <https://doi.org/10.1002/hep.22906>
26. Jansen PL, Ghallab A, Vartak N, Reif R, Schaap FG, Hampe J, et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology.* 2017;65(2):722-738. <https://doi.org/10.1002/hep.28965>
27. Williamson KD, Chapman RW. New Therapeutic Strategies for Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis.* 2016;36(1):5-14. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1571274>
28. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):646-59. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.112>
29. Smit WL, Culver EL, Chapman RW. New Thoughts on Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):47-65. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.004>
30. Nguyen KD, Sundaram V, Ayoub WS. Atypical causes of cholestasis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9418-26. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9418>
31. Bhamidimarri KR, Schiff E. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2013;17(4):519-31, vii. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.015>
32. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology.* 2011;53(4):1377-1387. <https://doi.org/10.1002/hep.24229>
33. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):177-89. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.010>
34. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000;33(6):1012-21. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80139-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80139-7)
35. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology.* 2001;120(6):1448-58. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.23984>
36. Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leogrande G, Guglielmi A, et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis.* 2008;12(1):97-110, viii. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.11.004>
37. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(1):70-85. <https://doi.org/10.1177/0148607113496280>
38. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(10):574-85. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0602>
39. Deleemos AS, Friedman LS. Systemic causes of cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2013;17(2):301-17. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.11.001>
40. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver - guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):55-66. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.168>
41. Davit-Spraul A, Gonz  les E, Baussan C, Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liver Dis.* 2010;30(2):134-46. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253223>
42. Luketic VA, Shiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004;8(1):133-49, vii. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(03\)00133-8](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(03)00133-8)
43. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
44. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res.* 2016;79(3):378-86. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.247>
45. Marzorati S, Invernizzi P, Lleo A. Making Sense of Autoantibodies in Cholestatic Liver Diseases. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):33-46. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.003>

46. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med.* 1994;154(22):2573-81. <https://doi.org/10.1001/archinte.1994.00420220069008>
47. Balci NC, Befeler AS, Leiva P, Pilgram TK, Havlioglu N. Imaging of liver disease: comparison between quadruple-phase multidetector computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(10):1520-7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05434.x>
48. Samant H, Manatsathit W, Dies D, Shokouh-Amiri H, Zibari G, Boktor M, et al. Cholestatic liver diseases: An era of emerging therapies. *World J Clin Cases.* 2019;7(13):1571–1581. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i13.1571>
49. Arab JP, Cabrera D, Arrese M. Bile Acids in Cholestasis and its Treatment. *Ann Hepatol.* 2017;16(Suppl. 1:s3-105.):s53-s57. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5497>
50. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S25-37. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.023>
51. Chazouillères O. Novel Aspects in the Management of Cholestatic Liver Diseases. *Dig Dis.* 2016;34(4):340-6. <https://doi.org/10.1159/000444544>
52. Czul F, Levy C. Novel Therapies on Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):113-30. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.006>

Colitis eosinofílica, un diagnóstico poco sospechado

Eosinophilic colitis: a seldom suspected diagnosis

Robin Germán Prieto O., MD,^{1*} Jhon Edison Prieto O., MD.²

¹ Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas
CEHYD S.A.S. Bogotá, Colombia.

² Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas
CEHYD S.A.S. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Robin Germán Prieto O.,
rgprietoo@hotmail.com

Fecha recibido: 17/03/19
Fecha aceptado: 17/09/19

Resumen

La enfermedad gastrointestinal eosinofílica (EGIE) agrupa diversas patologías que pueden comprometer el tracto gastrointestinal. La más conocida de ellas es la esofagitis eosinofílica, mientras que la menos distinguida es la colitis eosinofílica (CE), que fue informada por primera vez en la literatura de 1959.

La CE se caracteriza por la existencia de trastornos funcionales digestivos y la diarrea se constituye en el más importante de estos. Aunque no existen unos criterios diagnósticos claros, se considera que los pacientes deben presentar hemogramas con eosinofilia y hallazgos histológicos de infiltración eosinofílica, los cuales son determinados por el estudio histológico de las biopsias tomadas mediante la colonoscopia.

Así pues, la CE afecta especialmente a neonatos y adultos jóvenes, y se ha relacionado con causas genéticas y alérgicas. El tratamiento inicial consiste en la suspensión de los alérgenos. Dentro del arsenal farmacológico, se emplea la prednisolona, así como medicamentos entre los que se incluyen la budesonida y los inmunomoduladores en los casos refractarios, con lo cual se logra una adecuada respuesta. Presentamos una actualización de este tema.

Palabras clave

Colitis, eosinofílica, diarrea, colonoscopia, biopsias.

Abstract

Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) are a group of disorders that compromise the gastrointestinal tract. The best known is eosinophilic esophagitis while eosinophilic colitis which was first reported in the literature in 1959 is less well-known. Eosinophilic colitis is characterized by functional digestive disorders, most importantly diarrhea. Although there are no clear diagnostic criteria, blood should be tested for eosinophils and biopsies taken by colonoscopies should be studied for histological findings of eosinophilic infiltration.

Eosinophilic colitis especially affects neonates and young adults and has been linked to genetic and allergic causes. Initial treatment consists of the suspension of allergens. Prednisolone is used to treat the disorder, and medications such as budesonide and immunomodulators can be used in refractory cases to achieve adequate response. We present an update.

Keywords

Colitis, eosinophilic, diarrhea, colonoscopy, biopsies.

INTRODUCCIÓN

El primer estudio de la enfermedad gastrointestinal eosinofílica (EGIE) fue publicado en Alemania por Kaijser en 1937 (1). Posterior a ello, en 1959, emergió la primera publicación sobre esta patología en la literatura inglesa. Dicho trabajo hizo referencia a un caso de colitis eosinofílica (EC) (2).

De acuerdo con su etiología, la EGIE se clasifica en primaria y secundaria, según la patogenia. También se categoriza entre aquella que está mediada por la inmunoglobulina E (IgE) y la que no está mediada por la IgE. Así también, puede dividirse en esofagitis eosinofílica (EE), gastroenteritis eosinofílica (GE) y colitis eosinofílica (CE), a partir del segmento que se halla comprometido (3).

La EGIE y la CE son enfermedades raras y sobre las cuales existe poco conocimiento. Por tanto, no se han establecido criterios histológicos claros, razón por la cual el diagnóstico y la incidencia son difíciles de determinar. En general, los pacientes presentan tres características: hemogramas con un 5-35 % de eosinofilia (hasta en el 23 % de los casos, el hemograma puede ser normal), infiltración eosinofílica del tracto gastrointestinal (TGI) y anomalías funcionales (4-6).

De acuerdo con un registro mundial publicado en 2002, la EGIE afecta principalmente a la población pediátrica, aunque se ha reportado su ocurrencia en individuos de hasta 68 años (7). La EE es la variedad más ampliamente estudiada, con investigaciones recientes que revelan una incidencia en crecimiento (8,9) y una prevalencia de 22,7 por cada 100 000 personas en estudios poblacionales de Norteamérica, Europa y Australia (9). En el caso de Estados Unidos, por ejemplo, se ha reportado una prevalencia de 25,9 por cada 100 000 habitantes (10).

Entre tanto, la CE es la afección menos frecuente de la EGIE y parece tener una distribución bimodal que afecta a los neonatos, con una prevalencia relativamente alta, y a un grupo separado de adultos jóvenes, con una prevalencia menor (11). En efecto, una revisión reciente describió la CE como excepcionalmente rara (12), aunque se estima que esta enfermedad puede llegar a ser más común de lo que se supone (13).

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

En una revisión de 5 años, se determinó que la prevalencia de la CE en Estados Unidos es de 2,1 por cada 100 000 personas y que esta enfermedad es más común en adultos que en niños (14). Asimismo, se estableció que la CE presenta una distribución bimodal: por un lado se da en lactantes y en niños pequeños, y por otro, en adultos entre 30 y 50 años.

La etiología de la CE es poco clara; sin embargo, se han determinado componentes genéticos y alérgicos importantes.

En efecto, se estima que cerca del 16 % de los pacientes tienen antecedentes familiares de enfermedades similares, mientras que el 80 % refieren una historia de atopias y hasta el 62 % presentan intolerancia a algún tipo de alimentos (12, 15).

El hallazgo histológico de acúmulos de mastocitos y de la pérdida del patrón granular en el tejido colónico de los niños sugiere un papel predominante de la IgE. En los adultos, la inusual anafilaxia a algún tipo de alimentos indica la existencia de un mecanismo asociado a los linfocitos CD4⁺Th2 (16).

DIAGNÓSTICO

Los síntomas que presenta el paciente con CE dependen de la capa colónica comprometida. Cuando la mucosa está infiltrada por eosinófilos, los pacientes muestran dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea y desnutrición. Entre tanto, si existe un compromiso transmural, cursan con trastornos de la motilidad y obstrucción intestinal, y si la capa serosa se encuentra comprometida, se puede presentar una ascitis eosinofílica (17, 18).

No existe consenso mundial respecto a los criterios diagnósticos de la CE. No obstante, se considera que para establecer dicho diagnóstico el paciente debe presentar síntomas gastrointestinales, eosinofilia en el hemograma y el hallazgo histológico de infiltración eosinofílica (**Figura 1**) en uno o varios segmentos del colon. Algunos autores mencionan como criterio diagnóstico la exclusión de otras causas de CE (15, 18).

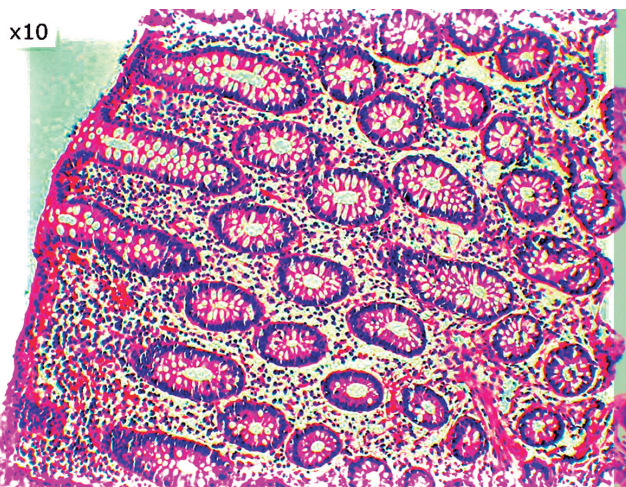


Figura 1. Infiltración eosinofílica de la lámina propia. Imagen por cortesía del Dr. Jorge Monroy, jefe de Patología del Hospital Central de la Policía.

Endoscópicamente, hasta el 50 % de los pacientes pueden tener una colonoscopia informada como normal. Los cambios macroscópicos, que por lo general son inespecífi-

cos, se observan en particular en el colon ascendente y el recto (19).

De otro lado, histológicamente se encuentran grupos de eosinófilos que infiltran la lámina propia con una extensión a la submucosa, a través de la muscular propia (**Figuras 2A y 2B**), y con un gradiente eosinofílico de proximal a distal. La mayor concentración de eosinófilos (hasta 35 por campo de alto poder) se halla habitualmente en el ciego (20). Una proporción mayoritaria de los autores aceptan como diagnóstica la presencia de 20 o más eosinófilos por campo de alto poder (20).

Entre los principales diagnósticos diferenciales se hallan la infiltración eosinofílica del colon por colitis parasitaria, GE, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis medicamentosa (fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE], rifampicina, carbamazepina, tacrolimus) y otras condiciones (15, 18, 19).

Por otra parte, algunas causas inusuales de CE incluyen leucemia, linfoma, vasculitis como el síndrome de Churg-Strauss y la poliarteritis nodosa (12, 21). Además, se han informado casos en los cuales la CE evoluciona a colitis ulcerativa luego de varios meses (21) y otros relacionados con esclerodermia y con su aparición después de un trasplante hepático en niños (22).

TRATAMIENTO

En los niños, la CE generalmente tiene un curso benigno y los síntomas se resuelven pocos días después de la suspensión de los alérgenos; uno de ellos puede ser la leche de vaca. En ese escenario, se debe continuar la lactancia materna, pero se requiere suspender el consumo de leche

de vaca por parte de la madre (11). En los adultos, antes del inicio del tratamiento con esteroideos, es necesario descartar la infección parasitaria a partir de estudios serológicos y de materia fecal (12, 19).

El uso de prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/d, durante 8 semanas, y su posterior disminución han mostrado una efectividad del 80-100 % tanto en niños como en adultos, según algunos estudios no aleatorizados (12, 18).

Los inmunomoduladores (azatioprina y 6-mercaptopurina) y la budesonida han demostrado su utilidad en casos refractarios, severos o dependientes de esteroideos (17, 23). Entre tanto, el uso de los antagonistas de leucotrienos del cromoglicato de sodio ha dado evidencias de relativa efectividad en la GE, pero su papel en la CE aún no ha sido evaluado.

Algunos autores han reportado el uso de ketotifeno, omalizumab (anticuerpo monoclonal contra IgE), mepolizumab (anticuerpo monoclonal contra la interleucina-5), infliximab e inhibidores de la bomba de protones (IBP), pero estos medicamentos cuentan con una menor evidencia de efectividad (19, 20, 24).

La CE en los adultos es considerada un trastorno crónico con períodos de actividad y de remisión. En efecto, los seguimientos a largo plazo han mostrado que hasta el 30 % de los pacientes tienen remisiones espontáneas, el 60 % de ellos responden a esteroideos o dieta y hasta un 10 % presentan una enfermedad refractaria (12, 18).

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la CE debe considerarse como parte del estudio de los pacientes con diarrea crónica, en quienes es necesario realizar una colonoscopia con la toma de biopsias

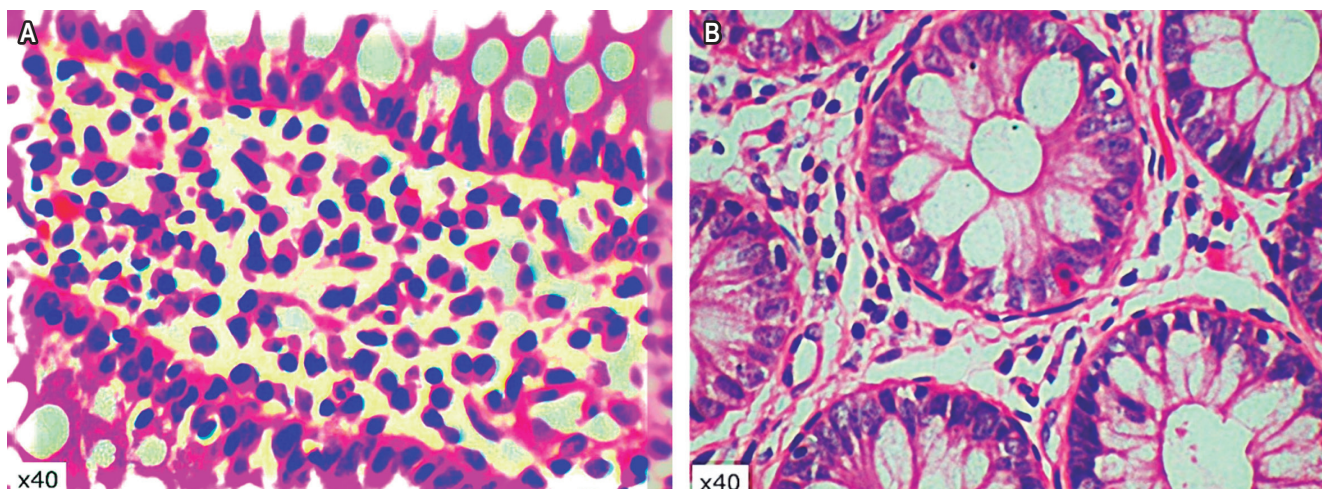


Figura 2. A. En lámina propia se observa un denso infiltrado inflamatorio mononuclear, con una abundante presencia de eosinófilos. B. Epitelio permeado por eosinófilos. Imágenes por cortesía del Dr. Jorge Monroy, jefe de Patología del Hospital Central de la Policía.

escalonadas. Si bien no existe un consenso con respecto a los criterios diagnósticos, se debe sospechar la existencia de CE en personas con síntomas gastrointestinales que, además, presenten eosinofilia en el hemograma y hallazgos histológicos que corroboren el diagnóstico.

Aunque se estima que la CE es una patología de baja prevalencia, es posible que se trate de una enfermedad sin registros suficientes o poco sospechada. En consecuencia, se considera de gran importancia la realización de estudios que evalúen el adecuado diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes.

Conflicto de intereses

El presente artículo no representa ningún conflicto de intereses por parte de los autores.

Fuente de financiación

Ninguna.

Agradecimientos

Muy especialmente al Dr. Jorge Monroy, jefe de Patología del Hospital Central de la Policía, por las fotografías histológicas.

REFERENCIAS

- Kaiser R. Zur Kenntnis der allergischen affektionen des verdauungskanaals vom standput des chirurgen aus. *Archiv fur Klinische Chirurgie*. 1937;188:36–64.
- Dunstone GH. A case of eosinophilic colitis. *Br J Surg*. 1959;46(199):474-6. <https://doi.org/10.1002/bjs.18004619913>
- Rodríguez R, Bohórquez MA, González I, Torregroza G. Desórdenes eosinofílicos gastrointestinales (DEGI): presentación de dos casos. *Rev Col Gastroenterol*. 2007;22(2):138-148.
- Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut*. 1990;31(1):54-8. <https://doi.org/10.1136/gut.31.1.54>
- Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut*. 2009;58(5):721-32. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.165894>
- Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(24):2975–2979. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2975>
- Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr*. 2002;141(4):576-81. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.127663>
- Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1066-78. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.003>
- Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):3-15. <https://doi.org/10.1111/apt.13441>
- Mansoor E, Cooper GS. The 2010-2015 Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the USA: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci*. 2016;61(10):2928-2934. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4204-4>
- Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):11-28. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.047>
- Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(5):301-9. <https://doi.org/10.1177/1756283X10392443>
- Shaikh TP, Ansari S, Deolekar S, Mandhane N, Karandikar S. Eosinophilic colitis in 36 years old female: a case presentation with review of literature. 2015;1(3):172-176. <https://doi.org/10.18203/issn.2454-2156.IntJSciRep20150354>
- Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis in a Population-Based Study, From 2012 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1733-1741. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.050>
- Coste P, Campos C, Sauma J. Colitis eosinofílica: presentación endoscópica inusual. *Endoscopia*. 2016;28(4):166-169. <https://doi.org/10.1016/j.endomx.2016.08.001>
- Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):317-27. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.02.013>
- Dionísio de Sousa IJ, Bonito N, Pais A, Gervásio H. Eosinophilic colitis. *BMJ Case Rep*. 2016;2016. pii: bcr2016214496. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214496>
- Alhmodud T, Hanson JA, Parasher G. Eosinophilic Gastroenteritis: An Underdiagnosed Condition. *Dig Dis Sci*. 2016;61(9):2585-92. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4203-5>
- Gaertner WB, Macdonald JE, Kwaan MR, Shepela C, Madoff R, Jessurun J, et al. Eosinophilic colitis: university of Minnesota experience and literature review. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:857508. <https://doi.org/10.1155/2011/857508>
- Hua S, Cook D, Walker MM, Talley NJ. Pharmacological treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(9):1195-209. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1190268>
- Mamachen A, Al-Hanayneh M, Bilal M, Merwat S, Hashmi A. Eosinophilic Colitis-“Not as rare”. *Dig Liver Dis*. 2017;49(7):826-828. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.04.014>

22. Lee JH, Park HY, Choe YH, Lee SK, Lee SI. The development of eosinophilic colitis after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2007;11(5):518-23. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00693.x>
23. Kefeli A, Yeniova AÖ, Başığit S, Güneş N. Eosinophilic colitis presenting with lower gastrointestinal bleeding: An uncommon entity with a rare presentation. *Turk J Gastroenterol*. 2015;26(5):440-1. <https://doi.org/10.5152/tjg.2015.0180>
24. Uppal V, Kreiger P, Kutsch E. Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):175-88. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8489-4>

Alergia a la proteína de la leche de vaca: enfoque diagnóstico y terapéutico

Diagnostic and therapeutic approach to cow's milk protein allergy

Ángela Mayerly Cubides-Munévar, MD,¹ Alfredo Sadot Linero-Terán, MD,² Mario Andrés Saldarriaga-Vélez, MD,³ Erika Julieth Umaña-Bautista, MD,⁴ Eder Antonio Villamarín Betancourt, MD.^{5*}

¹ Médico; magíster en Epidemiología; docente en la Fundación Universitaria San Martín y en la Universidad del Valle. Cali, Colombia.

² Pediatra; docente en la Fundación Universitaria San Martín, en la Universidad Santiago de Cali y en la Universidad Icesi. Cali, Colombia.

³ Médico; residente de especialidad en Medicina Familiar, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

⁴ Médico cirujano, residente de especialidad en Medicina Familiar, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

⁵ Pediatra, Hospital Mario Correa Rengifo; docente en la Universidad del Valle, la Universidad Santiago de Cali, la Fundación Universitaria San Martín, la Universidad Icesi. Investigador Junior, Colciencias. Cali, Colombia.

*Correspondencia: Eder Antonio Villamarín Betancourt, edervillamarin@gmail.com

Fecha recibido: 19/03/19

Fecha aceptado: 06/08/19

Resumen

La prevalencia de la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) en el ámbito mundial es, aproximadamente, de 1,9 a 4,9 %. En Colombia, esta cifra se desconoce. En un alto porcentaje de los casos, no existe la sospecha por parte del personal de salud, y, por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento se retrasan. Esto acarrea un aumento en el tiempo y en los recursos que emplean los profesionales de la salud y los padres en procura de establecer la etiología del padecimiento de los niños que presentan esta enfermedad. Dentro de este contexto, la historia clínica es fundamental en la sospecha de la APLV, y es especialmente relevante la evaluación de antecedentes, en los cuales se destacan la presencia de la exposición temprana a la proteína, así como la atopia en familiares en primer grado de consanguinidad. La presentación de la APLV puede manifestarse con reacciones inmediatas a nivel digestivo (vómitos, diarrea aguda), cutáneo (urticaria, dermatitis, angioedema) y, con menos frecuencia, a partir de signos respiratorios y sistémicos. Sin embargo, la amplia variedad de manifestaciones clínicas y signos puede ser un reto para el profesional que no se encuentre sensibilizado con la patología, e incluso soslayar este diagnóstico retrasa la suspensión de la proteína de la leche de vaca de la dieta y demora el acceso a un tratamiento eficaz. El tratamiento ideal reconocido es la dieta de exclusión, la cual requiere un estricto cumplimiento. En los niños alimentados con lactancia materna exclusiva, será necesaria la dieta restrictiva de leche y sus derivados en la madre. En quienes no reciben lactancia, se deberá tratar mediante fórmulas de proteínas lácteas extensamente hidrolizadas (FEH) o a base de aminoácidos (FAA). Así bien, el pronóstico es favorable y la mayoría de niños tolerarán las proteínas de la leche de vaca a los 2 años, mientras que en pacientes con polisensibilización el proceso puede prolongarse. En el caso de no alcanzar la tolerancia, la inmunoterapia oral es una opción disponible.

Palabras clave

Alergia a la proteína de la leche de vaca, práctica clínica, guías, diagnóstico, tratamiento, prevención.

Abstract

The worldwide prevalence of cow's milk protein allergy (CMPA) is approximately 1.9% to 4.9%. Its prevalence in Colombia is unknown. A high percentage of cases are unsuspected by medical personnel resulting in delayed diagnosis and treatment which increase the time and resources used to establish the etiology of this condition in children. The clinical history is fundamental for diagnosis of CMPA, especially the background evaluation. Of special importance are early exposure to the protein and atopy in first degree relatives. CMPA's initial presentation may be digestive, cutaneous or respiratory. Digestive symptoms can include vomiting and acute diarrhea, and cutaneous symptoms include hives, dermatitis and angioedema. Respiratory and systemic manifestations occur less frequently. The wide variety of clinical manifestations and signs can challenge health care professionals who are not alert to this pathology to the point that the diagnosis is not even considered even though delaying the suspension of cow's milk protein from the diet delays access to an effective treatment. The well-recognized ideal treatment is an exclusion diet which requires strict compliance. For children who are exclusively breastfed, the mother's diet must restrict milk and its derivatives. Children who are not breastfed, should be fed formulas of extensively hydrolyzed milk proteins based on amino acids. The prognosis is favorable, and most children will tolerate cow's milk proteins at two years. The process may take more years for polysensitive patients. Oral immunotherapy is an option that is available for patients who do not achieve toleration.

Keywords

Cow's milk protein allergy, clinical practice, guidelines, diagnosis, treatment, prevention.

INTRODUCCIÓN

Las proteínas de la leche de vaca son los antígenos que con mayor frecuencia producen reacciones de hipersensibilidad en los lactantes, a través de la leche materna o por la ingestión directa de la fórmula. La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) conduce a una gran variedad de manifestaciones clínicas, entre las que predomina el compromiso digestivo. Este puede presentarse por segmentos o en toda su extensión y es seguido en frecuencia por el compromiso de la piel y el respiratorio (1).

La alergia alimentaria puede ser mediada por anticuerpos de tipo inmunoglobulina E (IgE), no mediada por la IgE o mediada por mecanismos mixtos. Durante el primer año de vida, la APLV es la forma más frecuente de presentación de la alergia alimentaria y sus síntomas pueden ser inespecíficos: reflujo gastroesofágico (RGE) patológico, sangre en las deposiciones, inapetencia, dolor abdominal tipo cólico, diarrea, estreñimiento y, con menor frecuencia, se describen casos de enteropatía con alteraciones en el desarrollo ponderal (1, 2). Además de una menor ingesta de calcio y lípidos, en estos pacientes pediátricos también se ha observado una menor concentración sérica de retinol, betacaroteno, licopeno y 25-hidroxivitamina D (3).

El presente artículo es resultado de una revisión de la literatura y se usaron palabras claves como “cow’s milk protein allergy”, “clinical practice”, “guidelines”, “diagnosis”, “treatment” y “prevention”. Asimismo, las fuentes de los datos obtenidos fueron de *Pubmed*, para lo cual se realizó la búsqueda de artículos relevantes publicados en inglés y español, desde marzo de 2017 a junio de 2019.

Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados, revisiones de literatura y publicaciones de casos. Los términos fueron desarrollados a partir de la ayuda de un especialista en epidemiología y un especialista pediatra.

Todos los títulos y resúmenes fueron recuperados de la publicación original para su selección y, posteriormente, se analizaron los artículos de forma independiente por dos revisores de la literatura. Se revisó un total de 95 artículos.

DEFINICIÓN

La APLV se define como una reacción adversa reproducible a una o más proteínas de la leche, usualmente caseínas, α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina, y mediada por uno o diversos mecanismos inmunes (4, 5). El mecanismo inmunológico que se presenta distingue la APLV de otras reacciones adversas a la leche de vaca, como la intolerancia a la lactosa.

HISTORIA NATURAL

Generalmente, los síntomas se desarrollan una semana después de la introducción de la leche de vaca, aunque pueden presentarse luego de 24 y 36 semanas (6, 7). La edad media de inicio es similar a 2,8 $\pm$ 1,8 meses y 3,5 $\pm$ 2,8 meses (5, 8).

En la mayoría de los niños, la APLV se manifiesta con síntomas anteriores a los 6 meses de edad, como se describe en múltiples revisiones de la literatura y en un estudio argentino realizado por Mehaudy y colaboradores (5-9). El desencadenante es la leche de vaca y las fórmulas o los alimentos a base de ella, posiblemente porque esta es la primera proteína alimentaria a la cual se exponen los niños. Una proporción menor de esta población puede desarrollar una reacción con la lactancia materna (10).

Estudios anteriores al 2005 mostraron que la APLV tenía un buen pronóstico, ya que se evidenció que entre un 80 y un 90 % de los niños desarrollaron tolerancia durante la edad escolar (10-12).

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque no existen datos epidemiológicos internacionales comparables sobre la prevalencia de la APLV, dado que hay diferentes métodos en la evaluación clínica, los resultados de los estudios de cohortes y los metaanálisis evidencian una prevalencia general del 1,9 al 4,9 % de la APLV, con un pico de prevalencia (2-3 %) en el primer año de vida. En efecto, un estudio de Eggesbo y colaboradores describió una prevalencia <1 % en los niños mayores de 6 años en la población noruega (12).

Los padres reconocen la APLV en sus hijos con mucha más frecuencia de lo que puede ser confirmado mediante los estudios diagnósticos, y los síntomas que sugieren reacciones adversas a la proteína de la leche de vaca ocurren en el 5-15 % de los niños, lo cual excede las verdaderas aproximaciones de la prevalencia de la APLV (13).

El diagnóstico preciso es importante para evitar que los lactantes sean sometidos a dietas de exclusión inapropiadas, las cuales pueden tener un efecto sobre el crecimiento y el desarrollo a largo plazo. El pronóstico de esta entidad en la infancia es bueno y la tasa de remisión es de hasta el 85-90 % a los 3 años, con un mejor pronóstico en los casos de síntomas gastrointestinales (14).

La mayoría de los niños presentan dos o más síntomas durante el cuadro clínico. Sin embargo, la presencia de una sola de estas manifestaciones no descarta la posibilidad de alergia. Es importante mencionar que los datos proceden de centros especializados en atención a alergias y trastornos gastrointestinales, lo que refleja incidencias tan elevadas

como del 14 % en consultas de primera vez, de las cuales el 71 % corresponden a APLV (2).

FISIOPATOLOGÍA

La leche de vaca contiene cerca de 20 proteínas potencialmente sensibilizantes, que se encuentran en las fracciones de suero y caseína, e incluyen α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina, inmunoglobulinas bovinas y alérgenos de caseína (15). El efecto del proceso industrial sobre las propiedades antigénicas/alérgicas de las proteínas de la leche de vaca es mínimo (16).

Al igual que con otras alergias alimentarias, la predisposición genética, las infecciones y la alteración de la microflora intestinal, así como la primera exposición, la dieta materna, la transmisión del antígeno a través de la leche materna, la cantidad y la frecuencia de la carga del antígeno son factores que promueven la tolerancia oral o la sensibilización a la leche de vaca (17).

Los órganos primarios de la alergia son el tracto gastrointestinal, la piel y el tracto respiratorio, y en algunos escenarios conduce a un compromiso sistémico. El antígeno, en este caso las proteínas de la leche de vaca, pasa a través del lumen intestinal y es reconocido por la célula M de la mucosa intestinal, la cual lleva la información a las células presentadoras de antígeno, que son usualmente las células dendríticas de la submucosa.

Así, las células presentadoras muestran el antígeno al linfocito T cooperador (T *helper* 0 o Th 0), el cual ocasiona una sobreexpresión de la respuesta de los linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2), mediante las citocinas que secreta, como las interleucinas (IL) 4 y 13 (18). Los Th2 estimulan los linfocitos B, que se preparan para sintetizar la IgE específica contra ese antígeno.

Por otro lado, en el caso de las expresiones clínicas no mediadas por la IgE, existen algunas citocinas, en particular la IL-5 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), secretadas por la célula Th0, las cuales promueven el reclutamiento de neutrófilos y la activación de eosinófilos y pueden determinar la aparición de edemas, dolor y funcionamiento anormal de los órganos. Así, cuando el niño es expuesto nuevamente al antígeno, se produce una reacción antígeno-anticuerpo que desencadena la respuesta de los linfocitos B previamente preparados, o la degranulación de los mastocitos/eosinófilos, lo cual genera manifestaciones en diferentes órganos (19).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de los síntomas se presenta cuando existe una exposición al alérgeno (proteína de la leche de vaca), bien sea a causa del consumo de productos lácteos por parte de

la madre que se encuentra lactando, por la ingesta de fórmulas infantiles o, directamente, por el consumo de leche de origen bovino. Según la severidad y el tiempo de la reacción, las manifestaciones clínicas pueden presentarse de tres maneras:

- *Inmediatas*: ocurren antes de 30 min y se caracterizan por la aparición de reacciones locales en la piel como urticaria, exantema (*rash*), síndrome alérgico oral, angioedema facial, anafilaxia y elevación de la IgE.
- *Mediadas*: se dan luego de unas horas y son ocasionadas por reacciones no mediadas por la IgE, generalmente con síntomas gastrointestinales.
- *Tardías*: se presentan entre el día 1 y 5, y la participación de la respuesta mediada por la IgE es incierta, caracterizada por síntomas gastrointestinales, respiratorios o cutáneos, como rinitis, eccema, urticaria, angioedema y anafilaxia, todos ellos asociados a la IgE, y la hemodiderosis pulmonar, la malabsorción con atrofia de vellosidades, la proctocolitis eosinofílica, la enterocolitis y la esofagitis, no asociados a la IgE (20).

Se estima que entre el 50 y el 60 % de las manifestaciones clínicas son digestivas (21, 22) y la más frecuente es la deposición con sangre (5). Entre tanto, las manifestaciones respiratorias corresponden al 20 y 30 %, mientras que el 30-70 % son manifestaciones cutáneas (23, 24). El más usual de estos signos en la piel es el exantema (25).

Además, pueden presentarse manifestaciones neurológicas y sistémicas como insomnio, edema y otras condiciones (26). De los síntomas gastrointestinales, tan solo una pequeña proporción es mediada por la IgE. La relación entre el RGE y la APLV se ha descrito en más del 50 % de los casos, cuyas evidencias conducen a que las dos entidades pueden coexistir.

Vandenplas y colaboradores reportaron una prevalencia de enfermedad por RGE, diagnosticada con pH-metría, en el 50 % de los niños con APLV, frente a un 10 % de niños sanos (26, 27) (Tabla 1).

DIAGNÓSTICO

Las características no específicas de las manifestaciones clínicas son la causa de que no exista un reconocimiento temprano de la enfermedad. La leche de vaca, de una forma u otra, es ingerida diariamente por los lactantes en cantidades superiores a las de cualquier otro alimento individual. Es importante describir la edad de inicio, el tipo de síntomas y su frecuencia, así como el tiempo entre la ingestión y el inicio de los síntomas, los detalles del tipo de alimentación y los antecedentes de atopia personal y familiar (26).

Es necesario, en caso de alimentación con lactancia materna, definir si la madre se encuentra consumiendo

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la APLV, ordenadas por el sistema de órganos y el tipo de reacción inmune.

Manifestaciones gastrointestinales (50-60 %)	Síndrome de alergia oral. Edema labial.
Alergia gastrointestinal inmediata	Vómitos. Diarrea.
Reacciones respiratorias mediadas por IgE (20-30 %)	Rinitis. Asma.
Reacciones cutáneas mediadas por IgE (30-70 %)	Urticaria. Dermatitis alérgica de contacto. Erupción eccematosa generalizada.
Reacciones de aparición tardía	Dermatitis atópica. Enfermedad de reflujo gastroesofágico. Esofagitis eosinofílica alérgica. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. Enteropatía por proteína de leche de vaca. Estreñimiento. Irritabilidad severa (cólico). Gastroenteritis. Enfermedad pulmonar crónica inducida por la leche. Síndrome de Heiner.
Choque anafiláctico	

IgE: inmunoglobulina E. Modificada de la referencia 26

lácteos y sus derivados, dado el paso que pueden tener las proteínas de la leche de la vaca a la leche materna, con la posterior exposición al desarrollo de la APLV.

Asimismo, se debe establecer si el niño alimentado con lactancia materna exclusiva fue expuesto durante las 24 h posteriores del nacimiento a la suplementación con fórmulas sucedáneas de la leche materna, como en casos de prevención de hipoglicemia o protocolos institucionales de atención del neonato. Se ha observado que dicha práctica en estos niños se relaciona con un riesgo 7 veces mayor de sufrir de APLV que en sus controles de alimentación realizados durante las primeras 24 h con lactancia materna (27).

Ninguna de las pruebas de diagnóstico disponibles en situaciones clínicas rutinarias demuestra o excluye completamente la APLV (26). Los médicos pueden realizar una prueba de punción (*skin prick test*) y de determinación de la IgE específica, así como pruebas de parches. Sin embargo, estas solo indican la sensibilización al sustrato, lo cual no constituye necesariamente la confirmación de una reacción alérgica.

Algunos estudios han mostrado que la sensibilidad y la especificidad de la prueba de punción es del 31,8 y el 90,3 %, respectivamente, con un valor predictivo negativo (VPN)

>95 % y un valor predictivo positivo (VPP) <50 %. Esto sirve para descartar reacciones de anticuerpos específicos y para el diagnóstico etiológico de asma, rinitis y alergia a los alimentos (28). En los casos en que no se puede ejecutar un reto alimenticio es posible utilizar tanto la prueba cutánea como la IgE (29, 30).

PROCEDIMIENTOS DE DETECCIÓN DIAGNÓSTICA

El desafío doble ciego controlado con placebo es considerado el método de referencia en el diagnóstico de la APLV, pero en la práctica solo se realiza un desafío abierto (31). El paciente con sospecha de APLV deberá seguir una dieta de exclusión durante 2 a 4 semanas; los lactantes alimentados con fórmula iniciarán una fórmula extensamente hidrolizada (FEH), y las madres que proporcionan lactancia materna exclusiva implementarán una dieta libre de las proteínas de leche de vaca. Así, si la APLV está presente, las manifestaciones clínicas desaparecerán.

La proteína de la leche de vaca se reintroduce progresivamente y a partir de entonces los síntomas clínicos son monitorizados. El riesgo de un desafío abierto es una sobreestimación del diagnóstico (32). Un desafío doble ciego controlado con placebo cegará al padre y al médico en cuanto a la introducción de la proteína de la leche de vaca y es la única medida objetiva para hacer el diagnóstico.

Infortunadamente, este proceso es costoso, requiere de una preparación extensa, consume mucho tiempo y es difícil de realizar. La supervisión médica durante un desafío es necesaria porque la severidad de los síntomas no puede predecirse. Cuando las pruebas de alergia adicionales (IgE específica del suero, prueba cutánea) son negativas, las manifestaciones que amenazan la vida son extremadamente raras, pero en pacientes con antecedentes de reacciones graves o altos niveles de IgE se indica una atención hospitalaria con un protocolo establecido.

En los escenarios en los cuales se confirma la APLV debe mantenerse una dieta de eliminación hasta que el paciente esté en una edad entre los 9-12 meses, o por lo menos durante 6 meses. Luego de ello, al realizar un nuevo desafío, los niños que no desarrollan manifestaciones relacionadas con la alergia, y hasta una semana después, pueden reanudar su dieta normal.

La prueba intraepidérmica y la medición de la IgE específica permiten establecer la sensibilización del niño a la proteína de la leche de vaca y predecir una posible nueva reacción. La probabilidad de un resultado positivo en la prueba de reto oral controlado es >95 %, cuando se tiene una concentración de IgE específica en menores de 2 años >UI/mL y de 15 UI/mL en mayores de 2 años (33). Con la prueba intraepidérmica, el VPP de una reacción al consumo de leche es >95 %, cuando se forma un habón de 6

mm en menores de 2 años y de 8 mm en mayores de esta edad (34) (**Tabla 2**).

- **Pruebas no mediadas por la IgE:** pueden ser no invasivas, como la prueba del parche atópico. Esto permite evaluar la respuesta celular, pero sus valores no están estandarizados. También existen otras pruebas como la función celular, las precipitinas, la permeabilidad intestinal, los eosinófilos y del TNF α . Entre tanto, las invasivas con endoscopia digestiva para la toma de biopsias requieren un estudio histológico, pero no se recomiendan usualmente.
- **Histología:** a nivel del intestino delgado, el patólogo debe reportar más de 60 eosinófilos en 6 campos de alto poder, o más de 15 a 20 eosinófilos por campo, con más del 25 % de infiltrado inflamatorio, y la presencia de eosinófilos intraepiteliales más abscesos eosinofílicos en las criptas.

En el colon, se debe encontrar macroscópicamente un eritema focal, una mucosa friable, una hiperplasia folicular linfoide (75 % de los casos) y vasculitis alérgica; a nivel microscópico, es necesario hallar el infiltrado local de eosinófilos en todos los compartimentos (33).

HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO

Los síntomas y signos de la APLV tienen una presentación amplia e inespecífica, lo que puede retrasar un correcto diagnóstico. Dicho diagnóstico implica una dieta de eliminación de 2 a 4 semanas, seguida por el desafío de la exposición nuevamente a la proteína de la leche de vaca.

Por tanto, ha sido elaborado un recurso clínico para facilitar la identificación y el proceso de diagnóstico.

Se trata de la puntuación de síntomas relacionados con la leche de vaca (*Cow's Milk-related Symptom Score*, CoMiSS) (38), la cual incluye manifestaciones gastrointestinales (regurgitación, alteración de las heces), signos cutáneos (eccema, urticaria), síntomas del tracto respiratorio y síntomas generales como el tiempo de llanto.

El CoMiSS varía de 0 a 33 puntos, los cuales van desde la ausencia de síntomas y signos a múltiples manifestaciones con gravedad de presentación de estos. Se propuso un valor de corte ≥ 12 como recomendación del panel de expertos. Los datos existentes muestran que el valor predictivo de la herramienta para identificar a los bebés con riesgo de APLV puede ser del 80 %.

Así, el CoMiSS fue validado en un estudio que encontró una sensibilidad del 87,5 % y una especificidad del 78,6 % (39). Esta herramienta se convierte en un paso a la reducción de retrasos y dificultades de diagnóstico de la APLV (38) (**Figura 1**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La lista de posibles diagnósticos diferenciales para la APLV incluye infecciones víricas repetitivas e intolerancia transitoria a la lactosa. Por otro lado, el RGE se ha mencionado como una posible manifestación de la APLV (40, 41). Asimismo, la APLV también se ha relacionado con cólicos del lactante y contribuye en alrededor del 10 % de los niños que sufren este síntoma (42, 43).

Tabla 2. Procedimientos de detección diagnóstica

IgE específica y prueba de punción	El resultado positivo indica la sensibilización y el mecanismo mediado por la IgE, lo cual debe correlacionarse con la historia clínica y con las pruebas diagnósticas de eliminación y provocación oral. A mayores títulos de IgE específica y mayor diámetro de la prueba de punción, mayor es la probabilidad de APLV y la persistencia de la alergia (1). IgE específica. Sensibilidad: 50 %; especificidad: 93,8 % (35); sensibilidad: 87 % (75 a 94); especificidad: 48 % (36 a 59) (35). Prueba de punción. Sensibilidad: 33,3 %; especificidad: 97,6 % (35); sensibilidad: 88 % (76 a 94). Especificidad: 68 % (56 a 77) (35).
Prueba de parche, IgE total y pruebas intradérmicas	La prueba de parche puede tener uso en pacientes con APLV con una IgE específica negativa, pero los resultados no se encuentran estandarizados (36). Su interpretación es difícil y subjetiva, por lo que se desaconseja su uso en forma rutinaria. La determinación de IgE total y la relación entre IgE total/específica no son beneficiosos por sobre la IgE específica. Las pruebas intradérmicas tienen un riesgo de causar reacciones sistémicas en niños altamente sensibilizados. Prueba de parche. Sensibilidad: 25 %; especificidad: 99,9 % (37).
IgG	Tanto su determinación como la de las subclases no tienen un papel diagnóstico (1).
Endoscopia e histología	Apropiado en niños con síntomas severos e inexplicados, con falla de crecimiento y anemia ferropénica. Se usa para la búsqueda de diagnósticos diferenciales, incluso para más que la confirmación diagnóstica de la APLV (1).

IgE: inmunoglobulina E; IgG: inmunoglobulina G; APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca

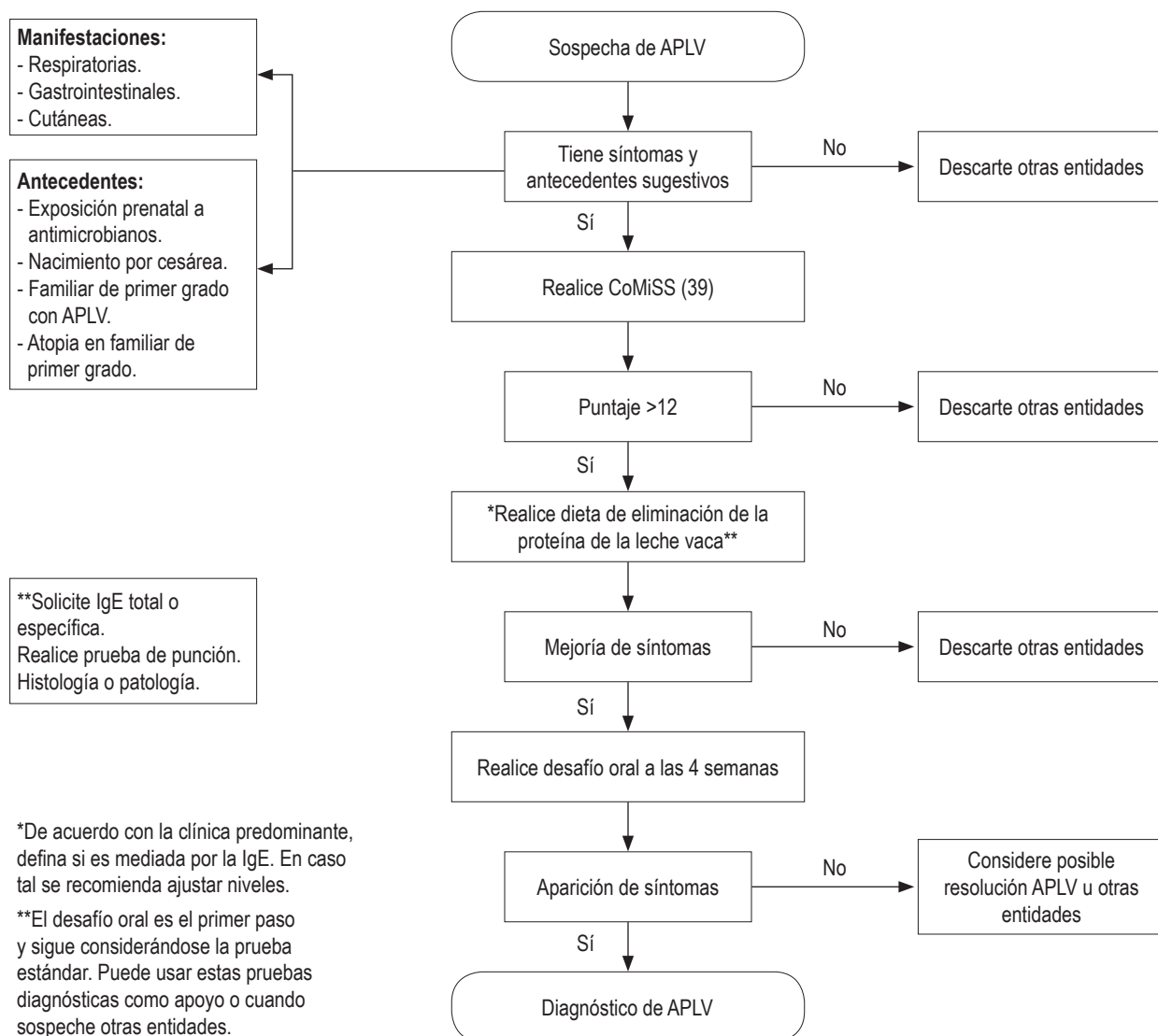


Figura 1. Flujograma diagnóstico de la APLV. IgE: inmunoglobulina E; APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca; CoMiSS: puntuación de síntomas relacionados con la leche de vaca (*Cow's Milk-related Symptom Score*)

Aunque en algunos lactantes se sugiere una correlación entre la dermatitis atópica y la APLV, muchos casos de este tipo de dermatitis no están asociados a la presencia de la alergia. A menor edad del lactante, o cuanto más severa sea la dermatitis atópica, más fuerte parece ser la asociación (44).

Las reacciones a otros alimentos (especialmente el huevo y la soya, el trigo, el pescado) ocurren frecuentemente en combinación con la APLV (45). Por tanto, estos alimentos deben evitarse cuando se esté realizando una prueba de exclusión diagnóstica.

TRATAMIENTO DE LA APLV

La estrategia más segura para el tratamiento de la APLV es evitar estrictamente la proteína de la leche de vaca. La decisión de utilizar una fórmula sustituta y elegir la mejor opción para satisfacer las necesidades nutricionales de los niños con APLV debe hacerse, sobre todo, en función de la edad del paciente y la historia de otras alergias alimentarias. Para los lactantes que reciben lactancia materna exclusiva, el diagnóstico de eliminación implica la exclusión de los

derivados lácteos de la dieta materna. Las madres necesitan recibir suplementos de calcio y asesoría dietética, a fin de evitar deficiencias nutricionales (1).

La fórmula a base de la leche de vaca, y cualquier alimento complementario que contenga sus derivados, deben evitarse en lactantes con lactancia materna exclusiva. Cuando los síntomas de alergia ocurren en lactantes alimentados con fórmula, ya sea exclusivamente o como suplemento a la lactancia materna, se les debe suministrar una fórmula terapéutica que haya demostrado reducir clínicamente la alergenicidad y tenga alta tolerabilidad (46, 47). Las FEH y las fórmulas basadas en aminoácidos (FAA) son las dos alternativas recomendadas para la alimentación con fórmula entre los lactantes con APLV (25, 46, 48, 49).

Las FEH están indicadas en el tratamiento y en la prevención de la APLV y son toleradas por la mayoría de los lactantes y niños con esta condición (1, 48). Entre tanto, las FAA se desarrollan para superar la hipersensibilidad contra las proteínas residuales en la FEH, particularmente en casos con enteropatía grave o con múltiples alergias alimentarias (48). Por esta razón, las FAA pueden considerarse solo en lactantes con reacciones graves como anafilaxia, enteropatía, esofagitis eosinofílica, enterocolitis inducida por proteínas, junto con casos en los cuales existe un compromiso a nivel de múltiples sistemas, diferentes alergias alimentarias e intolerancia a las FEH (14, 48, 50).

Mientras que las fórmulas de soya se asocian con una menor alergenicidad que las basadas en leche de vaca (51, 52), se han planteado preocupaciones por su alto contenido de isoflavonas (fitoestrógenos) (53).

La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (*The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, ESPGHAN) y la Academia Americana de Pediatría (*American Academy of Pediatrics*, AAP) consideran el uso de las FEH y las FAA para el tratamiento de lactantes con APLV como la primera opción (52-54). Asimismo, no recomiendan el uso de fórmulas parcialmente hidrolizadas (FPH) basadas en proteína de la leche de vaca, ni derivados lácteos de otros mamíferos (55-57). Pese a ello, los países adscritos a Medio Oriente decidieron en un consenso incluir en su algoritmo de manejo el uso de las FPH como terapia puente entre las FEH y las FAA, en casos seleccionados.

En lactantes con APLV documentada, y nutridos exclusivamente con leche materna y fórmula, los alimentos de transición deben estar libres de proteínas de leche de vaca hasta que el desarrollo de la tolerancia se confirme mediante pruebas de exposición oral. En los niños con APLV que están en tratamiento con dieta de exclusión, más allá de los primeros 12 meses de edad, se recomienda la supervisión dietética realizada por un profesional de la salud especializado o capacitado en nutrición pediátrica, a

fin de decidir sobre las cantidades suficientes de nutrientes, proteínas, calcio, vitamina D y vitamina A en la dieta. Esto también es fundamental para establecer la necesidad de una fórmula nutricional o los suplementos para lograr un crecimiento normal según la edad (49, 56, 57).

De igual forma, es primordial determinar la tolerancia a la proteína de la leche de vaca, a fin de evitar prolongar dietas restrictivas que afectan el crecimiento y el desarrollo del niño, y que, por otra parte, puedan comprometer el estado nutricional de la madre que está lactando (2, 49).

NIÑOS ALIMENTADOS CON LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA

Durante la alimentación con lactancia materna exclusiva, se eliminará de la dieta de la madre todo alimento que contenga proteína láctea. Es necesario indicar a la mujer la restricción de alimentos que contengan en sus rótulos información nutricional denominadas leche, suero de leche, sólidos de leche, caseína y caseinato.

Al cumplirse 6 meses, el proceso de introducción de alimentación complementaria deberá realizarse retrasando el consumo de comidas con contenido de proteína de leche de vaca. Durante el tiempo de la dieta de eliminación de la madre, ella debe recibir asesoría nutricional, suplementación de 1000 mg de calcio al día y vitamina D 800 UI al día (50).

NIÑOS ALIMENTADOS CON FÓRMULA O ALIMENTACIÓN MIXTA

Estos pacientes deben recibir una dieta con exclusión de productos lácteos asociada a una fórmula terapéutica para APLV:

Fórmulas indicadas en APLV

Las fórmulas que se encuentran indicadas en la APLV son aquellas que no generan una reacción en el 90 % de los lactantes y niños con APLV confirmada.

- **FAA:** son fórmulas sintéticas a base de aminoácidos libres. Estas se hallan libres de lactosa y constituyen la mejor opción para el tratamiento de la APLV, por lo que se consideran la primera línea.
- **FEH:** son fórmulas adaptadas para uso en lactantes, las cuales constan de procesos de hidrólisis enzimática, tratamiento térmico y ultrafiltración. Esto facilita que dicha proteína se forme por péptidos de cadenas más cortas.
- **Fórmulas de aminoácidos con suplementación de oligosacáridos de la leche materna:** son fórmulas que se encuentran en desarrollo, en las cuales se plantea la suplementación de una FEH con 2'fucosil-lactosa (2'FL) y lacto-N-neotetraosa (LNnT). Estos dos suplementos

tienen su fundamento de uso en los oligosacáridos propios de la leche materna y con su adición podrían reducir el riesgo de infección entérica. Además, proporcionarían un sustrato para la colonización del intestino del niño con bifidobacterias benéficas y reducirían la colonización por agentes patógenos.

Asimismo, la presencia de estos suplementos afecta de forma positiva la integridad epitelial intestinal, la apoptosis y la permeabilidad intestinal. En efecto, en modelos animales, han mostrado una reducción de los síntomas alérgicos a la proteína de la leche de vaca, pero este es un campo aún por explorar (2, 58).

Fórmulas inadecuadas en APLV

- *FPH*: son fórmulas en las cuales los péptidos conservan epítomos de péptidos, capaces de producir reacciones alérgicas (49).
- *Leches de otros mamíferos*: estas no son nutricionalmente apropiadas para el uso en los lactantes (49).
- *Leche de almendras, avellanas, arroz, soya, coco y otros vegetales*: el jugo de estas mal llamadas leches no es nutricionalmente adecuado, ya que no proviene de la extracción de una glándula mamaria. Además, brinda un bajo aporte calórico y una baja biodisponibilidad (49).
- *Fórmulas de soya*: la diferencia entre las fórmulas de soya y las mal llamadas leches de otros vegetales radica en que las primeras son adaptadas para el uso de lactantes. Por su contenido de fitatos, es posible que la disponibilidad de minerales como el zinc, el hierro, el magnesio y el fósforo sea menor. Además, se han reportado reacciones cruzadas en un 10 a 30 % de los casos con APLV (49).

De igual forma, se han obtenido casos de reacción cruzada con las fórmulas nutricionales infantiles a base de soya en el 17,3 % de los lactantes con APLV, independientemente de si fueron positivos o negativos en IgE específica para la proteína de la leche de vaca (52, 59).

En particular, los lactantes con múltiples alergias alimentarias y enterocolitis eosinofílica también reaccionan a la proteína de soya (60). Por lo tanto, los grupos de especialistas tienen diferentes posturas sobre el uso de la fórmula de soya para la APLV, pero generalmente no se recomienda su implementación antes de los 6 meses de edad (46, 52, 58).

PREVENCIÓN DE LA APLV

El riesgo de alergia tiene un componente genético y puede determinarse por un factor familiar. Datos históricos muestran que la incidencia de la enfermedad atópica es de alre-

dedor del 15 %. Sin embargo, esta se incrementa en niños con antecedentes familiares de enfermedad atópica. Así, si dentro de una familia un niño presenta una alergia, el riesgo de que también ocurra en los hermanos es 10 veces mayor que en la población general (61).

La lactancia materna es universalmente reconocida como la mejor manera de proporcionar alimento ideal para el crecimiento y el desarrollo saludable de los lactantes. La Organización Mundial de la Salud recomienda que los lactantes sean amamantados exclusivamente durante los primeros 6 meses de vida para lograr este crecimiento y desarrollo saludables. Después de este período, los niños deben recibir alimentos complementarios nutricionalmente adecuados y seguros, mientras que la lactancia continúa hasta los 2 años o más. La lactancia materna exclusiva ha demostrado ser el mejor método para prevenir la alergia.

Se ha identificado que los niños alimentados con lactancia materna exclusiva presentan un menor riesgo de desarrollar APLV. También se ha observado que si la APLV aparece durante la infancia es menos severa en comparación con el uso de fórmulas o alimentación mixtas. La razón de este menor riesgo es que la leche materna posee 100 000 veces menos proteínas que la leche de vaca y, además, contiene inmunomoduladores (50).

Con respecto a la dieta infantil, existen pruebas contradictorias sobre el efecto preventivo de retrasar la introducción de alimentos sólidos en la incidencia de la alergia. Algunos estudios sugieren que el tipo de restricción y el retraso en el momento de la introducción de los alimentos pueden prevenir la alergia (62-64). En contraste, otros autores plantean que la introducción temprana no tiene ningún efecto adverso e incluso puede ser protectora contra la alergia (64, 65).

Asimismo, la restricción de los alimentos sólidos más allá de los 6 meses de edad puede conducir a una ingesta inadecuada de nutrientes, problemas de alimentación y déficit en el crecimiento (65). En síntesis, la evidencia sugiere que no existe un beneficio al retrasar la introducción o imponer una restricción específica de alimentos potencialmente alergénicos más allá de 4-6 meses (2).

Entre tanto, los prebióticos y los probióticos suelen comercializarse con la promesa de que pueden ayudar en la prevención de la alergia (66, 67). En efecto, existen estudios que sugieren que la suplementación probiótica de las madres durante el embarazo y la lactancia puede contribuir en la prevención de la enfermedad atópica temprana en los lactantes (68).

Una revisión sistemática encontró una mayor tasa de adquisición de tolerancia a la proteína de la leche de vaca al final de los 3 años, en niños que habían recibido probióticos, en comparación con placebo. No obstante, el nivel de evidencia es bajo, dada la calidad de los estudios incluidos (69).

También hay evidencia que sugiere que la suplementación de FEH con prebióticos puede disminuir la incidencia de manifestaciones alérgicas como la dermatitis atópica, las sibilancias recurrentes y la urticaria alérgica en la infancia (70, 71). Sin embargo, aún no se han publicado estudios que demuestren si esto también ocurre con las FPH suplementadas con prebióticos.

De cualquier forma, estos datos sugieren que los prebióticos y los probióticos son seguros y que, si bien existe alguna evidencia de que pueden reducir la incidencia de alergia, se necesitan más pruebas para que puedan convertirse en una recomendación de rutina.

Otra propuesta en la modulación de la APLV es la aplicación de tratamientos térmicos a la leche de la vaca, lo cual podría inducir cambios en la estructura de la proteína. Sin embargo, estos estudios aún no son contundentes y sus resultados hasta el momento son *in vitro*. Por tanto, no es recomendable ofrecer lácteos hervidos, horneados o expuestos a cocción por largos períodos, pues no ofrecen ningún beneficio demostrado en la tolerancia a la proteína de la leche de vaca (72, 73) (**Figura 2**).

CONCLUSIONES

La APLV puede presentarse en los lactantes que reciben lactancia materna exclusiva y en los niños alimentados con fórmula. Las manifestaciones no son patognomónicas y una historia clínica completa con un examen exhaustivo son la base del diagnóstico. La confirmación mediante una prueba de punción, una IgE específica en suero o una prueba del parche atópico carecen de especificidad, mientras que el reto alimenticio doble ciego controlado con placebo sigue siendo el tratamiento de referencia (14).

El debate sobre el manejo de la APLV se prolongará según las manifestaciones clínicas predominantes y el contexto del paciente. Entre tanto, las FEH basadas en la leche de vaca siguen siendo la opción terapéutica recomendada y preferida, mientras que las FAA están reservadas para los casos más graves. Asimismo, la lactancia materna se constituye en la mejor opción -y también en la más económica- para alimentar a los niños sanos y a aquellos con APLV.

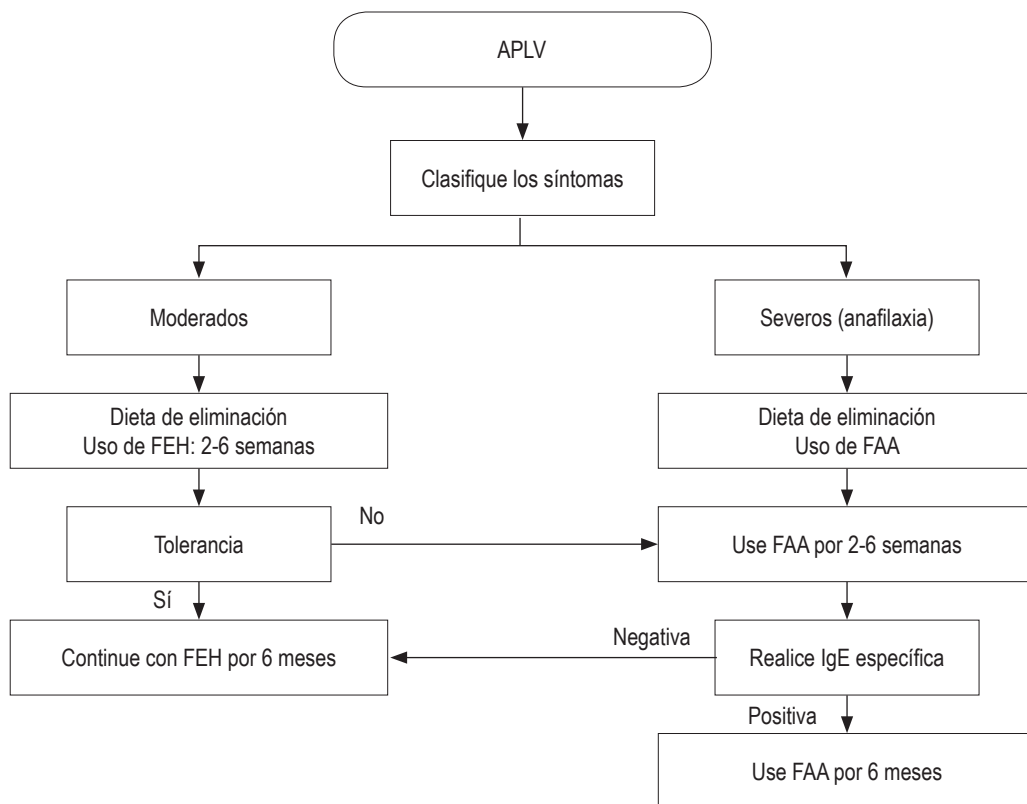


Figura 2. Flujograma para el tratamiento de la APLV. APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca; FEH: fórmula extensamente hidrolizada; FAA: fórmula a base de aminoácidos; IgE: inmunoglobulina E. Modificada de la referencia 2.

REFERENCIAS

1. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221-9. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>
2. Vandenplas Y, Abuabat A, Al-Hammadi S, Aly GS, Miqdady MS, Shaaban SY, et al. Middle East Consensus Statement on the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17(2):61-73. <http://dx.doi.org/10.5223/pghn.2014.17.2.61>
3. Boaventura RM, Mendonça RB, Fonseca FA, Mallozi M, Souza FS, Sarni ROS. Nutritional status and food intake of children with cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(6):544-550. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2019.03.003>
4. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J Pediatr.* 1986;109(2):270-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)80384-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(86)80384-5)
5. Mehaudy R, Parisi C, Petriz N, Eymann A, Jauregui MB, Orsi M. Prevalence of cow's milk protein allergy among children in a university community hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(3):219-223. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.219>
6. Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy.* 1990;45(8):587-96. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1990.tb00944.x>
7. Jakobsson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand.* 1979;68(6):853-9. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1979.tb08223.x>
8. Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(8):1127-34. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01040.x>
9. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr.* 2008;97(2):196-200. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00599.x>
10. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr.* 1990;116(6):862-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80641-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80641-9)
11. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(s15):23-8. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.13.s.15.7.x>
12. Vanto T, Helpilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, Koskinen P. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 2004;144(2):218-22. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.10.063>
13. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):33-7. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62120-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62120-5)
14. De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G, Vandenplas Y. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr.* 2012;8(1):19-24. <https://doi.org/10.1007/s12519-012-0332-x>
15. Wal JM. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):3-10. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62115-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62115-1)
16. Nowak-Węgrzyn A, Fioocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(3):234-7. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e31832832b88e7>
17. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD41CD251 regulatory cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 1679-1688. <https://doi.org/10.1084/jem.20032121>
18. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics.* 2002;110(5):972-84. <https://doi.org/10.1542/peds.110.5.972>
19. Daza W, Dadán S, Rojas AM. Alergia alimentaria en la infancia. Programa de Educación Continuada (Precop), Soc Col de Pediat. 2014;13(3):49-58.
20. Magazzù G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):65-8. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62126-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62126-6)
21. Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5 Suppl):S251-7. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.110158>
22. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(6 Suppl 3):81-3. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61666-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61666-3)
23. Huang J, Walker WA. Food allergic enteropathy. En: Huang J, Walker WA. Review of pediatric gastroenterology disease and nutrition. Hamilton: BC Decker Inc; 2005. p. 145-146.
24. Nosan G, Jakic M, Jager M, Paro-Panjan D. Prognostic accuracy of clinical signs and diagnostic tests in cow's milk allergy in newborns. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(5):449-454. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.09.009>
25. Bahna SL. Clinical expressions of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(6 Suppl 3):41-4. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61659-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61659-6)
26. Fioocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1119-28.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.011>
27. Kelly E, DunnGalvin G, Murphy BP, O'B Hourihane J. Formula supplementation remains a risk for cow's milk allergy in breast-fed infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(8):810-816. <https://doi.org/10.1111/pai.13108>
28. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Koivikko A, Koskinen P, et al. The patch test, skin prick test,

- and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy*. 1999;54(8):837-42. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00134.x>
29. Costa AJ, Sarinho ES, Motta ME, Gomes PN, de Oliveira de Melo SM, da Silva GA. Allergy to cow's milk proteins: what contribution does hypersensitivity in skin tests have to this diagnosis? *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(1 Pt 2):e133-8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.00988.x>
 30. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz MF, Martín-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(6):866-70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01976.x>
 31. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):902-8. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.110999>
 32. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Gant C, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. *J Hum Nutr Diet*. 2007;20(6):565-79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2007.00828.x>
 33. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5):891-6. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.114708>
 34. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342-7, 347.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.043>
 35. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):141-150. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2422-3>
 36. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):93. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0410-8>
 37. Čelakovská J, Krcmova I, Bukac J, Vaneckova J. Sensitivity and specificity of specific IgE, skin prick test and atopy patch test in examination of food allergy. 2016;28(2):238-247. <http://dx.doi.org/10.1080/09540105.2016.1258548>
 38. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr*. 2015;104(4):334-9. <https://doi.org/10.1111/apa.12902>
 39. Zeng Y, Zhang J, Dong G, Liu P, Xiao F, Li W, et al. Assessment of Cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in Chinese infants. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):191. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1563-y>
 40. Vandenplas Y, Mukherjee R, Dupont C, Eigenmann P, Høst A, Kuitunen M, et al. Protocol for the validation of sensitivity and specificity of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) against open food challenge in a single-blinded, prospective, multicentre trial in infants. *BMJ Open*. 2018;8(5):e019968. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019968>
 41. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):16-22. <https://doi.org/10.1097/01.MPG.0000161039.96200.F1>
 42. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW, Francis DE, et al. Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. *J Pediatr*. 2000;136(5):641-7. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.104774>
 43. Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics*. 1983;71(2):268-71.
 44. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr*. 1999;134(1):27-32. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70368-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70368-9)
 45. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet*. 1995;346(8982):1065-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91742-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91742-X)
 46. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):346-9. <https://doi.org/10.1542/peds.106.2.346>
 47. Giampietro PG, Kjellman NI, Oldaeus G, Wouters-Wesseling W, Businco L. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12(2):83-6. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3038.2001.012002083.x>
 48. Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T. Treatment of Cow's Milk Protein Allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014;17(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.5223/pghn.2014.17.1.1>
 49. Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995;127(4):550-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70111-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70111-7)
 50. Cordero C, Prado F, Bravo P. Actualización en manejo de alergia a la proteína de leche de vaca: fórmulas lácteas disponibles y otros brebajes. 2018;89(3):310-317. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062018005000503>
 51. Halpern SR, Sellars WA, Johnson RB, Anderson DW, Saperstein S, Reisch JS. Development of childhood allergy in infants fed breast, soy, or cow milk. *J Allergy Clin Immunol*. 1973;51(3):139-51. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(73\)90019-5](https://doi.org/10.1016/0091-6749(73)90019-5)
 52. Bhatia J, Greer F; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*. 2008;121(5):1062-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0564>
 53. Vandenplas Y, Castrellon PG, Rivas R, Gutiérrez CJ, Garcia LD, Jimenez JE, et al. Safety of soya-based infant formulas

- in children. *Br J Nutr*. 2014;111(8):1340-60. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003942>
54. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(4):352-61. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000189358.38427.cd>
 55. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999;81(1):80-4. <https://doi.org/10.1136/ad.81.1.80>
 56. Järvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(3):251-8. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32832b3f33>
 57. Laitinen K, Kalliomäki M, Poussa T, Lagström H, Isolauri E. Evaluation of diet and growth in children with and without atopic eczema: follow-up study from birth to 4 years. *Br J Nutr*. 2005;94(4):565-74. <https://doi.org/10.1079/BJN20051503>
 58. Nowak-Węgrzyn A, Czerkies L, Reyes K, Collins B, Heine RG. Confirmed Hypoallergenicity of a Novel Whey-Based Extensively Hydrolyzed Infant Formula Containing Two Human Milk Oligosaccharides. *Nutrients*. 2019;11(7). pii: E1447. <https://doi.org/10.3390/nu11071447>
 59. Dupont C, Chouraqui JP, Linglart A, Bocquet A, Darmaun D, Feillet F, et al. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pediatr*. 2018;25(3):236-243. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.01.007>
 60. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr*. 2002;140(2):219-24. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.121935>
 61. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):829-35. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.829>
 62. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(3 Suppl 2):S1-68.
 63. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*. 1990;86(4):541-6.
 64. Morgan J, Williams P, Norris F, Williams CM, Larkin M, Hampton S. Eczema and early solid feeding in preterm infants. *Arch Dis Child*. 2004;89(4):309-314. <https://doi.org/10.1136/ad.2002.020065>
 65. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, Bolte G, von Berg A, Diez U, et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics*. 2006;117(2):401-11. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2521>
 66. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):807-13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.028>
 67. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011;31(1):61-75. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.008>
 68. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD006474. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006474.pub3>
 69. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178(8):1139-1149. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03397-6>
 70. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9372):1869-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13490-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13490-3)
 71. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008;138(6):1091-5. <https://doi.org/10.1093/jn/138.6.1091>
 72. Bavaro SL, De Angelis E, Barni S, Pilolli R, Mori F, Novembre EM, et al. Modulation of Milk Allergenicity by Baking Milk in Foods: A Proteomic Investigation. *Nutrients*. 2019;11(7). pii: E1536. <https://doi.org/10.3390/nu11071536>
 73. Chen M, Sutherland A, Birrueta G, Laubach S, Leonard S, Peters B, et al. Analysis of Allergen-Specific T Cell and IgE Reactivity to Different Preparations of Cow's Milk-Containing Food Extracts. *Cells*. 2019;8(7):667. <https://doi.org/10.3390/cells8070667>

El *cannabis* en la enfermedad inflamatoria intestinal: un resumen narrativo

Cannabis in inflammatory bowel disease: a narrative summary

Camilo Castañeda Cardona, MD,¹ Pieralessandro Lasalvia, MD,² Alexandra Ferreiros, MD,³ Camila Pantoja Ruiz, MD,⁴ Paula Restrepo Jiménez, MD,⁵ Diego Rosselli, MD.^{6*}

¹ Médico cirujano y neurólogo. Gerente de proyectos en Neuroeconomix, Bogotá, Colombia.

² Médico cirujano. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

³ Médico y cirujano, residente de neurología. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁴ Médico y cirujano, residente de neurología. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁵ Médico cirujano, residente de oftalmología. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁶ Médico cirujano, neurólogo, MSc, MEd. Profesor del departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística en la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Diego Rosselli, diego.rosselli@gmail.com

Fecha recibido: 16/05/19

Fecha aceptado: 06/08/19

Resumen

Introducción: si bien los cannabinoides se han utilizado durante varios años, apenas recientemente se han descrito los descubrimientos sobre sus mecanismos de acción y blancos terapéuticos, así como las alteraciones en el sistema endocannabinoide, observadas en diversas enfermedades y condiciones que se manifiestan con dolor, inflamación, patologías autoinmunes y distintos desórdenes específicos de los órganos. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa dos condiciones idiopáticas crónicas con patogénesis incierta, en las que se ha identificado que una disregulación del sistema inmune desempeña un papel importante. Así, pues se necesita desarrollar tratamientos alternativos para estos pacientes, ya que solo una minoría de ellos alcanza una remisión de la enfermedad. Nuestro objetivo es revisar las evidencias recientes relacionadas con el uso de *cannabis* en la colitis ulcerativa (CU) y en la enfermedad de Crohn (EC). **Métodos:** se realizó una revisión narrativa focalizada, a partir de las bases de datos de búsqueda de *Pubmed* y *Embase*. Los artículos pertinentes fueron revisados y resumidos en forma narrativa. **Resultados:** los dos componentes principales del *cannabis*, el cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC), han sido estudiados extensivamente y han probado causar efectos antiinflamatorios y antinociceptivos. Se han descrito ampliamente las propiedades de estos componentes en el control sintomático de la CU y de la EC. No obstante, se sugieren estudios de alta calidad para seguir evaluando la eficacia y la seguridad del uso del *cannabis* en pacientes con la EII.

Palabras clave

Cannabis, marihuana medicinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal.

Abstract

Introduction: Although cannabinoids have been used for several years, only recently have their mechanisms of action and therapeutic targets been described. Alterations in the endocannabinoid system have been observed in various diseases and conditions such as pain, inflammation, autoimmune diseases and various specific disorders. Inflammatory bowel disease groups two chronic idiopathic conditions with uncertain pathogenesis in which deregulation of the immune system plays an important role. Alternative treatments need to be developed for these patients since only a minority of patients achieve disease remission. Our goal is to review recent evidence related to the use of cannabis to treat ulcerative colitis and Crohn's disease. **Methods:** This is a focused narrative review based on searches of *Pubmed* and *Embase*. Relevant articles have been reviewed and summarized in narrative form. **Results:** The two main components of cannabis, CBD and THC, have been extensively studied, and their anti-inflammatory and antinociceptive effects have been tested. The effects of these components for control of the symptoms of ulcerative colitis and Crohn's disease have been widely described. However, high quality studies are needed to continue evaluating the efficacy and safety of cannabis use in patients with inflammatory bowel disease.

Keywords

Cannabis, medical marijuana, ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease.

INTRODUCCIÓN

El *cannabis* ha sido utilizado durante décadas tanto por sus propiedades medicinales como psicotrópicas. El descubrimiento de los cannabinoides, de los componentes activos principales del *Cannabis sativa* y las investigaciones adicionales sobre sus mecanismos de acción y blancos moleculares son relativamente recientes (1, 2).

Los dos componentes principales de la marihuana son el tetrahidrocannabinol (THC), conocido por sus efectos psicoactivos, y el cannabidiol (CBD), una sustancia no psicotrópica de la planta, que se encuentra en concentraciones altas (3). Así, los blancos moleculares para los cannabinoides fueron descritos como receptores de cannabinoides acoplados a la proteína G, y sus ligandos endógenos, los endocannabinoides, tienen dos principales receptores identificados: CB1 y CB2 (1, 3).

Las alteraciones en el sistema endocannabinóide han sido observadas en distintas enfermedades y condiciones, y se manifiestan con dolor, inflamación, enfermedades autoinmunes, condiciones alérgicas, desórdenes neurológicos y neuropsiquiátricos, obesidad, cáncer y enfermedades cardiovasculares y gastrointestinales (1).

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa dos tipos de condiciones idiopáticas: la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) (4). La patogénesis de ambas condiciones aún es incierta, pero la disregulación del sistema inmune en respuesta a la microbiota intestinal parece que es complicada y conduce a inflamaciones del tracto gastrointestinal (4, 5). Las dos enfermedades tienen una incidencia pico entre la segunda y la cuarta década de vida, sin diferencias significativas entre géneros (4). Se han identificado diferencias leves relacionadas con la raza o la etnicidad, pues las poblaciones occidentales tienden a presentar una prevalencia mayor de CU y EC (4, 5), mientras que la prevalencia de EII ha aumentado notoriamente en países desarrollados. En efecto, la evidencia reciente sugiere que existe un incremento en la incidencia en países de Sudamérica, Asia, África y Europa (5, 6).

Se han identificado varias rutas inflamatorias en la EII, que conducen al uso de agentes inmunomoduladores y antiinflamatorios (7). Dado que la EII es considerada una enfermedad incurable y crónica, los objetivos del tratamiento apuntan a minimizar los síntomas, mejorar la calidad de vida y reducir la progresión de la patología y de sus complicaciones asociadas (4).

Los principales agentes usados en el manejo de la EII incluyen antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y compuestos biológicos como los medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral (*Tumor Necrosis Factor*, anti-TNF). Además, existen nuevas opciones terapéuticas entre las que se encuentran los biosimila-

res de los agentes anti-TNF más usados y los inhibidores de las cinasas Janus (8).

Sin embargo, cerca del 40 % de los pacientes no alcanzan la remisión de su enfermedad y, por consiguiente, se requiere la realización de intervenciones quirúrgicas (5). En consecuencia, el desarrollo de tratamientos alternativos para estos es necesario. Pretendemos, entonces, revisar la evidencia reciente sobre el uso del *cannabis* para el manejo de la CU y la EC.

ANTECEDENTES

El sistema endocannabinóide y el cannabis

El sistema endocannabinóide agrupa cannabinoides endógenos, receptores de cannabinoides y enzimas responsables de la síntesis o la degradación de los cannabinoides (9). Los endocannabinoides son producidos y luego liberados inmediatamente cuando se demandan, contrario a los neurotransmisores clásicos, los cuales son producidos y almacenados en vesículas sinápticas (1, 9, 10).

Se han descrito varios receptores en el sistema endocannabinóide; sin embargo, los efectos de los endocannabinoides son mediados, principalmente, por los receptores CB1 y CB2, que son acoplados a la proteína G (1, 3, 9). Los receptores CB1 están presentes en una alta densidad en el sistema nervioso central (SNC), en especial en la corteza, los ganglios basales, el hipocampo y el cerebelo (9, 10). Al parecer, en el tronco cerebral se encuentran bajas concentraciones de estos receptores, lo que explica la baja toxicidad de los cannabinoides (11).

En contraste, los receptores CB2 están altamente expresados en las células periféricas e inmunes, entre las que se incluyen los mastocitos, los linfocitos, los macrófagos, las células NK (*Natural Killer*), las células mononucleares y la microglía (9-11).

Además de las lesiones, la inflamación del tejido induce una expresión alta de CB2. La activación de los receptores CB1 y CB2 tiene consecuencias en la función sináptica, en la transcripción de genes y en la motilidad celular (9). Se han descrito otros receptores en el sistema endocannabinóide, como el receptor 55 acoplado a la proteína G y el receptor del canal de catión ionotrópico vanilloide 1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*, TRVP1).

La distribución del receptor 55 acoplado a la proteína G varía, pues este se presenta en el SNC y otros órganos, mientras que el TRVP1 se encuentra de forma predominante en las terminales nociceptivas del sistema nervioso periférico (SNP) y, en algún grado, en el SNC (11). Acharya y colaboradores (12) revisaron el papel que desempeñan los cannabinoides endógenos en el mantenimiento de la homeostasis inmune en el intestino y encontraron que la

anandamida (un cannabinoide endógeno) es un importante participante que promueve la diferenciación de las células T reguladoras y los macrófagos, dado que expresan los receptores CB2 y TRVP1.

Diversos estudios han evaluado la función del sistema endocannabinoide en las enfermedades gastrointestinales como la EII. Así, Hasenoehl y colaboradores (13) revisaron estos hechos y describieron que las alteraciones en la señalización de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) conducen a síntomas como dolor abdominal, peristalsis intestinal alterada y molestia abdominal. Asimismo, se ha identificado un vínculo entre la 5-HT y los niveles de endocannabinoides, lo cual sugiere un posible papel positivo de la administración de cannabinoides o de agonistas de receptores de cannabinoides en el manejo de estas condiciones.

La EII se caracteriza por una disregulación en la microbiota del intestino, dado que los cambios de la población de la microbiota pueden alterar la permeabilidad del intestino (14). Las células epiteliales del intestino expresan los receptores CB, los cuales pueden regular la permeabilidad del intestino. Esto ocurre porque el 2-araquidonilglicerol y la N-palmitoiletanolamida (PEA) parecen causar un incremento en la función de la barrera intestinal, mientras que la anandamida aparentemente disminuye dicha habilidad (13). Este último aspecto sugiere la existencia de un papel importante del sistema endocannabinoide en la regulación de la permeabilidad del intestino y en la exposición de microbios al sistema inmune.

Por otra parte, Pertwee (2) revisó la farmacología de los receptores CB1 y CB2, mediados por los dos principales componentes del *Cannabis sativa*: THC y CBD. El THC es capaz de activar tanto el receptor CB1 como el CB2. *In vivo*, en ratones saludables, produce una supresión de la actividad locomotora, así como hipotermia y antinocipección mediada por el receptor de CB1. Además, se ha descrito que tiene efectos positivos en el alivio sintomático del dolor en pacientes con esclerosis múltiple, cáncer, dolor crónico y otras condiciones.

Dada la presencia de los receptores CB1 en las neuronas, el THC ha probado inhibir la liberación de ciertos neurotransmisores y promover la liberación de otros en regiones específicas del cerebro, lo cual sugiere que este es el mecanismo que causa los efectos psicoactivos (2).

Entre tanto, El CBD también tiene la capacidad de activar tanto a los receptores CB1 como a los CB2, aunque muestra una menor afinidad con ellos en comparación con el THC; además, se necesitan menores concentraciones de CBD para su interacción. Así pues, se ha descrito que el CBD inhibe la migración de las células inmunes y reduce los signos clínicos de inflamación, dado que parece ser un agonista de los agonistas de los receptores de CB1 y un agonista inverso de los receptores de CB2. Esta característica puede explicar sus propiedades antiinflamatorias (2, 3).

Capasso y colaboradores (15) revisaron los efectos del CBD y describieron que este componente demuestra tener acciones antioxidantes, neuroprotectoras y antiproliferativas, así como efectos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, antináuseas y antiinflamatorios evidentes.

De otro lado, Mechoulam y colaboradores (3) explicaron que el CBD tiene efectos antioxidantes potentes, pues al parecer inhibe la liberación de especies reactivas de oxígeno y la producción de óxido nítrico por parte de los neutrófilos. También se ha documentado un incremento en la interleucina-12 (IL-12) y una disminución en la interleucina-10 (IL-10), luego de usar este componente. Así también, se ha reportado un efecto inmunosupresor, originado por la inhibición de la producción de interleucina-2 (IL-2) (3).

La sobreexpresión de endocannabinoides ha mostrado tener un papel protector en la inflamación intestinal en modelos experimentales de colitis. Se piensa que estos efectos están mediados por los receptores de CB1 y CB2, involucrados en la percepción visceral, la motilidad intestinal, la inflamación y el daño endotelial (1). La activación de los receptores CB1 inhibe la liberación de acetilcolina, con lo cual se disminuye la contractilidad del músculo liso intestinal. Aunque se ha descrito que los receptores CB2 están presentes en el sistema nervioso entérico (SNE), se cree que su función en el control de la peristalsis es menor (13).

Fisiopatología de la EII

Se ha identificado que la interacción de cuatro componentes principales (factores ambientales, factores genéticos, microbiota intestinal y respuesta inmune) está implicada en el desarrollo de CU y EC (14). Varios factores ambientales como fumar, la dieta, el estilo de vida y los medicamentos, entre otros, parecen alterar la microbiota intestinal en individuos susceptibles genéticamente. Estos cambios en la microbiota, en presencia de una barrera intestinal debilitada, favorecen la activación del sistema inmune y la inflamación intestinal crónica (5).

Dentro de este contexto, el papel de los factores ambientales se ha estudiado extensivamente en diversas enfermedades autoinmunes. En la EII, los individuos que han estado expuestos al humo, al uso temprano de antibióticos, al consumo de aditivos en alimentos y a bajos niveles de vitamina D parecen tener un riesgo aumentado de desarrollar estas patologías. Asimismo, las mejoras en las condiciones de aspectos como el acceso al agua purificada y a los servicios sanitarios del hogar, así como mayores tasas de vacunación y el uso de antimicrobianos, tienen una clara correlación con la disminución de las tasas de EII y de otras enfermedades autoinmunes (14, 16, 17).

Con respecto a la susceptibilidad genética, varios estudios han identificado diferentes genes con una función regulato-

ria inmune y otros que median en el reconocimiento bacteriano asociado al desarrollo de la EC y la CU (5, 14, 16).

En el contexto de la EII, se han identificado varios locus enriquecidos para genes involucrados en la inmunodeficiencia, en el funcionamiento adecuado de las células T y en la modulación de la producción de citocinas (14). Un estudio reciente encontró una asociación significativa de la variante CB2-R63 con la EII, específicamente con la EC, en niños (18). Mientras tanto, otras variantes genéticas de los componentes del sistema endocannabinoide pueden estar relacionadas con la EII (13).

Por tanto, la agregación de la familia de EII sugiere una susceptibilidad genética. Se ha observado que muchos genes están asociados a la EII, pero esta relación solo explica el 25 % de los casos de EII en general (5), o el 7 % en CU (16).

El sistema inmune es moldeado, en su mayoría, por el contacto temprano con diferentes microbios, lo cual depende de la exposición ambiental de un individuo, a través de la dieta y de las prácticas de higiene (5, 14). En este sentido, el sistema inmune intestinal es generalmente tolerante a una alta carga de microbios. Sin embargo, se ha descrito que la pérdida de la tolerancia inmune es un paso importante en la patogénesis de la EII, pero la evidencia resulta más consistente con respecto al papel de esta pérdida de tolerancia en la aparición de la EC y la CU (6).

Además, se ha observado una riqueza disminuida y alteraciones en la composición de la microbiota en pacientes con EII, lo cual no solo genera defectos en la inmunidad de la mucosa, sino que también podría conducir al desarrollo de una enfermedad (6, 8, 16, 17).

Así pues, en la EII la infiltración de la mucosa intestinal por neutrófilos es un evento temprano en el proceso de inflamación y es responsable de la disrupción de la barrera intestinal, la destrucción de tejido y la perpetuación de la inflamación (14). Los macrófagos desempeñan un papel importante en la patogénesis de la EC, ya que parecen producir altas cantidades de interleucina-6 (IL-6), interleucina-23 (IL-23) y TNF y promover la producción de interferones (IFN) por células mononucleadas.

Al parecer, en la CU los neutrófilos se acumulan en la sangre y en el tejido colónico de los pacientes (16). Las células dendríticas son responsables de mediar la interferencia con las células B y T y mantener la homeostasis. Sin embargo, en la EII estas células parecen estar condicionadas a promover la inflamación, al expresar niveles aumentados de TLR2 (*Toll-like Receptor 2*) y TLR4 (*Toll-like Receptor 4*), así como a tener una producción más alta de IL-12 e IL-6. También, aparentemente, expresan moléculas que median su atracción y la retención en la mucosa inflamada (14, 16).

Se han descrito aumentos en la producción de interleucina-1 (IL-1), IL-6, TNF, entre otras citocinas, sin distinción entre la CU y la EC (6). Hasta el momento, no existe

evidencia clara de la desregulación en la inmunidad innata en la CU; caso contrario ocurre en la EC, en la cual las anormalidades en la inmunidad innata se relacionan con variaciones genéticas (6).

Aunque el papel de los anticuerpos en la CU y la EC aún está por determinarse, dado que ningún anticuerpo se encuentra en estas dos enfermedades, se ha probado que tienen un papel patogénico y su presencia respalda una actividad humoral alterada hacia los antígenos bacterianos (6, 14). No obstante, la evidencia para definir estas condiciones como enfermedades mediadas por anticuerpos es escasa (16).

Las células linfoides innatas desempeñan un papel central en la patogénesis de la EII, mientras que las células aisladas de los pacientes con CU han mostrado una expresión aumentada de interleucina-17A (IL-17A), interleucina-22 (IL-22), factores de transcripción y varios receptores de citosinas (16). De igual forma, se han descrito alteraciones de la inmunidad adaptativa en la CU, pues se han detectado incrementos desproporcionados en los niveles de inmunoglobulina en el desarrollo de la enfermedad (6).

Además del papel de la inmunidad innata y adaptativa en la patogénesis de la EII, también se han observado alteraciones en la barrera mucosa del intestino en pacientes con CU y EC (14, 16). Dichas alteraciones de la capa mucosa pueden provocar la respuesta inmune, ya que una permeabilidad aumentada de la barrera mucosa permite que las bacterias alcancen el epitelio y desencadenen la respuesta inmune (14).

Como en la CU la inflamación ocurre en la proximidad del epitelio, los colonocitos están altamente implicados en la patogénesis de esta enfermedad (6). La fibrosis intestinal es una complicación común de la EII, aunque se desarrolla en diferentes lugares de la pared intestinal en el contexto de la CU y la EC. Ambos procesos, la linfangiogénesis y la angiogénesis, ocurren en la EII y suponen la perpetuación de la inflamación. Se cree que estos tres procesos se dan en respuesta a la inflamación crónica y a la secreción de factores de proliferación, sumados a mecanismos de control deficientes (14).

Se han descrito bastantes alteraciones en la morfología y en la composición inmunohistoquímica del SNE en la EII. Los neuropéptidos como la sustancia P, la hormona liberadora de corticotropina, la neurotensina, el péptido intestinal vasoactivo, los receptores de opioides y la galanina parecen estar implicados en la patogénesis de la EII.

MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de literatura focalizada, a partir de búsquedas en las bases de datos *Pubmed* y *Embase*. Para la intervención, se utilizaron los siguientes encabezados

de temas médicos (*Medical Subject Headings*, MeSH) y los términos libres asociados a través del operador booleano “OR” (en inglés): “Marihuana”, “Ganja”, “Hachís”, “Cáñamo”, “Bhang”, “*Cannabis sativa*”, “Cannabinoides”, “Cannabinol”, “Dronabinol”, “Tetrahidrocannabinol”, “CBD” y “THC”.

Para las condiciones de salud, los MeSH y términos libres incluidos fueron (en inglés): “Enfermedad intestinal inflamatoria”, “Enfermedad de Crohn” y “Colitis ulcerativa”. Mientras tanto, para la intervención estos términos fueron asociados con el operador booleano “OR”. La intervención y la condición de salud de interés fueron asociadas con el operador booleano “AND”.

Se obtuvo un total de 526 artículos sin restricciones de lenguaje o fecha. Un autor (Paula Restrepo Jiménez) revisó y seleccionó aquellos con la información más reciente o pertinente.

RESULTADOS

El *cannabis* en la EII

Las medicinas alternativas y complementarias (MAC) se consideran separadas de la práctica médica convencional (19). Cerca del 30 al 50 % de los pacientes con EII usa MAC y se han identificado predictores de su uso como los efectos secundarios con terapias convencionales, el sexo femenino, la progresión larga de la enfermedad y la utilización a largo plazo de esteroides (20).

Entre las MAC más comunes están las hierbas. El uso de la marihuana es más usual en pacientes con EII en comparación con la población general y cerca del 15 % de ellos la utilizan para aliviar síntomas como náuseas, dolor abdominal, diarrea y aumento del apetito (18, 20, 21).

Ambrose y Simmons (18) revisaron la literatura actual sobre el uso del *cannabis* para el manejo de la EII experimental y humana. La presencia de los receptores CB1 se ha descrito en el epitelio colónico, en las células del plasma de la lámina propia, en el músculo liso y en el plexo miéntérico submucoso. Entre tanto, los receptores de CB2 en la EII han sido identificados en las células caliciformes del epitelio, en las células de Paneth, en los macrófagos y en las células plasmáticas.

De este modo, se han observado cambios en la expresión de los receptores CB1 y CB2 en relación con el proceso inflamatorio del intestino. Además de los receptores, se ha encontrado que los niveles de endocannabinoides también están alterados en los pacientes con EII. Un estudio transversal observacional realizado en Chile evaluó el uso de MAC en 200 pacientes con EII (22) y descubrió que la prevalencia de su utilización actual está alrededor del 25 %, mientras que la del uso pasado se acerca al 30 % y la de aquellos que nunca las han empleado alcanza el 45 %.

Un estudio transversal descriptivo desarrollado en Colorado, que incluyó 99 pacientes adolescentes y adultos jóvenes con CU, EC o EII indeterminado, observó que el 68 % de los pacientes reportaron no haber usado cannabinoides, mientras que el 32 % de ellos manifestaron haber utilizado *cannabis* en alguna ocasión. Entre aquellos pacientes que habían usado cannabinoides alguna vez, el 52 % reportó un uso semanal y el 31 % registró un uso diario (23).

En efecto, un estudio reciente evaluó los perfiles de los pacientes que usan la marihuana para el control de la EII. El trabajo se desarrolló a partir de una encuesta aplicada a 1666 adultos identificados, según ellos mismos, como pacientes con EII (24). De aquellos que usaron marihuana (114/1666), cerca del 80,7 % percibieron beneficios por su utilización. Los principales síntomas que mejoraron fueron dolor, apetito, ansiedad, fatiga, frecuencia de deposiciones, aumento de peso, sangre en heces y náuseas.

Otra encuesta realizada en Boston, que incluyó 302 pacientes con EC (25), encontró que la tasa del uso de marihuana incrementó desde 2012. No obstante, no se observaron aumentos significativos en el uso medicinal del *cannabis*. Asimismo, se identificaron predictores del uso de marihuana, ya que una cantidad significativa de pacientes con hospitalizaciones previas y terapia biológica actual eran usuarios de esta sustancia.

Entre los síntomas para los cuales la marihuana fue usada, el dolor abdominal se constituyó en el más común y 35 de cada 39 pacientes reportaron un alivio completo o moderado después del tratamiento. Las náuseas, el poco apetito y la diarrea fueron síntomas habituales tratados por los participantes y fueron aliviados en su mayoría.

Por otro lado, Phatak y colaboradores (26) condujeron un cuestionario prospectivo en una clínica de EII pediátrica que incluyó a 53 pacientes de los cuales 24 usaban marihuana por motivos medicinales. La razón por la que los 24 pacientes justificaron el uso de esta sustancia fue dolor abdominal y poco apetito, mientras que 21 la consumieron para el control de las náuseas y 20 por diarrea. Se reportó un alivio completo para cada síntoma descrito en el 29 %, 37 %, 14 % y 10 % de los casos, respectivamente.

Entre tanto, Cheifetz y colaboradores (20) resumieron los resultados de varios estudios y describieron los efectos positivos del uso de *cannabis* para la EII. Los pacientes parecieron mostrar una reducción en la actividad de la enfermedad, aunque la mayoría de los estudios controlados no alcanzaron sus puntos finales primarios (18, 20).

Katchan y colaboradores (27) revisaron sistemáticamente el papel de los cannabinoides en las enfermedades autoinmunes. En dicha revisión, los autores resumieron muchos de los efectos mediados por los receptores CB1 y CB2 y diversas alteraciones descritas anteriormente en este artículo. Asimismo, los investigadores resaltaron que, aun-

que hay evidencia de que el tratamiento con cannabinoides podría tener un efecto positivo en el manejo de la EII, se necesitan estudios adicionales y ensayos clínicos, a fin de aclarar su acción, su seguridad y su eficacia para ser prescrita en estos pacientes.

En una revisión sistemática y un metaanálisis actualizado en marzo de 2017, Couch y colaboradores (28) encontraron 105 experimentos que compararon los cannabinoides con placebo o con el excipiente. De estos experimentos, el 63,8 % favorecieron a los cannabinoides, mientras que el 32,3 % no mostraron diferencias y el 3,8 % resultaron favorables al excipiente. Se utilizaron ratones en 89 experimentos, de los cuales el 68,5 % favorecieron a los cannabinoides.

Los cannabinoides fueron administrados terapéuticamente en 37/104 experimentos, profilácticamente en 19/104 experimentos y de forma profiláctica y terapéutica en 48/104 experimentos. En todos ellos los resultados favorecieron a los cannabinoides.

Otros dos ensayos clínicos evaluaron el efecto del CBD y el THC en EC. En el primer estudio (29), 11 pacientes recibieron tratamiento con 115 mg de THC inhalado y 10 pacientes recibieron placebo. Se encontró una reducción no significativa de la remisión, al evaluarse mediante el índice clínico de la actividad de la enfermedad (*Clinical Disease Activity Index*, CDAI) luego de 8 semanas de tratamiento con 115 mg de THC, en comparación con placebo ($p = 0,43$).

Además, se observó un incremento significativo en la calidad de vida, evaluado con el cuestionario SF-36 en el grupo de tratamiento ($p = 0,04$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en conteos sanguíneos, en proteína C-reactiva, en pruebas de las funciones del hígado y el riñón, ni en efectos secundarios.

En el segundo estudio (30), los pacientes fueron aleatorizados para recibir 10 mg de CBD vía oral o placebo dos veces al día. Hubo 10 pacientes en el grupo de estudio y 9 en el grupo placebo. Se observó una diferencia no significativa en el CDAI entre grupos, luego de 8 semanas de tratamiento. De igual forma, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos en pruebas sanguíneas ni en efectos secundarios.

El metaanálisis de estos estudios mostró que los fitocannabinoides (CBD y THC) disminuyeron los puntajes de severidad en comparación con el placebo. Asimismo, el metaanálisis de los 34 estudios realizados en modelos rata y ratón encontró que las drogas de cannabinoides redujeron el CDAI con el excipiente. Sin embargo, se observó una diferencia significativa entre los subtipos de los grupos (28).

Lahat y colaboradores (31) analizaron el impacto del cannabis en la calidad de vida, en el peso y en la actividad de la enfermedad en pacientes con EII, a través de un estudio piloto prospectivo que incluyó 13 pacientes. Luego de 3 meses de tratamiento con cannabinoide inhalado,

los pacientes mostraron una reducción significativa en la intensidad del dolor y en la depresión, así como en el índice de Harvey-Bradshaw. Asimismo, la percepción sobre su salud, el funcionamiento social y la capacidad para trabajar aumentaron significativamente en estos pacientes.

En un estudio piloto control aleatorizado de extractos botánicos ricos en cannabidiol, que fueron comparados con placebo en el tratamiento sintomático de la CU, se analizaron 60 pacientes: 29 para el grupo de tratamiento y 31 para el grupo de placebo (32). Las tasas de remisión observadas en el grupo de tratamiento fueron más altas en comparación con el grupo de placebo (oportunidad relativa [*Odds ratio*, OR] = 1,30; intervalo de confianza [IC], 90 %: 0,42-4,04). Sin embargo, estadísticamente no se obtuvo significancia.

De la misma manera, en el grupo de tratamiento se observaron mejoras en la severidad de la enfermedad y puntajes más altos en la escala para la calidad de vida con EII, aunque estos resultados carecen de significancia. Se reportaron eventos adversos en un 90 % del grupo de tratamiento, en comparación con el 48 % en el grupo de placebo. Como se esperaba, los eventos adversos más comunes estuvieron relacionados con el sistema nervioso y se expresaron como mareo y somnolencia.

En contraste, se reportaron eventos adversos asociados con una posible progresión de la enfermedad en el grupo de placebo, en comparación con el grupo de tratamiento, en un 42 y un 10 %, respectivamente.

El perfil de seguridad del *cannabis* no se ha establecido bien, ya que se han realizado pocos estudios controlados. Swaminath y colaboradores (21) reportaron resultados de un estudio retrospectivo (33), en el cual se asoció el uso del *cannabis* a un riesgo incrementado de cirugía; no obstante, no se puede atribuir esta causalidad, dada la naturaleza del diseño de estudio.

Además de la administración de cannabinoides, otro blanco terapéutico es inhibir el catabolismo del endocannabinoides, a través del bloqueo de sus enzimas de degradación. La anandamida y el 2-acilglicerol son dos endocannabinoides que se convierten en ácido araquidónico y en amida hidrolasa de ácidos grasos y monoacilglicerol lipasa, respectivamente (34). Pesce y colaboradores (34) sugieren que la inhibición de las enzimas responsables de este proceso podría incrementar los niveles de endocannabinoides, los cuales actúan como un agonista indirecto y podrían reducir el dolor y la inflamación.

Modelos experimentales

Diversos estudios han evaluado el efecto del *cannabis* sobre los modelos experimentales de colitis. Borrelli y colaboradores (35) investigaron el efecto del CBD en la colitis

inducida por la administración intracolónica de ácido trinitro-2,4,6-bencenosulfónico en ratones. La administración de CBD en dosis que contenían de 1 a 10 mg/kg redujo significativamente el daño macroscópico asociado a la colitis y el máximo efecto protector fue alcanzado con la dosis de 5 mg/kg.

Aparte de los hallazgos macroscópicos, durante la evaluación microscópica se describieron tanto la regeneración glandular como un edema de la mucosa más baja, así como de la submucosa, en ratones tratados con 5 mg/kg de CBD. Así, la administración de 5 mg/kg en ratones atenuó la expresión de sintasa de óxido nítrico inducible (*inducible Nitric-Oxide Synthase*, iNOS) y la producción de nitritos. Un desbalance en la producción de interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias ha demostrado ser un importante evento en una inflamación intestinal. Los autores describieron un efecto que contrarresta el CBD en la producción alterada de interleucinas. Todas las características descritas anteriormente reafirman los efectos antiinflamatorios del CBD.

El THC, el principal componente de la marihuana, ha demostrado producir diversos efectos biológicos en humanos y animales. En el tracto gastrointestinal, la estimulación de receptores del cannabinoide CB1 parece mediar la inhibición de la transmisión excitatoria en animales, lo cual reduce la peristalsis. Varios estudios han evaluado el efecto del CBD en la hipermotilidad del intestino inflamado, causada por la administración de aceite de crotón en ratones.

Así, Izzo y colaboradores (36) describieron que tanto los agonistas de receptores de cannabinoides naturales (cannabinol) como los sintéticos redujeron la motilidad gastrointestinal superior en los ratones control y en aquellos tratados con aceite de crotón, con efectos más notorios cuando la inflamación intestinal estaba presente.

Es importante mencionar que fue notorio que los efectos estuvieron mediados por los receptores CB1, dado que el uso de antagonistas CB1 contrarrestó el efecto que no fue observado cuando se utilizaron los antagonistas CB2.

Asimismo, Capasso y colaboradores (15) describieron resultados similares con el componente no psicotrópico de la marihuana: el CBD. En contraste, estos autores (15) no encontraron cambios en la motilidad gastrointestinal en los ratones de control, tal y como sí ocurrió en el trabajo de Izzo y colaboradores (36).

Por su parte, Pagano y colaboradores (37) reportaron que el CBD proporcionado oralmente o por vía intraperitoneal redujo la inflamación intestinal y el daño en el modelo experimental de colitis. Además, mejoró la hipermotilidad intestinal en los animales tratados con el aceite de crotón. Esto último sugiere que, únicamente bajo condiciones de inflamación, estos componentes actúan basados en una posible sobre-reacción de receptores durante la inflamación.

Algunos autores sugieren que los efectos observados podrían ser mediados por la estimulación de receptores CB2, presentes en las células inmunitarias. Además, Leinwald y colaboradores (38) describieron una sobre-regulación de receptores CB2 en respuesta a la inflamación, y señalaron que la estimulación de estos receptores indujo efectos prorregulatorios y antiinflamatorios en el modelo experimental de la colitis.

Asimismo, Singh y colaboradores (39) reportaron que el uso de un agonista selectivo de CB2 redujo la colitis experimental e indujo la apoptosis de las células T inactivas. Esto inhibió la migración y la filtración de las células inflamatorias en el colon y la producción de las células T derivó en citocinas proinflamatorias.

No obstante, Storr y colaboradores (40) mostraron que las drogas que apuntaban tanto a los receptores CB1 como CB2 podrían ser más efectivas a la hora de proteger contra la colitis que las drogas selectivas. Los ratones noqueados por los receptores CB1 parecieron mostrar una exacerbación de la colitis, mientras que con aquellos noqueados para CB2 no ocurrió lo mismo. Sin embargo apuntar a los receptores CB2 ha demostrado ser eficaz en cuanto a delimitar la colitis (41).

Jamontt y colaboradores (42) evaluaron el efecto del CBD y el THC por sí solos o combinados en un modelo experimental de colitis en ratones. El tratamiento con estos dos componentes en dosis de 10 mg/kg derivó en reducciones de los daños, de la infiltración de neutrófilos y de las alteraciones en la motilidad, tal y como ocurrió con la sulfasalazina, un tratamiento estándar para la EII. De cualquier forma, los autores sugieren que la reducción en la actividad de la mieloperoxidasa (MPO) podría ser un efecto indirecto del THC, pues este reduce los niveles de citocinas involucradas en el reclutamiento de neutrófilos.

Entre tanto, Schicho y colaboradores (43) evaluaron el efecto de un cannabinoide atípico (O-1602) en dos modelos de colitis experimental. Esto, en virtud de que dicho cannabinoide podría actuar a través del receptor GPR55 e inhibir la migración de neutrófilos. Los autores describieron la presencia de un efecto de protección de estos cannabinoides atípicos contra la colitis experimental, mediante la inhibición del reclutamiento de neutrófilos, independiente del CB1, el CB2 y el GPR55. Esto sugiere la existencia de otros receptores que regulan dicho efecto.

Otro cannabinoide no psicotrópico, el cannabigerol (CBG), ha demostrado reducir la generación de citocinas inflamatorias, la producción de especies reactivas del oxígeno y el número de macrófagos y mastocitos en los modelos experimentales de la EII (44).

Harvey y colaboradores (45) estudiaron el efecto de la anandamida y el CBD en el tejido explante colónico humano tratado con IL-17A, una interleucina conocida por ser altamente expresada en el CU, así como en el tejido de la mucosa colónica y en el suero de los pacientes con EC.

El tratamiento con el CBD mostró un daño tanto epitelial luminal como de cripta significativamente reducido, mientras que en el tratamiento con anandamida no se encontró una reducción en el daño de la cripta, con un daño epitelial luminal reducido. Se piensa, entonces, que el efecto protector de la anandamida es causado por la estimulación de los receptores CB2, la cual reduce la producción de IL-17A de los linfocitos T.

En consecuencia, el efecto del CBD es menos claro, ya que al parecer activa los receptores PPAR- γ , más que los CB1 o CB2, lo cual media la respuesta antiinflamatoria. Couch y colaboradores (47) encontraron que el CBD reprime la fosforilación de varias proteínas intracelulares, así como la producción de citocinas proinflamatorias en el tejido colónico explante simulado con el IFN y el TNF.

Los autores también mostraron que el CBD tiene efectos antiinflamatorios en el tejido explante de los pacientes con EII y atribuyeron esta característica a la presencia de las células inmunes en el tejido. Las células entéricas son conocidas por mediar la inflamación aguda y crónica, a través de la producción de citocinas proinflamatorias, las cuales amplifican la respuesta inmune.

De Filippis y colaboradores (46) evaluaron el efecto del CBD en el eje neuroinmune de los intestinos. Sus hallazgos sugieren que el tratamiento con el CBD deriva en la protección al daño intestinal secundario a la modulación del eje glial-inmune en las biopsias cultivadas de pacientes con CU.

Además del THC y el CBD, otros fitocannabinoides como el CBG, el cannabinol (CBN), la tetrahidrocannabinol (THCV) y el ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) han mostrado causar efectos benéficos (47), aunque se necesitan más estudios para establecer su acción y dosis.

CONCLUSIONES

El *Cannabis sativa* ha sido usado durante varios años en diferentes preparaciones para el tratamiento de distintas condiciones médicas. Los dos principales componentes del *cannabis*, el CBD y el THC, han sido ampliamente estudiados y prueban ejercer efectos antiinflamatorios y antinociceptivos, lo cual sugiere un rol posible en el control sintomático de la EII.

Aunque se han obtenido efectos positivos en el alivio de los síntomas y la calidad de vida en estudios clínicos, se requieren más investigaciones de alta calidad para evaluar la eficacia y la seguridad inmediata y a largo plazo del uso de *cannabis* en la CU y la EC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fuente de financiación

Ninguna.

REFERENCIAS

1. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(5):438-55. <https://doi.org/10.1038/nrd2553>
2. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 2008;153:199-215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>
3. Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanus LO. Cannabidiol—recent advances. *Chem Biodivers.* 2007;4(8):1678-92. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790147>
4. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care.* 2017;44(4):673-692. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.010>
5. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(1):155-165. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>
6. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1713-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1102942>
7. Weisshof R, El Jurdi K, Zmeter N, Rubin DT. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther.* 2018;35(11):1746-1762. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0795-9>
8. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(11):654-664. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.116>
9. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):516-25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
10. Battista N, Di Tommaso M, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Front Behav Neurosci.* 2012;6:9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00009>
11. Katz D, Katz I, Porat-Katz BS, Shoenfeld Y. Medical cannabis: Another piece in the mosaic of autoimmunity? *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(2):230-238. <https://doi.org/10.1002/cpt.568>
12. Acharya N, Penukonda S, Shcheglova T, Hagymasi AT, Basu S, Srivastava PK. Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(19):5005-5010. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612177114>
13. Hasenoehr C, Taschler U, Storr M, Schicho R. The gastrointestinal tract – a central organ of cannabinoid signaling in health and disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(12):1765-1780. <https://doi.org/10.1111/nmo.12931>
14. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(1):13-27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>

15. Capasso R, Borrelli F, Aviello G, Romano B, Scalisi C, Capasso F, et al. Cannabidiol, extracted from *Cannabis sativa*, selectively inhibits inflammatory hypermotility in mice. *Br J Pharmacol*. 2008;154(5):1001–1008. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.177>
16. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756–1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
17. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20–57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>
18. Ambrose T, Simmons A. Cannabis, Cannabinoids, and the Endocannabinoid System-Is there Therapeutic Potential for Inflammatory Bowel Disease? *J Crohns Colitis*. 2019;13(4):525–535. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy185>
19. Quezada SM, Briscoe J, Cross RK. Complementary and Alternative Medicine. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(6):1523–30. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000761>
20. Cheifetz AS, Gianotti R, Lubner R, Gibson PR. Complementary and Alternative Medicines Used by Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):415–429.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.004>
21. Swaminath A, Berlin EP, Cheifetz A, Hoffenberg E, Kinnucan J, Wingate L, et al. The Role of Cannabis in the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review of Clinical, Scientific, and Regulatory Information. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(3):427–435. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy319>
22. Fernández A, Simian D, Quera R, Flores L, Ibáñez P, Lubascher J, et al. Complementary and alternative medicine in patients with inflammatory bowel disease: A survey performed in a tertiary center in Chile. *Complement Ther Med*. 2018;40:77–82. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.07.016>
23. Hoffenberg EJ, McWilliams SK, Mikulich-Gilbertson SK, Murphy BV, Lagueux M, Robbins K, et al. Marijuana Use by Adolescents and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr*. 2018;199:99–105. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.041>
24. Kerlin AM, Long M, Kappelman M, Martin C, Sandler RS. Profiles of Patients Who Use Marijuana for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1600–1604. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5040-5>
25. Merker AM, Riaz M, Friedman S, Allegretti JR, Korzenik J. Legalization of Medicinal Marijuana Has Minimal Impact on Use Patterns in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2309–2314. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy141>
26. Phatak UP, Rojas-Velasquez D, Porto A, Pashankar DS. Prevalence and Patterns of Marijuana Use in Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):261–264. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001474>
27. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):513–28. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.008>
28. Couch DG, Maudslay H, Doleman B, Lund JN, O'Sullivan SE. The Use of Cannabinoids in Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):680–697. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy014>
29. Naftali T, Bar-Lev Schleider L, Dotan I, Lansky EP, Sklerovsky Benjaminov F, Konikoff FM. Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1276–1280.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.034>
30. Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M, et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci*. 2017;62(6):1615–1620. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4540-z>
31. Lahat A, Lang A, Ben-Horin S. Impact of cannabis treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot prospective study. *Digestion*. 2012;85(1):1–8. <https://doi.org/10.1159/000332079>
32. Irving PM, Iqbal T, Nwokolo C, Subramanian S, Bloom S, Prasad N, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):714–724. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy002>
33. Storr M, Devlin S, Kaplan GG, Panaccione R, Andrews CN. Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(3):472–80. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000440982.79036.d6>
34. Pesce M, Esposito G, Sarnelli G. Endocannabinoids in the treatment of gastrointestinal inflammation and symptoms. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:81–86. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.009>
35. Borrelli F, Aviello G, Romano B, Orlando P, Capasso R, Maiello F, et al. Cannabidiol, a safe and non-psychoactive ingredient of the marijuana plant *Cannabis sativa*, is protective in a murine model of colitis. *J Mol Med (Berl)*. 2009;87(11):1111–21. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0512-x>
36. Izzo AA, Fezza F, Capasso R, Bisogno T, Pinto L, Luvone T, et al. Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br J Pharmacol*. 2001;134(3):563–570. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704293>
37. Pagano E, Capasso R, Piscitelli F, Romano B, Parisi O, Finizio S, et al. An Orally Active Cannabis Extract with High Content in Cannabidiol Attenuates Chemically-Induced Intestinal Inflammation and Hypermotility in the Mouse.

- Front Pharmacol. 2016;7:341. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00341>
38. Leinwand KL, Jones AA, Huang RH, Jedlicka P, Kao DJ, de Zoeten EF, et al. Cannabinoid Receptor-2 Ameliorates Inflammation in Murine Model of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 27;11(11):1369-1380. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx096>
 39. Singh UP, Singh NP, Singh B, Price RL, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Cannabinoid receptor-2 (CB2) agonist ameliorates colitis in IL-10(-/-) mice by attenuating the activation of T cells and promoting their apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;258(2):256-67. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.11.005>
 40. Storr MA, Keenan CM, Emmerdinger D, Zhang H, Yüce B, Sibae A, et al. Targeting endocannabinoid degradation protects against experimental colitis in mice: involvement of CB1 and CB2 receptors. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(8):925-36. <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0359-6>
 41. Storr MA, Keenan CM, Zhang H, Patel KD, Makriyannis A, Sharkey KA. Activation of the cannabinoid 2 receptor (CB2) protects against experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(11):1678-85. <https://doi.org/10.1002/ibd.20960>
 42. Jamontt JM, Molleman A, Pertwee RG, Parsons ME. The effects of Δ^9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis. *Br J Pharmacol*. 2010;160(3):712-723. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00791.x>
 43. Schicho R, Bashashati M, Bawa M, McHugh D, Saur D, Hu HM, et al. The atypical cannabinoid O-1602 protects against experimental colitis and inhibits neutrophil recruitment. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(8):1651-1664. <https://doi.org/10.1002/ibd.21538>
 44. Uranga JA, Vera G, Abalo R. Cannabinoid pharmacology and therapy in gut disorders. *Biochem Pharmacol*. 2018;157:134-147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.048>
 45. Harvey BS, Sia TC, Wattchow DA, Smid SD. Interleukin 17A evoked mucosal damage is attenuated by cannabidiol and anandamide in a human colonic explant model. *Cytokine*. 2014;65(2):236-44. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2013.10.006>
 46. De Filippis D, Esposito G, Cirillo C, Cipriano M, De Winter BY, Scuderi C, et al. Cannabidiol reduces intestinal inflammation through the control of neuroimmune axis. *PLoS One*. 2011;6(12):e28159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028159>
 47. Nallathambi R, Mazuz M, Ion A, Selvaraj G, Weininger S, Fridlender M, et al. Anti-Inflammatory Activity in Colon Models Is Derived from Δ^9 -Tetrahydrocannabinolic Acid That Interacts with Additional Compounds in Cannabis Extracts. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2(1):167-182. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0027>

Cuerpos extraños radiopacos con doble contorno en la vía digestiva: ¿son siempre pilas de botón?

Are strange radiopaque bodies with double contours in the digestive tract always button cell batteries?

Alexis José Ormeño Julca, MD,^{1*} Nora Flor Echevarría López, MD.²

¹ Médico gastroenterólogo pediatra, servicio de pediatría; Hospital Regional Lambayeque. Chiclayo, Perú.

² Médico gastroenterólogo pediatra, servicio de pediatría. Clínica Miraflores AUNA. Piura, Perú.

*Correspondencia: Alexis José Ormeño Julca, alexisjulca@gmail.com

Fecha recibido: 20/09/18
Fecha aceptado: 06/02/19

Resumen

La ingesta accidental de cuerpos extraños constituye una emergencia en los servicios de atención pediátrica y el grupo más frecuentemente afectado se encuentra en los pacientes entre los 6 meses y los 3 años. Asimismo, la ingesta de pilas de botón es un factor de riesgo importante para el desarrollo de complicaciones tempranas severas como la perforación esofágica y mediastinitis, y a largo plazo, la aparición de estenosis.

Por este motivo, su identificación temprana y la extracción constituyen las estrategias más importantes de manejo. Se ha descrito como característico el hallazgo del doble contorno en la radiografía frontal cervico-toracoabdominal en estos pacientes. Sin embargo, se ha reportado el mismo signo radiológico en cuerpos extraños diferentes. En el presente artículo se presentan dos casos con estas características.

Palabras clave

Pila, botón, doble contorno, radiografía.

Abstract

Accidental ingestion of foreign bodies constitutes an emergency for pediatric care services especially since the group most frequently affected consists of children between 6 months and 3 years of age. Ingestion of button cell batteries has high risks for severe early complications such as esophageal perforations and mediastinitis, as well as the long term risk of stenosis. Early identification and extraction are the most important management strategies. A double contour on a frontal cervical, thoracic, or abdominal x-ray is characteristic, but this same radiological sign has been reported for other foreign bodies. We present two cases with these characteristics.

Keywords

Battery, button cell, double contour, radiography.

INTRODUCCIÓN

La ingesta accidental de cuerpos extraños constituye una emergencia en los servicios de gastroenterología, pediatría y cirugía pediátrica. Los problemas asociados con el tracto digestivo suelen ser benignos. Sin embargo, algunos de estos objetos pueden producir lesiones graves en el esófago (1, 2). Del total de casos, en la población pediátrica se reporta el 60-80 %, con una incidencia máxima entre los 6

meses y los 3 años (3). Los cuerpos extraños más frecuentemente registrados son monedas (50-70 % de los casos) (4-6); los objetos afilados como aretes, tachuelas, alfileres, agujas y huesos (33 %), y las baterías de botón (15 %) (4).

Los estudios radiológicos son de utilidad para el diagnóstico y la ubicación de los cuerpos extraños. No obstante, se reporta que solo un 65 % de estos son radiopacos (7, 8). En este sentido, cobra importancia realizar la diferenciación entre la ingestión de una moneda y de una pila de botón,

dadas sus características radiológicas similares y los distintos requerimientos terapéuticos que implican (9).

En la radiografía frontal cervico-toracoabdominal se ha descrito la presencia del signo de doble contorno como confirmatorio en los casos de pilas de botón impactadas en el esófago (10). Por tanto, se presentan dos casos de pacientes pediátricos que tuvieron esta característica radiológica, pero con la ingesta de cuerpos extraños diferentes.

CASO 1

Paciente varón de 4 años, natural de Piura, que ingresó por el servicio de emergencia del Hospital Santa Rosa de Piura, con el antecedente de ingesta de un cuerpo extraño, un día antes. A su ingreso, cursó con disfagia y sialorrea. Durante el examen físico, se encontró hemodinámicamente estable. Las pruebas de laboratorio no estuvieron alteradas y en la radiografía de tórax se evidenció un cuerpo extraño radiopaco y redondeado en el esófago superior, con doble contorno (**Figura 1A**). El paciente fue evaluado por el servicio de cirugía y se decidió su programación para la extracción con una sonda de Foley. Al terminar el procedimiento, se obtuvo un botón metálico de pantalón (**Figura 1B**). No se presentaron complicaciones después de la intervención y el paciente fue dado de alta con buena tolerancia oral.

CASO 2

Paciente varón de 1 año y 10 meses, natural de Chiclayo, que ingresó por el servicio de emergencia del Hospital Regional

Lambayeque de Chiclayo, con el antecedente de ingesta de un cuerpo extraño desconocido, 13 h antes. En principio, el paciente presentó una dificultad respiratoria que se resolvió espontáneamente. Luego de ello, se observaron vómitos e hiporexia. Asimismo, en el momento de ingreso se evidenció la existencia de sialorrea y disfagia. Durante el examen físico se halló hemodinámicamente estable y no se presentaron alteraciones en el hemograma ni en la bioquímica.

En la radiografía de tórax se observó un cuerpo extraño redondeado y radiopaco en el esófago superior, con doble contorno (**Figura 2A**). Ante la incertidumbre sobre el tipo de cuerpo extraño ingerido, y dada la sospecha de una pila de botón, se procedió a su inmediata programación para endoscopia bajo anestesia general. Finalmente, se extrajo una moneda (**Figura 2B**). El paciente toleró el procedimiento en forma adecuada y, luego de probarse vía oral, fue dado de alta.

DISCUSIÓN

En los pacientes de pediatría con cuerpos extraños ingeridos es indispensable el diagnóstico precoz y la extracción inmediata (idealmente dentro de las primeras 2 h) de las pilas de botón, ya que están relacionadas con complicaciones tempranas y usualmente severas (perforación esofágica, mediastinitis y fistula traqueoesofágica) y con complicaciones tardías, como en casos de desarrollo de estenosis esofágica (11, 12).

Si bien el signo del doble contorno en la radiografía frontal es característico de las pilas de botón, no es exclusivo de estos cuerpos extraños. Así lo reportan Gan y colaboradores (13), quienes documentaron el caso de una paciente

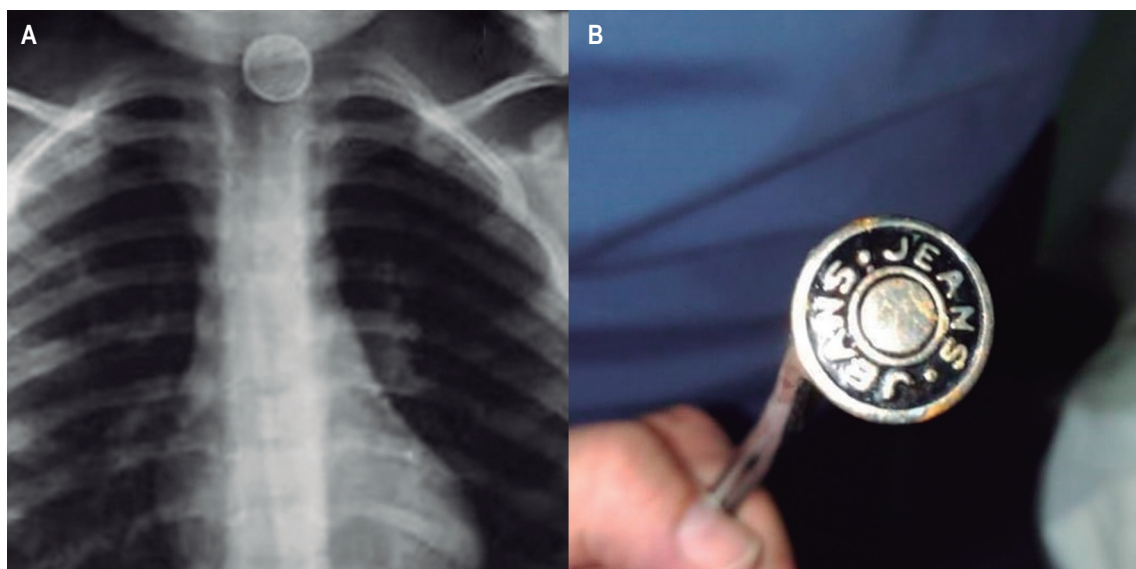


Figura 1. A. Radiografía posteroanterior de tórax que muestra un cuerpo extraño radiopaco y redondeado en el tercio superior del esófago, con un doble contorno. **B.** Botón metálico de pantalón extraído con una sonda de Foley.

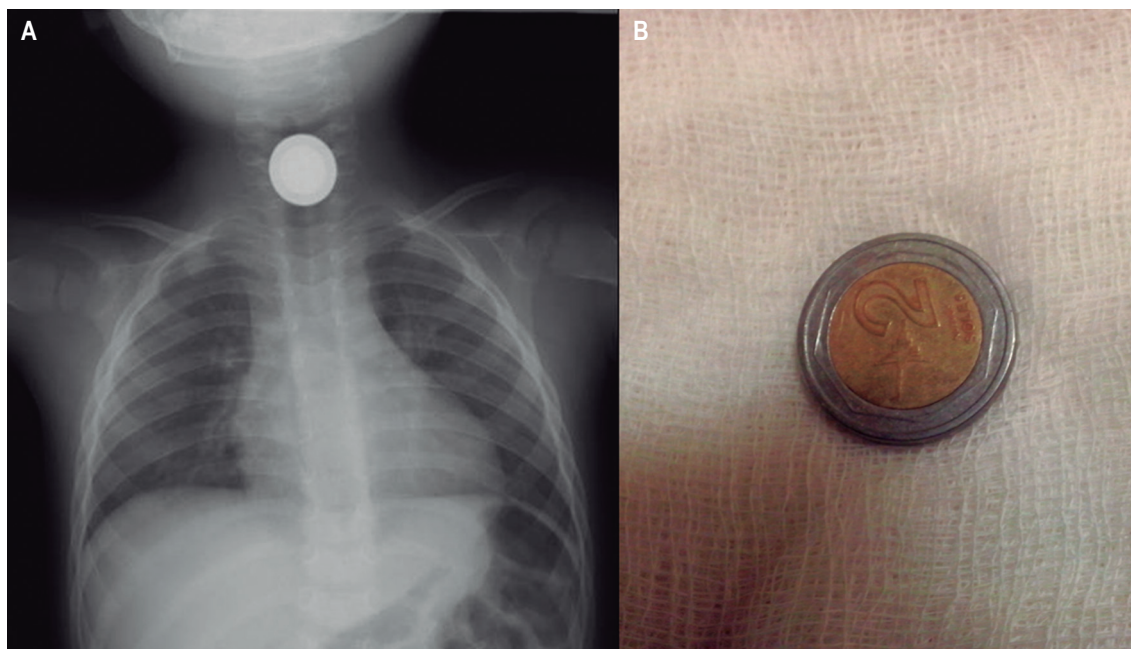


Figura 2. A. Radiografía anteroposterior de tórax que muestra un cuerpo extraño radiopaco y redondeado en el tercio superior del esófago, con doble contorno. B. Moneda extraída que corresponde a dos nuevos soles peruanos, los cuales contienen doble aleación y provocan una doble densidad en la radiografía frontal.

con ingesta de dos monedas juntas, impactadas en el esófago. Otro ejemplo de ello es observable en nuestros dos casos ya descritos.

Por tal motivo, se sugiere conocer las medidas de los diámetros de las diferentes monedas y de las baterías de botón que se usan en el medio local. Asimismo, se debe considerar que, en las radiografías, las monedas muestran un borde externo ancho, por lo que al tener una o dos aleaciones se presentan con una densidad uniforme o dos cambios de densidad. Esto las diferencia de las pilas de botón, que muestran un borde delgado y suelen presentar de 3 a 4 cambios de densidad (14).

En consecuencia, se recomienda solicitar siempre una radiografía lateral, en la cual sea posible visualizar la diferencia de diámetro entre el cátodo y el ánodo en el caso de la pila de botón, y a diferencia de la moneda, que muestra un borde uniforme (Figuras 3A y 3B) (4, 15).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

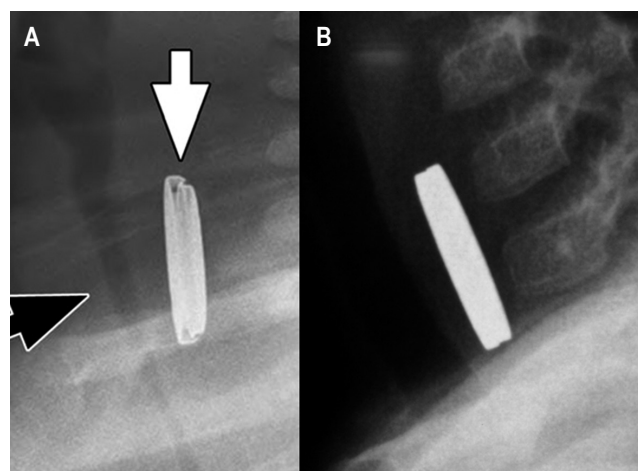


Figura 3. A. Radiografía lateral que muestra claramente la diferencia de diámetro entre el cátodo y el ánodo (flecha blanca), así como las diferentes densidades correspondientes a las distintas aleaciones que se encuentran en las pilas de botón (flecha negra). B. Radiografía lateral de un paciente con ingesta de doble moneda, las cuales se hallan adosadas entre sí, por lo que muestran un borde lateral uniforme y una sola densidad radiológica.

REFERENCIAS

1. Guzmán F, Morales JA, Chacín Z. Evaluación, diagnóstico y manejo de los cuerpos extraños en esófago en pacientes pediátricos: experiencia en el Hospital Universitario de Maracaibo, marzo 1996-marzo 2000. *Arch Venez Pueri Pediatr*. 2001;64(3):148-152.
2. Barber GB, Peppercorn MA, Ehrlich C, Thurer R. Esophageal foreign body perforation: report of an unusual case and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1984;79(7):509-11.
3. Kay M, Wyllie R. Pediatric foreign bodies and their management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7(3):212-8. <https://doi.org/10.1007/s11894-005-0037-6>
4. Ormeño A, Florián A. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes atendidos con cuerpos extraños en vía digestiva en el Instituto Nacional de Salud del Niño desde Enero del 2009 hasta Diciembre del 2011. *Rev Peru Pediatr*. 2013;66(2):51-61.
5. Arana A, Hauser B, Hachimi-Idrissi S, Vandenplas Y. Management of ingested foreign bodies in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2001;160(8):468-72. <https://doi.org/10.1007/s004310100788>
6. Cheng W, Tam PK. Foreign-body ingestion in children: experience with 1,265 cases. *J Pediatr Surg*. 1999;34(10):1472-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(99\)90106-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(99)90106-9)
7. Brady PG, Johnson WF. Removal of foreign bodies: the flexible fiberoptic endoscope. *South Med J*. 1977;70(6):702-4. <https://doi.org/10.1097/00007611-197706000-00019>
8. Daza W, Sánchez E, Urueña M. Urgencias pediátricas: cuerpos extraños en el tracto digestivo alto. *Temas pediátricos* 2008;25(1):52-56.
9. Jatana KR, Litovitz T, Reilly JS, Koltai PJ, Rider G, Jacobs IN. Pediatric button battery injuries: 2013 task force update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(9):1392-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.06.006>
10. Bakshi SS. Button Battery Ingestion. *Balkan Med J*. 2018;35(2):212-213. <https://doi.org/10.4274/balkan-medj.2017.0523>
11. Etttyreddy AR, Georg MW, Chi DH, Gaines BA, Simons JP. Button battery injuries in the pediatric aerodigestive tract. *Ear Nose Throat J*. 2015;94(12):486-93. <https://doi.org/10.1177/0145556131509401207>
12. Fuentes S, Cano I, Benavent MI, Gómez A. Severe esophageal injuries caused by accidental button battery ingestion in children. *J Emerg Trauma Shock*. 2014;7(4):316-321. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.142773>
13. Gan RW, Nasher O, Jackson PB, Singh SJ. Diagnosis of button battery ingestion by 'halo' radiographic sign: an exception to the rule. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015209908. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209908>
14. Blanco-Rodríguez G, Penchyna-Grub J, Ochoa-Guajardo PL, Álvarez-Neri H, Porras-Hernández JD, Teyssier-Morales G. ¿Qué tan urgente es extraer una pila de disco alojada en el esófago? *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2008;65(4):282-289.
15. Pugmire BS, Lin TK, Pentiuik S, de Alarcon A, Hart CK, Trout AT. Imaging button battery ingestions and insertions in children: a 15-year single-center review. *Pediatr Radiol*. 2017;47(2):178-185. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3751-3>

Sarcoma gástrico primario: reporte de caso y revisión de la literatura

Primary gastric sarcoma: Case report and literature review

Helena Facundo Navia, MD,^{1*} Juliana Rendón Hernández, MD,² Jorge Mesa, MD.³

¹ Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

² Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

³ Especialista en Patología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Helena Facundo Navia, MD, helefacus@gmail.com

Fecha recibido: 22/10/18

Fecha aceptado: 18/12/18

Resumen

El cáncer gástrico, patología neoplásica de innegable importancia, corresponde en el 90 % de los casos a un adenocarcinoma. Dentro del 10 % restante, los linfomas y los tumores estromales gastrointestinales (*Gastrointestinal Stromal Tumor*, GIST) constituyen la mayoría. Sin embargo, los sarcomas no GIST siguen siendo un diagnóstico diferencial posible para tener en cuenta y configuran una patología neoplásica de tratamiento fundamentalmente quirúrgico.

En particular, el leiomioma representa menos del 1 % de los tumores malignos del estómago y la literatura disponible al respecto consiste en reportes de caso o serie de casos. Por su rareza, presentamos este caso clínico y revisamos la literatura relacionada.

Palabras clave

Leiomioma, neoplasias gástricas, tumores mesenquimales.

Abstract

Gastric cancer, a neoplastic pathology of undeniable importance, accounts for 90% of cases to adenocarcinoma. GIST lymphomas and gastrointestinal stromal tumors are the majority of the other 10%. However, non-GIST sarcomas remain a possible differential diagnosis to keep in mind and constitute a neoplastic pathology whose treatment is fundamentally surgical. Leiomyoma represents less than 1% of malignant stomach tumors, and the available literature consists of case reports or case series. Because of its rarity, we present this clinical case and review the literature.

Keywords

Leiomyoma, gastric neoplasms, mesenchymal tumors.

INTRODUCCIÓN

El leiomioma gástrico primario es un tumor maligno no epitelial, proveniente de las células del estroma muscular, que frecuentemente metastatiza al hígado y al pulmón. Este es el más común de los sarcomas del estómago, los cuales en todo el mundo constituyen menos del 2 % de los cánceres gástricos (1). Su presentación clínica es sutilmente diferente a la del adenocarcinoma y el diagnóstico prequirúrgico puede ser difícil.

En un artículo clásico de 1948, publicado en JAMA, los doctores Bassler y Peters (2) mencionaron las diferencias clínicas entre los sarcomas y los carcinomas gástricos e invitaron a considerar la posibilidad diagnóstica del sarcoma en el escenario clínico de la neoplasia gástrica maligna.

Entre las características relevantes de los sarcomas están la edad de presentación temprana (en promedio 38 años), la mayor frecuencia en hombres, los cuadros clínicos prolongados en el tiempo con menos caquexia que en el adenocarcinoma y el dolor intenso como síntoma cardinal que

se asocia con un sangrado masivo, especialmente en estadios avanzados.

Desde aquella publicación, nuestro conocimiento sobre los sarcomas se ha expandido y su clasificación ha sido revisada en diversas ocasiones. Sin embargo, estas observaciones siguen siendo válidas y útiles en la clínica.

Presentamos el caso de un hombre joven con historia familiar de adenocarcinoma gástrico, que debuta con dolor y sangrado digestivo, en quien se confirma el diagnóstico de leiomioma sarcoma gástrico primario, y revisamos la literatura.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 42 años con un cuadro de 3 meses de evolución de dolor abdominal y melenas. Además, presenta antecedentes familiares del abuelo y el padre, quienes tuvieron un adenocarcinoma gástrico a los 70 y los 53 años, respectivamente. La endoscopia alta describe una masa subcardial en la curvatura mayor, vegetante y ulcerada, de 5 cm de diámetro. La biopsia reporta un pólipo hiperplásico negativo para malignidad.

Al llegar al Instituto Nacional de Cancerología, se realiza una nueva endoscopia y una biopsia, cuyos hallazgos son una lesión polipoide ulcerada, subcardial, de 6 x 8 cm con base de implantación de 3 cm, lobulada y firme. La patología corresponde a una lesión mesenquimal fusocelular que, tras el estudio con inmunohistoquímica, es clasificado como un leiomioma. Entre tanto, el paciente presenta dos

nuevos episodios de sangrado digestivo que requieren transfusión de hemoderivados y persiste con dolor abdominal de difícil manejo.

La tomografía contrastada de tórax y abdomen evidencia una masa gástrica y se descartan lesiones metastásicas (**Figura 1**). Se realiza entonces la resección quirúrgica mediante una gastrectomía total con disección ganglionar D1 y la reconstrucción en Y de Roux. La evolución posoperatoria es favorable y es dado de alta a los 7 días.

El diagnóstico patológico definitivo es un leiomioma sarcoma de alto grado, de 14 x 12 cm, con 50 mitosis en 50 campos de alto poder, un Ki67 del 40 %, bordes libres y 15 ganglios libres de tumor (**Figuras 2 y 3**). El paciente fue valorado por el servicio de oncología clínica que no indicó una terapia adyuvante. El seguimiento a 28 meses no ha mostrado recidiva tumoral y la condición general del individuo es buena. El dolor y el sangrado digestivo remitieron completamente tras la cirugía.

DISCUSIÓN

Los sarcomas constituyen el 1-2 % de los tumores malignos gastrointestinales; la mayoría corresponden a leiomiomas y la localización más frecuente es el estómago (1, 3). Otros tipos de sarcomas en el tracto gastrointestinal, como el sinovial, el granulocítico y el sarcoma de Ewing, han sido reportados de manera aislada y representan verdaderas rarezas (4-9).

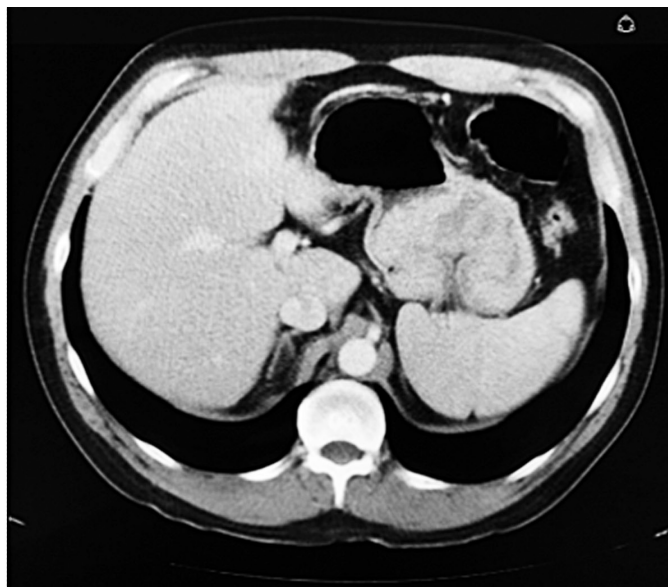


Figura 1. Tomografía axial computarizada (TAC) abdominal que evidencia la masa gástrica. Cortes coronal y axial.

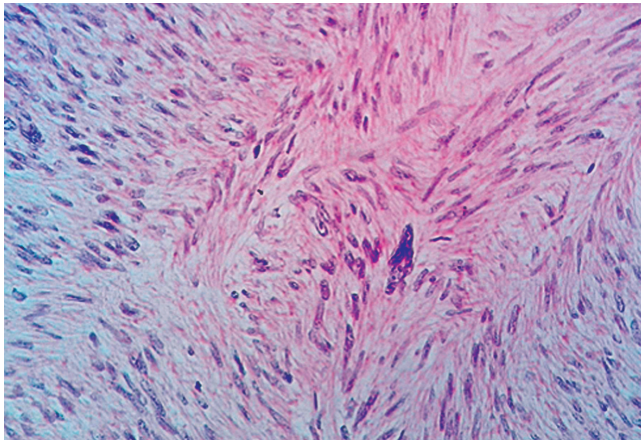


Figura 2. Tinción de hematoxilina-eosina. Células fusiformes con núcleo atípico.

La actividad mitótica ha mostrado ser el indicador aislado más importante en el pronóstico de la enfermedad y la cirugía continúa siendo el pilar del tratamiento (8-12).

Asimismo, el alto grado tumoral, la presencia de metástasis al momento del diagnóstico, el tamaño tumoral y la resección quirúrgica incompleta son factores independientes de pobre pronóstico (13, 14).

La naturaleza de estas neoplasias y las particularidades de su comportamiento biológico hacen que la resección quirúrgica en bloque, incluso con órganos vecinos si están comprometidos, tenga importancia capital en disminuir la posibilidad de recidiva. A diferencia de los adenocarcinomas, los sarcomas crecen localmente e invaden por contigüidad, con una baja tendencia a las metástasis ganglionares (15). Sin embargo, la extensión de la disección ganglionar indicada es motivo de discusión, pues existen algunos reportes de compromiso ganglionar hasta en el 15 % de los casos, según la serie (16). Las terapias adyuvantes, como la quimio y la radioterapia, tienen un papel marginal y se aplican principalmente en casos de paliación por lesiones primarias irresecables o recidivas (17).

En la revisión de la clasificación de los sarcomas, el lugar de los leiomiomas ha sido relativamente estable y estos

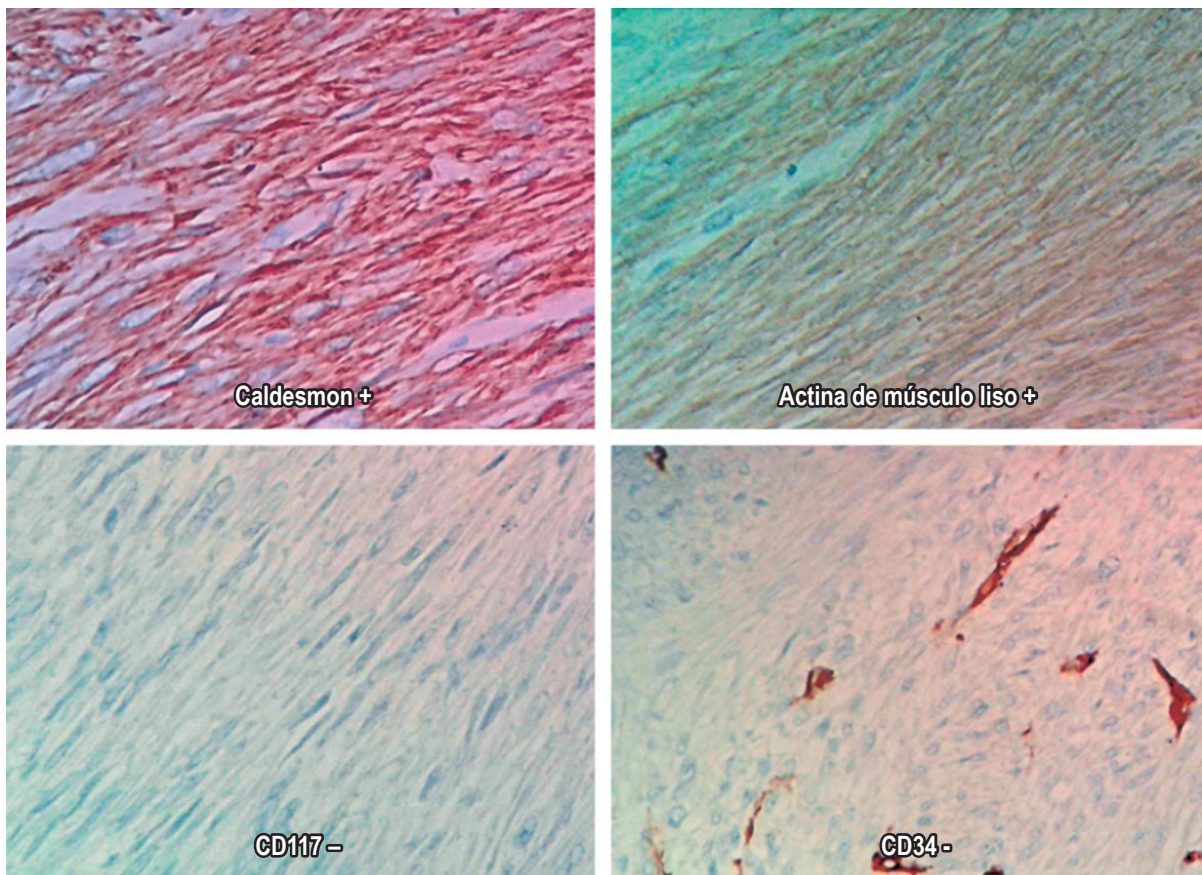


Figura 3. Inmunohistoquímica positiva para actina del músculo liso y caldesmona, negativo para CD117 y CD34.

se diferencian fundamentalmente de los GIST por las técnicas de inmunohistoquímica (18). Como constituyen lesiones intramurales y extramucosas, el diagnóstico mediante endoscopia y biopsia no es siempre fácil. La sospecha clínica, que lleva a la realización de biopsias en profundidad, y las técnicas de imagen son claves en el establecimiento del diagnóstico prequirúrgico (19). La diferenciación entre el leiomioma y el leiomiosarcoma también es difícil de determinar en las biopsias y a menudo se requiere la pieza quirúrgica a fin de establecer el diagnóstico de certeza, pues la presencia de atipia celular y las mitosis son las claves del diagnóstico diferencial (20).

En la literatura se encuentran múltiples clasificaciones para los sarcomas en general y específicamente para los sarcomas de tejidos blandos. La Federación Nacional de Centros de Lucha contra el Cáncer (FNCLCC) ha propuesto un sistema de clasificación para los sarcomas viscerales y de tejidos blandos, basado en tres aspectos: el grado de diferenciación, la ulceración y la tasa mitótica. Este sistema ha sido validado y es ampliamente utilizado (21, 22).

El tamaño tumoral (5 cm es un punto de inflexión), así como la presencia de metástasis al momento del diagnóstico, tienen importancia en el pronóstico y están incluidos en el sistema de estadificación TNM del Comité Conjunto Norteamericano sobre el Cáncer (*American Joint Committee on Cancer*, AJCC). La supervivencia global a 5 años para los sarcomas gástricos es variable y ha sido reportada entre el 16 y el 56 % según el grado tumoral y el éxito en la resección quirúrgica completa. Las recidivas suelen presentarse en torno a los 2 años de la resección y oscilan entre el 36 y el 60 % (17).

El presente caso es un leiomiosarcoma de alto grado, según la clasificación de la FNCLCC, con un puntaje total de 7, que corresponde a diferenciación (2 puntos), mitosis (3 puntos) y necrosis (2 puntos) (Tabla 1).

No existe unanimidad de criterio sobre la necesidad de una disección ganglionar formal, y en general, se sabe de la baja tendencia de esta neoplasia a las metástasis por vía linfática. En contraste, su preferencia por la vía hematogénea es reconocida. Prima entonces la decisión del cirujano, basada en los hallazgos clínicos y quirúrgicos. En este caso, no había evidencia macroscópica de adenopatías y se realizó un vaciamiento de primer nivel, D1. Sin embargo, se obtuvieron 15 ganglios, todos negativos para tumor.

Un aspecto particular del caso reportado es la presencia de un adenocarcinoma gástrico en dos familiares del paciente, en primer grado de consanguinidad. Se han descrito reportes en la literatura de la coexistencia entre la histología del adenocarcinoma y los GIST, o del adenocarcinoma y los linfomas gástricos en un mismo paciente (23, 24). No obstante, la asociación familiar entre el sarcoma y el adenocarcinoma gástricos no está referida en los síndromes conocidos de cáncer gástrico hereditario y los

autores no conocemos de registros previos con esta característica. Este es un elemento que debe considerarse para la observación clínica y los futuros estudios.

Tabla 1. Parámetros de clasificación de sarcomas de la FNCLCC.

Aspecto	Criterio
Diferenciación	
1 punto	Bien diferenciado, estructura que recuerda al tejido maduro.
2 puntos	Moderadamente diferenciado; tipo histológico definido.
3 puntos	Indiferenciado, estructura que recuerda el tejido embrionario.
Recuento de mitosis	
1 punto	0-9 en 10 campos de alto poder.
2 Puntos	10-19 en 10 campos de alto poder.
3 Puntos	>20 en 10 campos de alto poder.
Necrosis tumoral (microscópica)	
1 Punto	Sin necrosis.
2 Puntos	≤50 % necrosis.
3 puntos	>50 % necrosis.
Grado histológico	
Grado 1	Puntaje total: 2-3.
Grado 2	Puntaje total: 4-5.
Grado 3	Puntaje total: 6-8.

Modificada de la referencia 21

CONCLUSIONES

El leiomiosarcoma gástrico primario es una entidad poco frecuente pero claramente establecida, cuyo tratamiento se basa en la resección quirúrgica radical. Su pronóstico es superior al del adenocarcinoma gástrico. Sus características clínicas permiten sospecharlo, pero el diagnóstico de certeza es difícil en la fase prequirúrgica y está basado en los hallazgos de la histopatología, con especial énfasis en la inmunohistoquímica.

REFERENCIAS

1. McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence W, Kay S, Horsley JS, Parker GA. Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors. *Ann Surg*. 1987;206(6):706-10. <https://doi.org/10.1097/0000658-198712000-00004>
2. Bassler A, Peters AG. Distinctions between gastric sarcoma and carcinoma with special reference to the infiltrating types of sarcoma. *J Am Med Assoc*. 1948;138(7):489-94. <https://doi.org/10.1001/jama.1948.02900070021005>
3. Peñaherrera V, Abarca J, Carrillo L. Leiomiosarcoma: reporte de un caso clínico. *Rev Med*. 2003;9(4):327-330.
4. Billings SD, Meisner LF, Cummings OW, Tejada E. Synovial sarcoma of the upper digestive tract: a report of two cases

- with demonstration of the X;18 translocation by fluorescence in situ hybridization. *Mod Pathol*. 2000;13(1):68-76. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880011>
5. Zhou W, Vasquez JC, O'Donnell MR, Paz BI. Clinical manifestations of gastrointestinal granulocytic sarcoma requiring surgical treatment. *Am Surg*. 2001;67(8):764-6.
 6. Agaimy A, Gaumann A, Schroeder J, Dietmaier W, Hartmann A, Hofstaedter F, et al. Primary and metastatic high-grade pleomorphic sarcoma/malignant fibrous histiocytoma of the gastrointestinal tract: an approach to the differential diagnosis in a series of five cases with emphasis on myofibroblastic differentiation. *Virchows Arch*. 2007;451(5):949-57. <https://doi.org/10.1007/s00428-007-0495-3>
 7. Kim HS, Kim S, Min YD, Kee KH, Hong R. Ewing's Sarcoma of the Stomach; Rare Case of Ewing's Sarcoma and Suggestion of New Treatment Strategy. *J Gastric Cancer*. 2012;12(4):258-261. <http://dx.doi.org/10.5230/jgc.2012.12.4.258>
 8. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg*. 1991;214(5):569-574. <https://doi.org/10.1097/00000658-199111000-00006>
 9. Weledji EP, Enoworock G, Ngowe MN. Gastric leiomyosarcoma as a rare cause of gastric outlet obstruction and perforation: a case report. *BMC Res Notes*. 2014;7:479. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-479>
 10. Carson W, Karakousis C, Douglass H, Rao U, Palmer ML. Results of aggressive treatment of gastric sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 1994;1(3):244-51. <https://doi.org/10.1007/BF02303530>
 11. Lehnert T, Sinn HP, Wolf O. Diagnosis and surgical treatment of gastric sarcoma. *Onkologie* 1994;17:391-396. <https://doi.org/10.1159/000218444>
 12. Koga H, Ochiai A, Nakanishi Y, Sasako M, Mizuno S, Kinoshita T, et al. Reevaluation of prognostic factors in gastric leiomyosarcoma. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(8):1307-12.
 13. Medina-Franco H, Eltoum IE, Urist MM, Heslin MJ. Primary gastrointestinal sarcomas. *Am Surg*. 2000;66(12):1171-5.
 14. Farrugia G, Kim CH, Grant CS, Zinsmeister AR. Leiomyosarcoma of the stomach: determinants of long-term survival. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(6):533-6. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60459-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60459-5)
 15. Yao KA, Talamonti MS, Langella RL, Schindler NM, Rao S, Small W, et al. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Surgery*. 2000;128(4):604-12. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.108056>
 16. Álvarez R, Arancibia A, Klaassen R, Gutiérrez G, González R, Molina H, et al. Tumores gástricos de estirpe muscular. *Rev Chil Cir*. 2003;55(5):470-475.
 17. Beyrouti MI, Beyrouti R, Amar M, Frikha F, Abid M, Affes N, et al. Sarcomes gastriques. *La Presse Médicale*. 2008;37(3):e60-e66. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.05.004>
 18. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014;64(1):2-11. <https://doi.org/10.1111/his.12267>
 19. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii102-12. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu254>
 20. Miettinen M. Smooth muscle tumors of soft tissue and non-uterine viscera: biology and prognosis. *Mod Pathol*. 2014;27 Suppl 1:S17-29. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.178>
 21. Baig MA. Evaluation of performance of various histological grading systems of soft tissue sarcomas and the prognosis (metastatic risk and survival rate). *Int J Res Med Sci*. 2015;3(9):2394-2401. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20150637>
 22. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):350-62. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.1.350>
 23. Khoshnevis J, Rakhshan A, Sobhiyeh MR, Gholizadeh B, Rahbari A, Adhami F, et al. Simultaneous gastric adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor of the stomach: a case report. *Iran J Cancer Prev*. 2013;6(1):55-58.
 24. Weng CH, Wang RC, Wu CC, Lin TH. Treatment of synchronous adenocarcinoma and lymphoma of the stomach: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(6):783-785. <https://doi.org/10.3892/mco.2016.1044>

Leiomioma y colitis ulcerosa: reporte de caso

Leiomyoma and ulcerative colitis: Case report

Carolina Delgado Martínez, MD,^{1*} Elena San Miguel Amelivia, MD,¹ Theodora Savescu, MD,¹ Mercedes Butrón Villa, MD.²

¹ Servicio Aparato Digestivo, Hospital Universitario Getafe, Madrid, España.

² Servicio Anatomía Patológica, Hospital Universitario Getafe, Madrid, España.

*Correspondencia: Carolina Delgado Martínez, cdelgadom91@gmail.com

Fecha recibido: 18/11/18
Fecha aceptado: 28/01/19

Resumen

Los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) presentan un mayor riesgo de cáncer colorrectal (CCR), debido a la inflamación crónica, la susceptibilidad genética y los factores de riesgo ambientales. Sin embargo, las neoplasias no epiteliales son infrecuentes.

Presentamos el caso de un varón de 83 años con una CU de larga evolución, que presenta una lesión polipoide. Una vez resecada, se diagnosticó de un leiomioma de alto grado. En la literatura, únicamente se han publicado tres casos previos de leiomioma en pacientes con CU, por lo que este reporte representaría el cuarto caso. La asociación directa de la CU y el leiomioma no ha sido bien establecida. No obstante, se sugiere que la inmunosupresión y la inflamación crónica son factores de riesgo.

Palabras clave

Leiomioma, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa (CU), detección de displasia.

Abstract

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) patients present an increased risk of colorectal cancer (CRC) due to chronic inflammation, genetic susceptibility and environmental risk factors. In contrast, non-epithelial neoplasms are uncommon.

We discuss the case of an 83-year-old male with a long-standing UC, presenting with a polypoid lesion. Once resected, the lesion was identified as a high-grade leiomyoma. A review of the literature revealed that only three previous cases of leiomyoma among patients with UC have been published. Thus, this one would represent the fourth case where this rare non-epithelial neoplasm was detected in a patient with UC. The direct association of UC and leiomyoma has not been well established; however, immunosuppression is suggested to be a risk factor for leiomyoma in the literature.

Keywords

Leiomyoma, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, dysplasia screening.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia con un mayor riesgo de cáncer colorrectal (CCR) y tiene una incidencia acumulada del 18 % después de 30 años de patología. El aumento del riesgo de CCR se atribuye a tres aspectos principales: el efecto carcinogénico de la inflama-

ción crónica de la mucosa, la predisposición genética y los factores ambientales (1, 2).

Para prevenir la morbilidad asociada al CCR en pacientes con EII, el cribado de displasia con vigilancia endoscópica debe comenzar a los 8 años posteriores al diagnóstico de colitis izquierda, pancolitis o enfermedad de Crohn (EC) con un tercio del colon afectado, o al diagnós-

tico de colangitis esclerosante primaria (*Primary Sclerosing Colangitis, PSC*).

La frecuencia de esta vigilancia depende de los factores de riesgo individuales presentes, como antecedentes familiares de CCR, diagnóstico de PSC, pseudopólipos inflamatorios, inflamación histológica grave o afectación extensa de la mucosa. La periodicidad de la vigilancia de detección se divide en dos grupos según el riesgo subyacente: pacientes de bajo riesgo, a los que se les debe realizar una endoscopia cada 3 a 4 años, o de alto riesgo, cada 1-2 años (3, 4).

Al contrario que con el CCR, no se ha establecido el riesgo de neoplasias colónicas no epiteliales entre estos pacientes. Solo un pequeño número de casos han sido reportados en la literatura. Los tumores no epiteliales del tracto gastrointestinal son enfermedades raras y su incidencia es inferior al 2,6 % de todos los tumores de esta localización.

Así, desde 2000 se han notificado 31 casos de leiomioma colorrectal. El diagnóstico diferencial para este tipo de cáncer debe incluir linfoma, tumor del estroma gastrointestinal (*Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST*) y pólipo fibroide inflamatorio. Solo un estudio histológico con inmunohistoquímica puede verificar el tipo de neoplasia (2).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 83 años, con buen estado funcional, pero con antecedentes de tromboembolismo pulmonar recurrente, así como de enfermedad obstructiva crónica pulmonar (EPOC), adenoma suprarrenal no funcional estable y diagnóstico de colitis ulcerosa (CU) a los 73 años (A3 S3 E3, según la clasificación de Montreal).

El paciente estaba bajo tratamiento inicial con esteroides y mesalazina. Poco después del diagnóstico, desarrolló criterios corticodependientes y comenzó con azatioprina, con lo cual se logró una remisión clínica y biológica.

Luego de 6 años del diagnóstico, se identificó, mediante una colonoscopia de revisión, una CU quiescente, sin datos de actividad aguda. Además, se encontraron múltiples pólipos inflamatorios histológicamente confirmados. El paciente permaneció en remisión clínica y biológica con azatioprina de 200 mg y mesalazina de 2,4 g diarios. Debido a la larga evolución de la enfermedad y a los factores de riesgo individuales, se inició el cribado de displasia con endoscopia cada 2 años.

Después de 8 años del diagnóstico, se identificó, a partir de la colonoscopia de cribado, un pólipo sésil de 15 mm (0-Is, clasificación de París) erosionado en su cúspide. Se tomaron biopsias y la histología demostró un adenoma tubular con cambios pseudosarcomatosos sobre una mucosa con inflamación crónica.

Así, se realizó una segunda colonoscopia precoz con la resección del pólipo (**Figura 1**). El estudio histológico

demostró un sarcoma de alto grado de tipo leiomioma con márgenes afectados. La inmunohistoquímica era positiva para la vimentina y negativa para el c-kit y el CD34 (**Figuras 2A y 2B**).

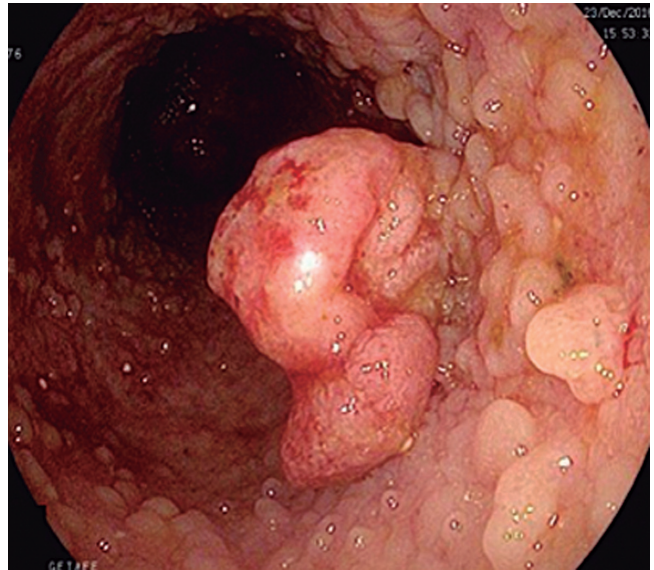


Figura 1. Un pólipo sésil de 15 mm (0-Is de la clasificación de París) en el colon ascendente.

Se efectuó una tomografía computarizada (TC) abdominal que no reveló una enfermedad locorregional ni a distancia (T2N0M0, estadio IIB). El caso fue presentado en una sesión multidisciplinaria y, dada la inflamación crónica de larga evolución y la extensión de la enfermedad, se decidió realizar una proctocolectomía.

En febrero de 2017, el paciente fue intervenido quirúrgicamente y se le realizó una proctocolectomía total con una ileostomía de Brooke. Durante el período posoperatorio, presentó un hemoperitoneo secundario a la reintroducción de anticoagulación, por causa del alto riesgo trombótico. El paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI), tuvo una evolución tórpida y falleció en abril del mismo año.

DISCUSIÓN

Los pacientes con CU tienen un mayor riesgo de desarrollar CCR. Sin embargo, no se ha establecido el riesgo de neoplasias no epiteliales en estos pacientes, el cual parece ser bajo. De hecho, existen solo tres casos reportados de leiomioma en pacientes con CU (**Tabla 1**). Además de ellos, hay cinco casos informados de este tipo de tumores (leiomioma, GIST y neuromas gastrointestinales) asociados con la EC (5).

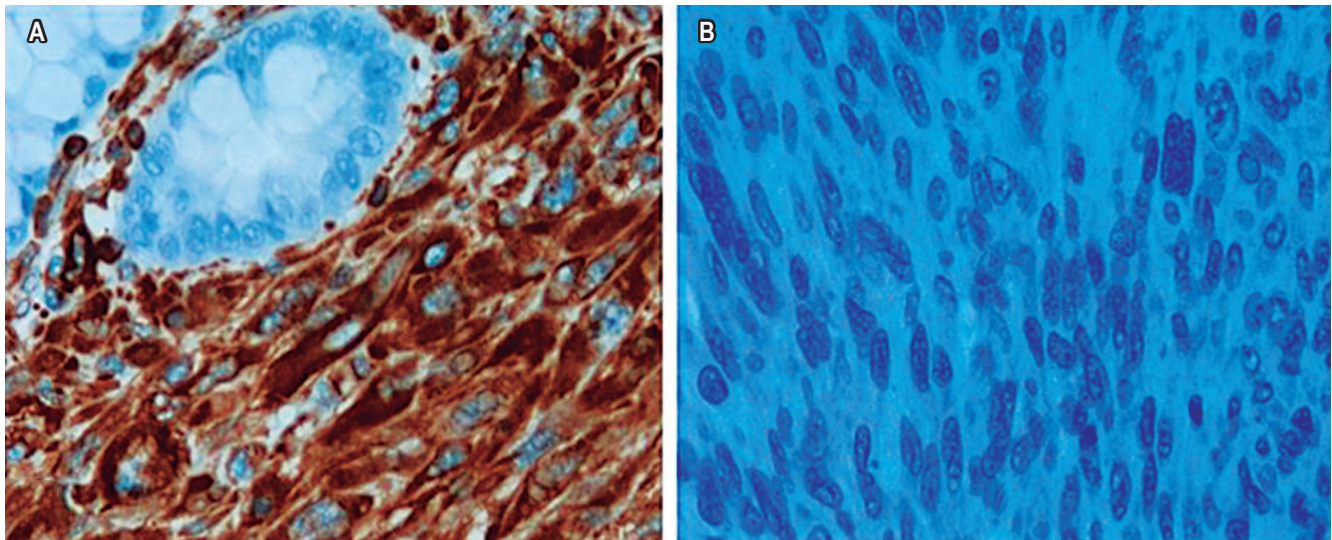


Figura 2. A. La inmunohistoquímica fue positiva para la vimentina. B. La inmunohistoquímica fue negativa para el c-kit y el CD34.

Tabla 1. Casos de leiomiomasarcoma en pacientes con CU reportados

Edad	Sexo	Duración	Tratamiento	Actividad	Síntomas	Ubicación	Presentación endoscópica	Tamaño	Tipo de cirugía
30	Mujer	5 años	Corticoides + azatioprina	Actividad severa	Sangrado	Colon izquierdo	Lesión polipode	40 mm	Hartmann con una ileostomía
70	Mujer	30 años	-	Actividad severa	Sangrado	Recto	Lesión polipode	17 mm	Proctocolectomía total con ileostomía final
51	Mujer	30 años	Ácido 5-aminosalicílico	Remisión	Sin síntomas	Colon izquierdo	Lesión ulcerada	30 mm	Colectomía izquierda
83	Hombre	10 años	Azatioprina + Ácido 5-aminosalicílico	Remisión	Sin síntomas	Colon derecho	Lesión polipode	15 mm	Proctocolectomía total con ileostomía final

El leiomiomasarcoma tiene una prevalencia del 10-20 % entre todos los sarcomas de partes blandas. Las localizaciones más frecuentes son el útero, el retroperitoneo y el aparato gastrointestinal. Las afectaciones gastrointestinales clásicas son en el estómago (50 %), el intestino delgado (30 %), colorrectal (15 %) y el esófago (5 %). Sin embargo, con la reclasificación de los tumores de estoma mesenquimal desde 2000, estos porcentajes podrían haber cambiado. Entre todos los tumores colorrectales malignos, los sarcomas colorrectales tienen una prevalencia del 0,1 % (4, 6).

Este es un tumor originado de fibra muscular liso y se caracteriza por tener un índice mitótico elevado y una atipia celular marcada. En cuanto a los factores de riesgo, se encuentran la edad avanzada, la exposición a la radiación y la predisposición genética. Asimismo, se ha reportado la

implicación de la inmunosupresión y la inflamación crónica del tracto gastrointestinal (2, 3, 7).

En efecto, 3 de los 4 pacientes con leiomiomasarcoma sobre CU tenían más de 50 años y el 75 % eran mujeres. La mayoría de ellos tenían una enfermedad de larga evolución y solo uno estaba siendo tratado con altas dosis de corticoesteroides; la mitad de estaba en remisión. La lesión endoscópica más frecuente era de tipo polipode. Además, uno de los pacientes fue sometido a una colectomía parcial, mientras que a otro se le realizó un Hartmann y una ileostomía de descarga. Nuestro paciente es el de mayor edad reportado y el primero en presentar una localización derecha (**Tabla 1**).

Entre tanto, la edad de aparición de estos tumores oscila entre 40 y 60 años y son más frecuentes en hombres y en la población afroamericana, en comparación con los caucási-

cos. Su tratamiento depende, principalmente, de la resección quirúrgica completa, con una alta tasa de recurrencia local (38-80 %), y de la diseminación hematógena (55-71 %). El hígado el órgano suele ser el órgano más afectado, seguido por los pulmones y los huesos.

La apariencia endoscópica no es específica y el diagnóstico diferencial se debe hacer a partir del linfoma, el GIST y el pólipo fibroso inflamatorio. La TAC abdominal o la resonancia magnética nuclear son útiles para evaluar el estadio de la enfermedad y para el seguimiento posquirúrgico (9).

El diagnóstico se fundamenta en la histología y en la inmunohistoquímica. Las células presentan un aspecto fusiforme, con un núcleo característico conocido como *en cigarro puro*. El grado histológico depende del número de mitosis, así como del grado de diferenciación y del porcentaje de necrosis. Por su parte, la inmunohistoquímica es positiva para los marcadores de células musculares lisas como la vimentina, la actina específica del músculo liso (*Smooth Muscle Actin*, SMA), HHF-35 y desmina, y negativa para el c-kit (CD 117) y el CD 34, el AE1/AE3 y la S-100, entre otros.

Dentro de este contexto, la piedra angular del tratamiento es la cirugía con intención curativa. En pacientes con una actividad inflamatoria marcada y afectación extensa, la panproctocolectomía se considera la cirugía de elección. Sin embargo, en aquellos que están en remisión, la resección parcial parece ser una técnica apropiada.

El leiomioma sarcoma es un tumor de mal pronóstico, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 30 % en aquellos pacientes sin factores de riesgo asociados, que son la minoría. Los factores de mal pronóstico incluyen un tamaño tumoral >5 cm, un alto grado histológico, una edad >60 años y unos márgenes quirúrgicos afectados.

Nuestro paciente presentaba dos factores de mal pronóstico, además del riesgo inherente de la cirugía colorrectal, y múltiples comorbilidades que condicionaron su desenlace. Por tanto, es importante realizar el manejo de cada caso de forma individualizada.

En los últimos años, se han desarrollado estudios que evalúan el efecto terapéutico de los inhibidores de la tirosina cinasa en estadios avanzados. Sin embargo, no se ha demostrado ningún beneficio significativo (10).

CONCLUSIONES

El leiomioma sarcoma de colon es un tumor infrecuente y agresivo, con un pronóstico muy desfavorable. La asociación directa de la CU y el leiomioma sarcoma no ha sido bien establecida. Por tanto, no podemos descartar una concomitancia incidental de estas enfermedades. Sin embargo, la

inmunosupresión y la inflamación crónica podrían desempeñar un papel como factores de riesgo. Se necesitan estudios prospectivos adicionales con un tamaño de muestra grande, a fin de establecer si existe una relación causal o si realmente es una concomitancia incidental.

REFERENCIAS

1. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005;353(7):701-11. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra041866>
2. Hilal L, Barada K, Mukherji D, Temraz S, Shamseddine A. Gastrointestinal (GI) leiomyosarcoma (LMS) case series and review on diagnosis, management, and prognosis. *Med Oncol*. 2016;33(2):20. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-016-0730-3>
3. Singh P, Bello B, Weber C, Umanskiy K. Rectal leiomyosarcoma in association with ulcerative colitis: a rare condition with an unusual presentation. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(7):887-8. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-1873-3>
4. Scarpa M, Castagliuolo I, Castoro C, Pozza A, Scarpa M, Kotsafti A, et al. Inflammatory colonic carcinogenesis: a review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6774-6785. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6774>
5. Jayakumar R, Basu PP, Huang T, Axiotis CA. Postirradiation Leiomyosarcoma of Rectum Presenting as a Polyp: Case Report and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol*. 2016;24(2):163-9. <https://doi.org/10.1177/1066896915617025>
6. Granero-Peiró L, Martínez-Ortega P, Sánchez-Justicia C, Hernández-Lizoáin JL. Leiomyosarcoma of the ascending colon: a rare tumor with poor prognosis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(9):584-5.
7. Akutsu D, Mizokami Y, Suzuki H, Terasaki M, Narasaka T, Kaneko T, et al. A Rare Case of Colonic Leiomyosarcoma in Association with Ulcerative Colitis. *Intern Med*. 2016;55(19):2799-2803. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6770>
8. Yamamoto H, Handa M, Tobo T, Setsu N, Fujita K, Oshiro Y, et al. Clinicopathological features of primary leiomyosarcoma of the gastrointestinal tract following recognition of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2013;63(2):194-207. <https://doi.org/10.1111/his.12159>
9. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-670. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
10. Butcher RO, Titi S, Limdi JK. Mesenchymal tumours, immunosuppression and inflammatory bowel disease: rare, real or fortuitous? *J Crohns Colitis*. 2011;5(6):645-6. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.07.016>

Apendicitis poscolonoscopia: reporte de caso y revisión de la literatura

Post-colonoscopy appendicitis: Case report and literature review

Camilo Ramírez Giraldo, MD,¹ Ovidio Fernando Molano Chavarría, MD,² Juan Guillermo Holguín Henao, MD,^{3*} Carlos Edgar Figueroa Avendaño, MD.⁴

¹ Médico cirujano, epidemiólogo, residente de cirugía general. Universidad del Rosario y Hospital Universitario Mayor. Bogotá, Colombia.

² Médico cirujano, residente de cirugía general. Universidad del Rosario y Hospital Universitario Mayor. Bogotá, Colombia.

³ Médico cirujano, *Fellowship* en Coloproctología. Universidad del Rosario y Hospital Universitario Mayor. Hospital Universitario Barrios Unidos. Bogotá, Colombia.

⁴ Cirujano coloproctólogo, Jefe del servicio de Coloproctología, Hospital Universitario Mayor - Méderi. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Juan Guillermo Holguín Henao, jgh3000@gmail.com

Fecha recibido: 03/12/18
Fecha aceptado: 20/01/19

Resumen

Presentamos el caso de una paciente de 83 años sin antecedentes de importancia, a quien se le realizó una colonoscopia de tamización 3 h antes del inicio de la sintomatología. La paciente consultó al servicio de urgencias por presentar dolor en la fosa ilíaca derecha de 12 h de evolución. En efecto, durante el examen físico, se encontró un dolor localizado en la fosa ilíaca derecha.

Ante la sospecha de una complicación relacionada con la colonoscopia, se ordenó una tomografía de abdomen, la cual mostró signos tomográficos de apendicitis. Se realizó entonces una apendicetomía por laparoscopia, sin complicaciones, pero se evidenció un apéndice cecal perforado.

Palabras clave

Colonoscopia, apendicitis, complicación.

Abstract

We present the case of an 83-year-old patient who had no significant medical history. A screening colonoscopy had been performed three 3 hours before onset of pain in the right iliac fossa. Twelve hours later, the patient to the emergency department. Physicians suspected that the pain was a complication related to colonoscopy and ordered an abdominal CT scan which showed tomographic signs of appendicitis. A laparoscopic appendectomy was performed and removed a perforated cecal appendix without complications.

Keywords

Colonoscopy, appendicitis, complication.

INTRODUCCIÓN

En la práctica médica, una complicación es el resultado desfavorable de un procedimiento diagnóstico o terapéutico. Mientras una intervención se realiza con el fin de obtener un beneficio, esta puede causar algún tipo de daño. Por tanto, antes de realizar un procedimiento siempre debemos calcular la probabilidad de complicaciones y hacer un balance contra los posibles beneficios (1).

La colonoscopia es un procedimiento que se realiza de forma rutinaria en los servicios de coloproctología y de gas-

troenterología a nivel mundial. Este es el procedimiento de elección para la tamización del cáncer colorrectal y se usa para el diagnóstico y el tratamiento de otras patologías de la mucosa colorrectal.

Sin embargo, no es un procedimiento inocuo y se pueden presentar complicaciones como perforación, sangrado y lesión esplénica, y otras menos frecuentes como priapismo, obstrucción intestinal, isquemia mesentérica, vólvulo del ciego, pancreatitis, perforaciones del intestino delgado y apendicitis (1).

En efecto, la apendicitis poscolonoscopia es una complicación muy rara, con una incidencia descrita de aproxi-

madamente 0,038 %. No obstante, la incidencia es difícil de establecer, dado que solo existen reportes de caso. De hecho, en la literatura se han descrito, hasta 2017, 41 casos, de los cuales solo uno se desarrolló en Latinoamérica (2, 3).

CASO CLÍNICO

Mujer de 83 años sin antecedentes patológicos de interés, a quien se le realizó una colonoscopia diagnóstica y se encontraron múltiples divertículos en el colon sigmoide. La exploración completa tuvo una duración aproximada de 12 min y no se hallaron alteraciones en el ciego, así como tampoco en el orificio apendicular. Además, no se observaron otras alteraciones en el resto del colon (**Figura 1**). Por tanto, se le dio egreso a la paciente, sin que se evidenciara algún tipo de complicación inmediata.

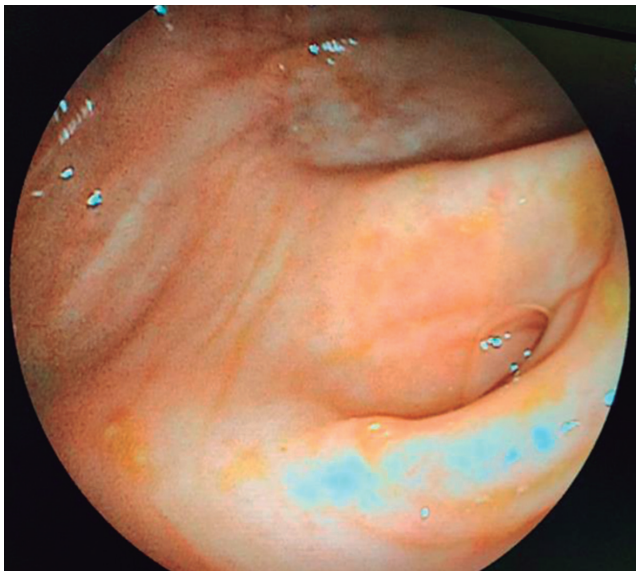


Figura 1. Orificio apendicular sano en la colonoscopia.

Después de 12 h del procedimiento, la paciente decidió consultar al servicio de urgencias, por causa de un cuadro de dolor abdominal en aumento, localizado en la fosa ilíaca derecha, el cual inició luego de 3 h de haber ocurrido el egreso. Durante el examen físico, llamó la atención el dolor localizado en la fosa ilíaca derecha con defensa abdominal.

Por lo tanto, se realizaron paraclínicos con evidencia de leucocitosis ($20,6 \times 10^9$ Cel/L) y neutrofilia (90 %). Debido a la sospecha de una perforación causada por el procedimiento realizado, se decidió practicar una tomografía de abdomen (**Figura 2**). En ella se observó un apéndice retrocecal de 11 mm, con alteración de la grasa adyacente, razón por la cual se efectuó una apendicetomía por laparoscopia.

El procedimiento quirúrgico se realizó sin complicaciones y permitió encontrar un apéndice cecal perforado,

con escaso líquido de reacción peritoneal en la fosa ilíaca derecha. El paciente cursó con un posoperatorio sin complicaciones y al tercer día se definió su egreso hospitalario. Entre tanto, el estudio de patología describió una apendicitis aguda perforada y una periapendicitis.



Figura 2. Tomografía de abdomen con cambios inflamatorios del apéndice cecal.

DISCUSIÓN

La apendicitis aguda poscolonoscopia es una rara complicación, descrita por primera vez en 1988 por Houghton y Aston (4). Después de su hallazgo, se han reportado 41 casos y solo uno de ellos fue reseñado en la literatura latinoamericana. Este constituye un diagnóstico de dificultad, debido a que el dolor puede ser secundario a un gas retenido o a un espasmo colónico secundario a la colonoscopia.

Además, la apendicitis aguda poscolonoscopia debe diferenciarse del síndrome pospolipectomía, el cual se presenta con una clínica similar de dolor, irritación peritoneal, leucocitosis y fiebre (3).

De los casos reportados en la literatura, la mayoría son hombres con una mediana de edad de 53,9 años; el más longevo es de 84 años. Entre tanto, el tiempo entre la colonoscopia y la aparición de la sintomatología fue variable, pero en la mayoría de los escenarios (28 pacientes) ocurrió durante las primeras 24 h, al igual que en el caso descrito.

Dentro de los casos analizados, 4 recibieron un tratamiento conservador, mientras que en 5 de ellos no fue especificado el manejo. El resto de los pacientes tuvieron un abordaje quirúrgico, tal y como sucedió en nuestro caso. Entre los hallazgos intraoperatorios, se encontraron 14 apéndices perforados (como en nuestra paciente) (5, 6), lo cual puede relacionarse con el mecanismo de lesión que ocurre durante la colonoscopia (7).

La tomografía de abdomen se constituye en el estudio de elección para obtener un diagnóstico preoperatorio, en vista de que, como ya se refirió, la causa del dolor puede

tener orígenes no quirúrgicos o estar relacionada con complicaciones más frecuentes. Por tanto, la tomografía de abdomen contribuye a establecer el manejo definitivo según los hallazgos.

Dentro de la causalidad de la apendicitis aguda poscolonoscopia se han descrito múltiples teorías, como la existencia de una patología subclínica del apéndice, el barotrauma, la impactación fecal, la intubación de la luz apendicular o la lesión de la mucosa alrededor del orificio apendicular (3, 8).

Si bien podría considerarse que el desarrollo de una apendicitis poscolonoscopia es coincidencia, quizás el principio de la navaja de Ockham sugiera que, en efecto, existe una relación causal. Esta cuestión no se ha dilucidado por completo (9). De ahí surge el interrogante: ¿coincidencia o causalidad?

CONCLUSIONES

La apendicitis poscolonoscopia es una complicación poco frecuente y tiene una incidencia verdadera desconocida, dado el bajo número de casos reportados a nivel mundial. No obstante, esta afección siempre debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de los pacientes con dolor abdominal posterior a una colonoscopia. Un diagnóstico oportuno es la piedra angular para evitar complicaciones.

REFERENCIAS

1. Church J. Complications of colonoscopy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(3):639-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2013.05.003>
2. Loureiro M, Bonin E, Leiner C, Weigmann SC, Fontana A. Apendicite aguda pós colonoscopia: desafio diagnóstico e tratamento minimamente invasivo - relato de caso. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(5):365-368. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912011000500015>
3. Chae HS, Jeon SY, Nam WS, Kim HK, Kim JS, Kim JS, et al. Acute appendicitis caused by colonoscopy. *Korean J Intern Med*. 2007;22(4):308-311. <https://doi.org/10.3904/kjim.2007.22.4.308>
4. Houghton A, Aston N. Appendicitis complicating colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1988;34(6):489. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(88\)71451-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(88)71451-0)
5. Paramythiotis D, Kofina K, Papadopoulos V, Michalopoulos A. Diagnostic Colonoscopy Leading to Perforated Appendicitis: A Case Report and Systematic Literature Review. *Case Rep Gastrointest Med*. 2016;2016:1378046. <https://doi.org/10.1155/2016/1378046>
6. Sanz M, Labarta M, Cuartero B, Mejía D. Appendicitis: complicación de una colonoscopia. *Hosp Clín Univ Miguel Servet*. 2011;2-6.
7. Zhou XC, Huang CW, Dai YY, Huang ZY, Lou Z. Perforated appendicitis after colonoscopy: cause or coincidence? A rare case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8747. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008747>
8. Rodríguez-Otero Luppi C, Salas Muñoz J, Targarona EM, Rodríguez Blanco M, Bollo J, Trias M. Acute appendicitis after colonoscopy: coincidence or cause? *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(7):516-7. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2011.04.004>
9. Shaw D, Gallardo G, Basson MD. Post-colonoscopy appendicitis: A case report and systematic review. *World J Gastrointest Surg*. 2013;5(10):259-263. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v5.i10.259>

Hepatotoxicidad inducida por glucosamina-condroitina en un hospital público de Lima (Perú): reporte de caso

Case report of glucosamine-chondroitin induced hepatotoxicity in a public hospital in Lima, Peru

Walter Zagaceta Torres, MD,^{1*} Jorge Luis Garavito Rentería, MD.²

¹ Médico cirujano, Gastroenterólogo, Servicio de Gastroenterología, Clínica San Gabriel, Lima, Perú.

² Médico cirujano, Gastroenterólogo, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.

*Correspondencia: Walter Zagaceta Torres, zagaz_artemio@hotmail.com

Fecha recibido: 06/12/18
Fecha aceptado: 02/03/19

Resumen

En el cuerpo humano tenemos glucosamina y condroitina de forma natural. Estas sustancias constituyen un componente importante del sistema cartilaginoso. Como medicamentos, tienen múltiples indicaciones clínicas, principalmente la osteoartritis. La hepatotoxicidad inducida por estas biomoléculas es infrecuente, pues cuentan solo con reportes de casos aislados en la literatura mundial. En este trabajo, presentamos el caso de una paciente con una lesión hepática inducida por glucosamina-condroitina del tipo hepatocelular, que fue admitida en el hospital por causa de una sintomatología respiratoria y malestar general. En ella, se destacó una marcada hipertransaminasemia durante los exámenes de laboratorio. Asimismo, se descartaron etiologías como el alcohol, hepatitis virales y hepatopatías autoinmunes, principalmente. De igual forma, no se llegó a evidenciar una enfermedad hepática crónica mediante la ecografía abdominal. Al suspenderse el medicamento, se observó una disminución considerable de la hipertransaminasemia luego de 1 semana, y una mejoría total de esta a los 2 meses del alta hospitalaria. Este caso se añade a los pocos reportados a nivel mundial y cobra una importancia relevante para la publicación de posteriores estudios sistemáticos que aclaren el panorama de esta enfermedad.

Palabras clave

Glucosamina, condroitina, toxicidad, transaminasas, osteoartritis.

Abstract

The human body naturally produces glucosamine and chondroitin which are important components of the cartilaginous system. There are multiple clinical indications for them as medicines, but they are primarily used for osteoarthritis. Hepatotoxicity induced by these biomolecules is uncommon, and the only reports in the world literature are isolated individual cases. This article presents the case of a patient with glucosamine-chondroitin-induced hepatocellular damage who was admitted to the hospital with respiratory symptoms and malaise. Marked hypertransaminemia was found in laboratory tests. Etiologies such as alcohol, viral hepatitis and autoimmune liver diseases were ruled out, and abdominal ultrasound found no evidence of chronic liver disease. Discontinuance of glucosamine and chondroitin led to a considerable decrease in hypertransaminemia after one week with total improvement two months of hospital discharge. This case adds to the small number reported worldwide and is relevant for future systematic studies to clarify the outlook for this disease.

Keywords

Glucosamine, chondroitin, toxicity, transaminases, osteoarthritis.

INTRODUCCIÓN

Las biomoléculas glucosamina y condroitina, como componentes naturales del cuerpo humano, son vitales para la estructura del sistema cartilaginoso, pero aplicadas en forma exógena pueden tener efectos tanto favorables, como perjudiciales.

Aunque actualmente en Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) no justifica su uso para el tratamiento de osteoartritis, dado su alto costo (1), en algunos centros de Estados Unidos y el Reino Unido se ha aprobado su prescripción, en vista de la mayor repercusión de sus efectos beneficiosos (2).

Sin embargo, a pesar de su aparente inocuidad, su uso no está exento de efectos adversos, tales como molestias gastrointestinales, somnolencia, alteraciones dermatológicas, cefalea e incluso puede llegar a producir eventos cardiovasculares (3).

Asimismo, se pueden producir alteraciones bioquímicas como la presentación de una lesión hepática en las formas hepatocelular, colestásica y mixta, con repercusiones tanto clínicas como bioquímicas. En efecto, su uso puede conducir a situaciones extremas como una falla hepática fulminante y la muerte. Estos desenlaces ya han sido reportados en varios casos y algunos de ellos han sido demostrados mediante una biopsia hepática (4-10).

Presentamos el caso de una paciente que tuvo una lesión hepática con patrón hepatocelular, inducida por la glucosamina-condroitina, en un hospital público de Lima (Perú).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 65 años, natural de Abancay, con antecedente de osteoartritis en la rodilla derecha. Desde hace 1 año, la paciente se encuentra en tratamiento con naproxeno, en forma irregular, mientras que el tratamiento esporádico para el asma crónica se realiza con salbutamol y con el uso reciente de un medicamento comercial basado en glucosamina-condroitina, por 10 días. La paciente niega la ingesta de alcohol y de productos herbáceos, así como antecedentes familiares de importancia.

La mujer acude a emergencia dado que presenta un tiempo de enfermedad de 1 día de evolución, con un cuadro clínico caracterizado por dolor torácico asociado a malestar general y 3 episodios de hemoptisis, en un volumen total aproximado de 300 cm³. Durante el examen físico en emergencia, luce ligeramente pálida y en un aparente regular estado general, pero hemodinámicamente estable.

No se aprecian estigmas de hepatopatía crónica y no hay signos de visceromegalia, ni adenopatías. Por tanto, se realiza una tomografía espiral multicorte de tórax con

contraste y se diagnostican bronquiectasias y enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Los exámenes de laboratorio de emergencia muestran los siguientes resultados:

- Hemoglobina (Hb): 11,3
- Leucocitos: 3940
- Plaquetas: 191 000
- Transaminasa glutámica-oxalacética (TGO): 672
- Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP): 689
- Bilirrubina total (BT): 0,71
- Bilirrubina directa (BD): 0,38
- Proteínas totales (PT): 8,21
- Albúmina (Alb): 4,2
- Fosfatasa alcalina (FA): 160
- Gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT): 244
- Tiempo de protrombina (TP): 14,2
- Índice internacional normalizado (*International Normalized Ratio*, INR): 1,2
- Creatina-fosfoquinasa (*Creatine Phosphokinase*, CPK) total: 136
- CPK-MB: 24
- Lactato deshidrogenasa (LDH): 764
- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): no reactivo
- Ferritina: 124,5
- T4 libre: 1,51
- Hormona estimulante de la tiroides (*Thyroid Stimulating Hormone*, TSH): 3,36

Entre tanto, los marcadores virales para hepatitis A, B, C, D y E fueron negativos, mientras que los marcadores de los anticuerpos antinucleares (*Antinuclear Antibodies*, ANA), antimúsculo liso (*Anti-Smooth Muscle Antibodies*, ASMA), antimitocondriales serotipo M2 (*Anti-mitochondrial Antibodies*, AMA M2), antimicrosomal hígado/riñón (*Liver Kidney Microsome Antibodies*, LKM-1) y anticitoplasma de neutrófilos (*Antineutrophil Cytoplasmic Antibody*, ANCA) fueron negativos. La inmunoglobulina G marcó 1842 y la inmunoglobulina M estuvo en 31,7 (dentro de los rangos normales).

La ecografía abdominal durante la hospitalización mostró la existencia de barro biliar y meteorismo intestinal incrementado; hígado de tamaño normal; bordes uniformes y parénquima homogéneo. No se evidenciaron lesiones focales ni difusas. Además, las vías biliares intrahepáticas no se observaron dilatadas. El colédoco y la vena porta tuvieron un calibre normal.

La paciente es dada de alta, luego de haber mejorado su proceso respiratorio dos semanas después. Se indicaron medicamentos para la mejoría de su enfermedad de fondo, así como también se sugirió la no ingesta de glucosamina-

condroitina, sustancias que dejó de consumir unos días antes de la admisión en el hospital.

Después de 2 meses del alta, la paciente acude al hospital y muestra una mejoría clínica. Sus controles de laboratorio presentan los siguientes resultados:

- Hb: 12,1
- Hematocrito (Hcto): 36,2 %
- Leucocitos: 4260
- Ab: 0 %
- Plaquetas: 208 000
- TP: 14,7
- INR: 1,31
- TGO: 37
- TGP: 25
- BT: 0,57
- BD: 0,24
- FA: 223
- GGT: 57
- PT: 7,29
- Alb: 4,06

En la **Tabla 1** se describen los datos de la bioquímica hepática de la paciente.

Tabla 1. Resultados de los exámenes de biometría hepática de la paciente con hepatotoxicidad por glucosamina-condroitina

	En el momento de la admisión	2 días después	1 semana después	2 meses después
TGO (UI)	672	296	388	37
TGP (UI)	689	392	383	25
BT (mg/dL)	0,71	1,69	2,82	0,57
BD (mg/dL)	0,38	1,47	2,24	0,24
PT (g/dL)	8,21	6,1	7,1	7,29
ALB (g/dL)	4,2	3,1	3,5	4,06
FA (UI)	160	104	101	73
GGT (UI)		212	198	57
TP (s)	14,2			14,7
INR	1,2			1,31

TGO: transaminasa glutámico-oxalacética (valor negativo [VN]: 0-35 UI); TGP: transaminasa glutámico-pirúvica (VN: 0-35 UI); BT: bilirrubina total (VN: 0,3-1,2 mg/dL); BD: bilirrubina directa (VN: 0-0,3 mg/dL); PT: proteínas totales (VN: 6-8 g/dL); ALB: albúmina (VN: 3,5-5,5 g/dL); FA: fosfatasa alcalina (36-129 UI); GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa (VN: 8-78 UI); TP: tiempo de protrombina (VN: 10-14 s); INR: índice internacional normalizado (*International Normalized Ratio*) (VN: <1,4)

DISCUSIÓN

La glucosamina y la condroitina son biomoléculas que se pueden encontrar en forma natural dentro del cuerpo

humano y mantienen la integridad del sistema cartilaginoso, a través de múltiples procesos (11).

La glucosamina es un componente de la familia de los glicosaminoglicanos que se encuentra en la matriz cartilaginosa y en el líquido sinovial. Puede tener efectos medicinales cuando se administra externamente (12), sobre todo en enfermedades osteoarticulares como la osteoartritis, en la cual se ha comprobado su efectividad y seguridad para mitigar los síntomas (13). Sin embargo, no se ha demostrado su uso como profilaxis para evitar la aparición de la osteoartritis (14).

El caso descrito se trata de una paciente que tuvo un daño hepático del tipo hepatocelular, directamente relacionado con la ingesta de un medicamento comercial basado en glucosamina-condroitina. Se menciona que el tiempo de inicio de las alteraciones hepáticas oscila entre 1 y 4 semanas, luego de iniciar la ingesta del medicamento, y su patrón de lesión es típicamente hepatocelular, como en nuestro caso, o mixto. El mecanismo por el cual se produce dicha hepatotoxicidad aún permanece desconocido (15).

Es importante recalcar que la paciente en ningún momento presentó un cuadro clínico asociado con hepatopatía como astenia, prurito, ictericia y náuseas. En contraste, Smith y Dillon (4) publicaron tres casos de hepatopatía en pacientes que consumieron preparados herbáceos que contenían glucosamina: dos de ellos llegaron a tener un daño hepatocelular y uno derivó en una falla hepática fulminante y la muerte.

Dos de los tres pacientes tuvieron un cuadro clínico asociado con hepatopatía (ictericia y prurito), los cuales mostraron una mejoría (al igual que la bioquímica hepática), luego de retirar los suplementos herbáceos. Asimismo, el paciente que no mostró sintomatología tuvo una remisión bioquímica al retirar dichos suplementos.

Ebrahim y colaboradores (5) reportaron a una paciente con malestar general e ictericia y a partir de sus exámenes de laboratorio revelaron que tenía un patrón mixto de lesión hepática (hepatocelular y colestásica). Estas alteraciones fueron asociadas a la ingesta de suplementos de glucosamina dos semanas previas a la admisión. La mejoría clínica y bioquímica se vio luego de una semana de retirar el medicamento y en cuatro semanas se normalizó completamente.

Estos hechos son similares a los de nuestra paciente, que dejó de tomar el medicamento unos días antes de ingresar al hospital, y posterior a ello, se observó que los valores disminuyeron hasta en un 50 % (con respecto a las transaminasas); luego de ocho semanas volvieron a la normalidad.

Por su parte, Yang y colaboradores (6) reportaron el caso de una paciente que tuvo un daño hepático mixto luego de consumir un producto comercial que contenía glucosamina-condroitina y productos herbáceos. Este evento es similar al nuestro, con una exposición a glucosamina-condroitina.

Un punto importante para dicho caso fue la demostración, mediante biopsia, del daño hepático, lo cual no se pudo realizar en nuestro estudio, ya que la paciente no lo requirió por presentarse asintomática. Del mismo modo, Linnebur y colaboradores (7) demostraron la asociación de dicho producto comercial y el daño hepático, a partir del reporte de dos casos de hepatotoxicidad relacionada con glucosamina-condroitina.

De otro lado, Ossendza y colaboradores (8) describieron un caso con elevación de transaminasas y bilirrubina (daño hepatocelular), traducidas clínicamente en prurito e ictericia, asociadas a la ingesta en dosis terapéuticas de glucosamina, que remitieron luego de retirar el medicamento. Es importante recalcar que nuestra paciente, en cierto momento de la evolución, comenzó a presentar un incremento de la bilirrubina.

Asimismo, podemos mencionar el caso único reportado por Stephen y colaboradores (9), el cual se trató de un paciente que se presentó con ictericia y colestasis, cuya etiología fue incierta durante tres meses de estudio. Posteriormente, se determinó la asociación directa de sus síntomas con la ingesta de glucosamina-condroitina y se demostró una lesión colestásica por medio de una biopsia hepática.

Es importante mencionar el trabajo desarrollado por Cerda y colaboradores (10), el cual estuvo basado en la realización de un cuestionario a 151 pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente, a fin de determinar la asociación de la ingesta de glucosamina-condroitina y las alteraciones de las pruebas hepáticas. Los autores lograron establecer que dos pacientes (uno de ellos incluyó un cuadro clínico) tuvieron alteraciones en las transaminasas y en las enzimas de colestasis asociadas con el medicamento.

En síntesis, nuestro paciente se suma a la estadística de los pocos casos registrados hasta el momento de hepatotoxicidad inducida por glucosamina-condroitina. En efecto, este es el primer caso reportado en Perú.

Por tanto, recomendamos seguir investigando las etiologías de todas las alteraciones en las pruebas hepáticas de nuestros pacientes que llegan a la admisión hospitalaria, tanto en emergencias como en la consulta externa y la hospitalización. Solo así podremos incrementar la casuística de la lesión hepática inducida por drogas y tener un mejor panorama acerca de esta creciente patología.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud. Informe técnico N° 22-2007: glucosamina sulfato 1,5 g/condroitina 1,2 g (polvo). Lima: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; 2007.
2. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multi-centre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792>
3. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1459-64. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.120469>
4. Smith A, Dillon J. Acute liver injury associated with the use of herbal preparations containing glucosamine: three case studies. *BMJ Case Rep*. 2009;2009. pii: bcr02.2009.1603. <https://doi.org/10.1136/bcr.02.2009.1603>
5. Ebrahim V, Albeldawi M, Chiang DJ. Acute liver injury associated with glucosamine dietary supplement. *BMJ Case Rep*. 2012;2012. pii: bcr2012007665. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007665>
6. Yang L, Aronsohn A, Hart J, Jensen D. Herbal hepatotoxicity from Chinese skullcap: A case report. *World J Hepatol*. 2012;4(7):231-233. <https://doi.org/10.4254/wjh.v4.i7.231>
7. Linnebur SA, Rapacchietta OC, Vejar M. Hepatotoxicity associated with chinese skullcap contained in Move Free Advanced dietary supplement: two case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2010;30(7):750, 258e-262e. <https://doi.org/10.1592/phco.30.7.750>
8. Ossendza RA, Grandval P, Chinoune F, Rocher F, Chapel F, Bernardini D. Acute cholestatic hepatitis due to glucosamine forte. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(4):449-50. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(07\)89410-3](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(07)89410-3)
9. Ip S, Jeong R, Schaeffer DF, Yoshida EM. Unusual case of drug-induced cholestasis due to glucosamine and chondroitin sulfate. *World J Hepatol*. 2015;7(24):2559-2562. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i24.2559>
10. Cerda C, Bruguera M, Parés A. Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(32):5381-4. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i32.5381>
11. Franssen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203954>
12. Bruyère O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S12-7. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.011>
13. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052771>
14. de Vos BC, Landsmeer MLA, van Middelkoop M, Oei EHG, Krul M, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Long-term effects of a lifestyle intervention and oral glucosamine sulphate in

- primary care on incident knee OA in overweight women. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1326-1334. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex145>
15. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Glucosamine. [actualizada el 12 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547949/>

Diarrea crónica como manifestación de un tumor neuroendocrino

Chronic diarrhea as a manifestation of a neuroendocrine tumor

Héctor Fabio Sandoval A., MD,^{1*} Angélica María González C., MD,² María Camila Angarita C., MD,³ Micela Beatriz Rosado R., MD,⁴ Rubén Darío Arenas D., MD.⁵

¹ Médico internista endocrinólogo; Hospital Universitario Mayor Méderi. Docente del Departamento de Nutrición Humana; Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Docente en la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud; Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

² Médica internista endocrinóloga. Docente del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Medicina; Universidad Nacional de Colombia. Endocrinóloga, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

³ Médica epidemióloga; Universidad Autónoma de Bucaramanga. Hospital Universitario Mayor Méderi. Bogotá, Colombia.

⁴ Médica epidemióloga; Universidad Autónoma de Bucaramanga. Hospital Universitario Mayor Méderi. Bogotá, Colombia.

⁵ Médico residente del primer año de Neurología; Universidad Nacional de Colombia.

*Correspondencia: Héctor Fabio Sandoval A., hecfasan@yahoo.com

Fecha recibido: 12/12/18
Fecha aceptado: 26/03/19

Resumen

Las neoplasias neuroendocrinas (*Neuroendocrine Neoplasms*, NEN) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes, que se originan en las células endocrinas, con la capacidad de secretar aminas y polipéptidos hormonales. Las NEN de localización pancreática (pNEN) pueden ser funcionales o no funcionales. Las pNEN funcionales secretan hormonas como la gastrina, la insulina y el glucagón y otras menos frecuentes como el péptido intestinal vasoactivo (PIV), por lo que sus características sindrómicas dependen del péptido secretado. Los vipomas se manifiestan con diarrea crónica de características secretoras, que usualmente conducen a trastornos hidroelectrolíticos e incluso a complicaciones serias asociadas como la falla renal. A continuación, se describe el caso de un hombre de 37 años con diarrea crónica de 6 meses de evolución y frecuentes hospitalizaciones por trastornos hidroelectrolíticos, generados por hipocalcemia severa y lesión renal aguda por deshidratación. Después de múltiples estudios, se considera el diagnóstico de una diarrea secretora por NEN funcional, secretora de PIV. Por tanto, se inicia una terapia empírica con octreotida y se logra controlar la diarrea, así como corregir el trastorno hidroelectrolítico. Además, se amplían los estudios, para documentar las pNEN tratadas mediante intervención quirúrgica, con respuesta clínica favorable y remisión completa de la sintomatología.

Palabras clave

Diarrea crónica, diarrea secretora, tumor neuroendocrino, vipoma.

Abstract

Neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogeneous group of rare neoplasms that originate in endocrine cells with the ability to secrete amines and hormonal polypeptides. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) can be functional or non-functional. Functional PNETs secrete common hormones such as gastrin, insulin and glucagon and much less frequent hormones such as vasoactive intestinal peptide (VIP). Their characteristics depend on the peptide secreted. Vipomas are characterized by chronic diarrhea of secretory characteristics that usually lead to hydroelectrolytic disorders and can lead to serious complications associated with renal failure. This article describes the case of a 37-year-old man who had suffered chronic diarrhea with frequent hospitalization for hydroelectrolytic disorders for six months due to severe hypokalemia and acute renal damage due to dehydration. After multiple studies, a diagnosis of secretory diarrhea due to a VIP secretory functional NET was considered. Empirical therapy with Octreotide was begun to control diarrhea and correct the hydroelectrolytic disorder. More studies of PNETs are being published. They have been treated surgically intervention with favorable clinical results and complete remission of symptoms.

Keywords

Chronic diarrhea, secretory diarrhea, neuroendocrine tumor, vipoma.

INTRODUCCIÓN

La diarrea se define como una reducción significativa en la consistencia de las deposiciones o un aumento en el volumen de estas, >200 g/d. Generalmente, se asocia a molestias abdominales o una urgencia por defecar. De acuerdo con el tiempo de evolución, se considera diarrea crónica a aquella que tiene una duración >3 semanas, y algunos autores la describen como >4 semanas (1-3).

Respecto a su clasificación, se divide en tres grandes grupos: 1) diarrea acuosa, que a su vez se subdivide en osmótica -en la que ocurre una retención de agua intraluminal por sustancias no absorbidas-, secretora -en la cual la absorción de agua es reducida- y funcional, generada por hipermotilidad; 2) diarrea grasa (esteatorrea), que se subdivide en los síndromes de malabsorción -en el que ocurre un daño o la pérdida de la capacidad de absorción- y de maldigestión, ocasionado por una pérdida de la función digestiva, y 3) diarrea inflamatoria o exudativa, la cual se presenta con leucocitos y la existencia de leucocitos en la materia fecal, e incluso con la presencia de material purulento y sangre franca (4).

La diarrea secretora, incluida dentro de la diarrea acuosa, se origina por un aumento de la secreción de electrolitos (especialmente sodio y cloro) hacia el lumen intestinal, lo cual genera un arrastre de agua, por causa de una alteración del epitelio intestinal en el transporte de agua y de electrolitos (2).

Clínicamente, la diarrea secretora se caracteriza por no estar en relación con la ingesta, por lo que con frecuencia los pacientes describen su aparición como de predominio nocturno. Por tanto, tampoco existe una respuesta al ayuno. Así, el volumen fecal no se disminuye ni se aumenta en caso de ingesta (4) y su osmolaridad es similar a la del plasma (*fecal osmotic gap* <50 mOsm/kg) (4). Además, la diarrea secretora es voluminosa, incluso con un gasto >1 L en 24 h, y se relaciona habitualmente con trastornos electrolíticos como hipocalcemia y acidosis metabólica por la pérdida concomitante de bicarbonato (4).

Las causas de la diarrea secretora son múltiples y entre ellas se incluyen etiologías infecciosas, como las generadas por las enterotoxinas del *Vibrio cholerae* y de la *Escherichia coli*. Asimismo, se suman las causas posquirúrgicas (gastrectomía, resección intestinal, vagotomía); los secretagogos luminales (como los ácidos biliares o laxantes); los secretagogos circulantes, como algunos medicamentos (digitálicos, biguanidas, misoprostol), las hormonas (exceso de hormona tiroidea) (5, 6), y las NEN funcionales, productoras de péptidos como la gastrina, el glucagón y, menos frecuentemente, el PIV, como lo es el caso clínico descrito en este reporte.

Dentro de este contexto, las NEN son neoplasias que se presentan con una frecuencia relativamente baja, de pre-

sentación clínica muy variable y que pueden pasar inicialmente desapercibidas. Sin embargo, poseen un potencial maligno y metastásico.

En efecto, el 85 % de las NEN se originan en el tracto gastrointestinal, mientras que un 10 % ocurren en el pulmón y se manifiestan como carcinoides bronquiales (7). Entre tanto, las pNEN son, en su mayoría, no funcionales. No obstante, algunas de ellas tienen la capacidad de secretar hormonas que derivan en síndromes clínicos únicos como los vipomas.

CASO CLÍNICO

Se expone el caso de un paciente de 37 años, quien consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico, de 6 meses de evolución, con deposiciones diarreicas, abundantes, sin moco ni sangre y una frecuencia de 4 a 6 evacuaciones por día. Estas persistieron a pesar del ayuno. El paciente negó la existencia de antecedentes de importancia.

Asimismo, el paciente consultó en varias oportunidades al servicio de urgencias, por causa de síntomas asociados a deshidratación y trastornos electrolíticos con hipocalcemia severa y acidosis metabólica. Por tanto, requirió en múltiples ocasiones de hospitalización. Durante el ingreso a nuestra institución, el individuo persistió con diarrea de alto gasto, así como con deshidratación moderada y trastorno electrolítico (**Tabla 1**).

El abordaje diagnóstico inicial incluyó la búsqueda de causas infecciosas, pero tanto los coprocultivos como los hemocultivos fueron negativos. Pese a que recibió múltiples esquemas antibióticos empíricos previos, no se evidenció una mejoría. La infección por VIH también fue descartada. Fue valorado por el servicio de gastroenterología, en donde se le practicaron una endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) y una colonoscopia avanzada a fleon con toma de biopsias. Estas pruebas descartaron la presencia de una enfermedad inflamatoria intestinal y de una enfermedad celíaca. Esta última también fue excluida por el reporte negativo para anticuerpos antiendomiso.

La diarrea se catalogó como secretora (voluminosa, no relacionada con la ingesta alimentaria) persistiendo y haciéndose más intensa aún, conduciendo a choque hipovolémico que requirió soporte vasopresor, hipocalcemia severa persistente que necesitó reposición con potasio parenteral e incluso, provocó una lesión renal aguda con necesidad de iniciar terapia de reemplazo renal. En este escenario, se sospecha de una NEN funcional y se solicita el apoyo de endocrinología.

Dadas las características descritas de la diarrea, así como la existencia de la hipocalcemia severa, la acidosis metabólica con depleción severa en los niveles de bicarbonato y la presencia de hipercalcemia, se decide solicitar niveles de

Tabla 1. Principales estudios realizados durante la hospitalización, previo (reporte) y posterior (control) al uso de octreotida.

Parámetro	Reporte	Control
Potasio	1,3 mEq/L	3,6 mEq/L
Cloro	123 mEq/L	96 mEq/L
Sodio	132 mEq/L	140 mEq/L
Calcio ionizado	1,92 mEq/L	1,25 mEq/L
Gases arteriales	pH: 7,22; pO ₂ : 90; pCO ₂ : 18; HCO ₃ : 7 EB: -18,3	pH: 7,4; pO ₂ : 71; pCO ₂ : 33; HCO ₃ : 21 EB: -2
Creatinina	6,73 mg/dL	1,23 mg/dL
Nitrógeno ureico	73 mg/mL	15,9 mg/mL
Potasio en orina	7,26 mEq/L	-
TSH	3,1 mU/L	-
PTH	4,5	-
Ácido indolacético en orina 24 h (5-HIAA)	Negativo	-
Cromogranina A (CgA)	57,4 ng/mL	-
Albumina	4,1 g/dL	-
Anticuerpo IgA antiendomisio	No reactivo	-
Biopsia renal extrahistológica	Necrosis tubular aguda, cambios histológicos compatibles con nefropatía asociada a hipocalcemia. Puntuación total de cronicidad = 0	-

mEq: miliequivalente; pO₂: presión parcial de oxígeno; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; HCO₃: bicarbonato; EB: exceso de base; 5-HIAA: ácido 5-hidroxindolacético; TSH: hormona estimulante de la tiroides (*Thyroid-Stimulating Hormone*); PTH: hormona paratiroidea; IgA: inmunoglobulina A

PIV. Sin embargo, ante la no disponibilidad de realizar la medición en nuestro medio, y dada la gravedad del cuadro, se realiza una prueba terapéutica con octreotida de 0,1 µg subcutáneos, cada 8 h.

La terapia con el análogo de somatostatina condujo a la remisión total de la diarrea en las siguientes 48 a 72 h y a la resolución del choque y de la lesión renal aguda, con la suspensión, incluso, de la terapia de reemplazo renal.

Para confirmar la impresión diagnóstica de vipoma, que ganó fuerza con la respuesta positiva a la prueba terapéutica con octreotida, se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen con contraste, la cual mostró una masa sólida hipervascular de 22 mm en la cola del páncreas (**Figura 1**), sin lesiones metastásicas. La lesión era susceptible de manejo quirúrgico, por lo que el paciente fue dirigido a una pancreatomectomía distal laparoscópica más esplenectomía, por el grupo de cirugía hepatobiliar.

El estudio histopatológico demostró la presencia de una NEN de páncreas grado 2 (OMS), un tamaño tumoral de 2,2 x 2 cm, un Ki67 del 5 %, con conteo mitótico de 2 mitosis por 10 campos de alto poder. No se identificó una invasión linfovascular o perineural. Durante el posoperatorio, se suspendió la octreotida, a fin de determinar el éxito del procedimiento quirúrgico, sin que sucediera la reaparición de las deposiciones diarreicas. En la actualidad, el paciente se encuentra libre de síntomas.

DISCUSIÓN

Las pNEN son un grupo no muy frecuente de neoplasias que surgen de células madre multipotentes en el epitelio ductal pancreático (8). El 50 % de estas son no funcionales

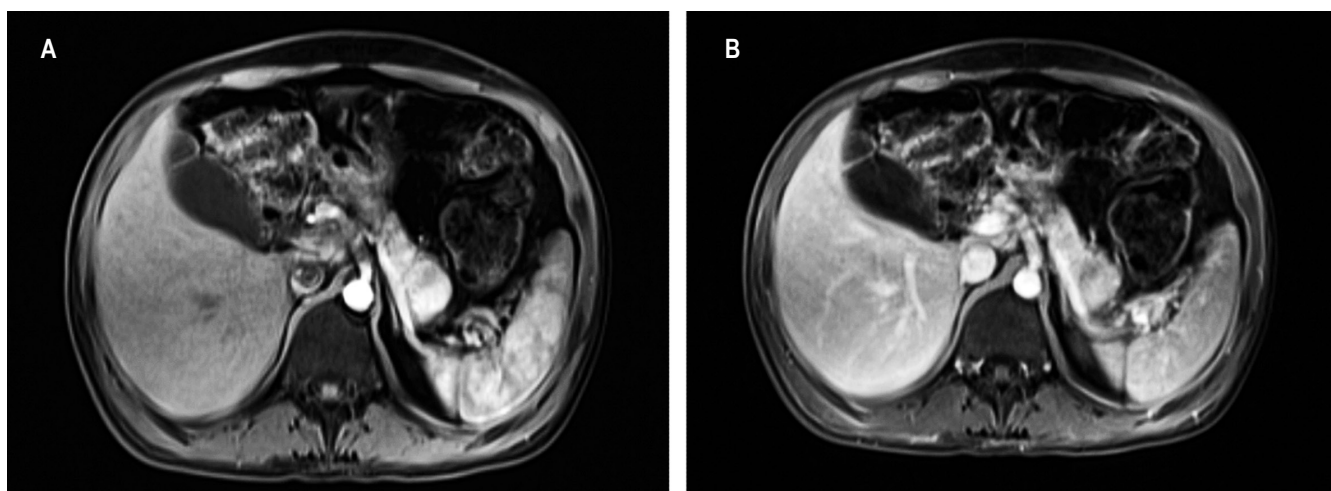


Figura 1. A. RMN abdominal contrastada. Lesión sólida de 22 mm en la cola del páncreas, con realce posterior; administración de contraste endovenoso. Páncreas de tamaño normal. B. Lesión sólida de 22 mm en la cola del páncreas, hipointensa en T1, isointensa en T2, hiperintensa en difusión, con realce posterior a la administración de contraste endovenoso.

o secretan péptidos de bajo poder biológico, como el polipéptido pancreático (PP) o la neurotensina. El otro 50 % son funcionales y los productores de gastrina (gastrinoma) e insulina (insulinoma) son las más comunes.

Los insulinomas, caracterizados clínicamente por producir hipoglucemia con síntomas neuroglicopénicos, son benignos hasta en el 90 % de los casos (7). Entre tanto, los gastrinomas se caracterizan por la presencia de úlceras pépticas, diarreas severas y reflujo gastroesofágico secundario a una elevada producción de gastrina (7, 8). Los glucagonomas se manifiestan por diabetes *mellitus*, trombosis, depresión y una erupción cutánea conocida como eritema necrolítico migratorio, el cual se presenta principalmente en los miembros inferiores, como una lesión eritematosa de color rojo marrón, exfoliativa y con necrólisis superficial (5, 6).

De otro lado, los vipomas (o síndrome de Verner-Morrison) fueron descritos por primera vez en 1958 (7, 8), constituyendo una enfermedad muy rara, con una incidencia de 1 caso por cada 10 000 personas por año. Estos ocurren en los islotes B pancreáticos no productores de insulina, usualmente de gran tamaño (el 72 %, >5 cm) y malignos (64-92 %), al momento del diagnóstico (7, 9). Generan diarrea profusa, hipocalcemia y aclorhidria clásica por la secreción de PIV en el plasma, así como un polipéptido de 28 aminoácidos ampliamente distribuido en el tracto gastrointestinal y el cerebro, el cual ejerce una acción relajante sobre el músculo liso vascular y visceral. Todo ello conduce a la secreción de líquidos y electrolitos en el lumen intestinal (6, 10, 11).

La diarrea secretora, a diferencia de la diarrea osmótica, persiste durante el ayuno. Se produce por una mayor secreción de agua y electrolitos hacia la luz intestinal, que supera la capacidad de absorción (6) y es secundaria a factores externos como el PIV, que estimulan la producción de monofosfato de adenosina (*Adenosine Monophosphate*, AMP) cíclico (12).

Cuando el PIV se segrega en grandes cantidades en las NEN, los pacientes suelen experimentar diarrea severa, deshidratación, eritema y pérdida de peso. El PIV también promueve la glucogenólisis hepática que se traduce en hiperglucemia, dilata los vasos sanguíneos sistémicos periféricos e inhibe la secreción de ácido clorhídrico (13).

En el abordaje diagnóstico, los estudios imagenológicos desempeñan un papel importante, ya que permiten determinar la extensión de la lesión, el compromiso de los órganos vecinos, la infiltración y la relación con estructuras vasculares y nerviosas. En primera instancia, la ecografía transabdominal ofrece una sensibilidad que varía entre un 20 y un 86 % según el tamaño tumoral. Sin embargo, supone dificultades para visualizar los tumores de la superficie del páncreas y del duodeno (14). En consecuencia, este examen es útil como guía para la biopsia percutánea, en caso de estar indicada.

En contraste, la ultrasonografía endoscópica (USE) es muy útil en casos de tumores situados en la cabeza del páncreas y en la pared duodenal (14). No obstante, al considerarse el potencial de malignidad de los pNEN (15), no permite evaluar las lesiones extrapancreáticas.

Por otro lado, la tomografía computarizada (TC) permite la localización del tumor primario y de posibles lesiones secundarias, con una sensibilidad del 30 % para tumores de 1 a 3 cm, y un 95 % para los tumores >3 cm (14, 16), con una notable mejoría de su rendimiento mediante el uso de técnicas multifásicas.

En el caso de lesiones pequeñas, la RMN con gadolinio cuenta con la mayor sensibilidad (91 al 94%) (14); sin embargo, tanto la TC multifásica como la RMN permiten la planeación del abordaje quirúrgico y su seguimiento posterior (14, 17).

Respecto al tratamiento, en primera instancia es fundamental corregir el trastorno hidroelectrolítico potencialmente fatal y, una vez definido el compromiso por vía imagenológica, proponer al paciente la resección quirúrgica. Si el tumor no se puede eliminar por completo, la reducción quirúrgica puede tener un beneficio paliativo asociado a terapias como los análogos de somatostatina -los cuales proveen un efecto sintomático antisecretor y antiproliferativo-, a los inhibidores de la tirosina-cinasa, como el sunitinib, o a los inhibidores de mTOR, como el everolimus (11).

En síntesis, el abordaje diagnóstico del paciente descrito en este caso clínico estuvo limitado parcialmente, al no haberse podido procesar los niveles séricos de PIV. Sin embargo, se obtuvo una confirmación diagnóstica desde el punto de vista histopatológico de una pNEN.

Tras exponer el caso del paciente del Hospital Universitario Mayor Méderi y la Clínica Fundadores, se pretende socializar y demostrar nuestra experiencia con dicha patología, para lo cual partimos de un motivo de consulta relativamente frecuente: la diarrea crónica. Se presentaron dificultades para realizar un enfoque inicial, pero, finalmente, el paciente fue diagnosticado y tratado de forma correcta hasta su resolución.

CONCLUSIONES

El vipoma es una enfermedad muy rara, con una incidencia de 1 caso por cada 10 000 personas al año. Se manifiesta a partir de una diarrea secretora profusa, como síntoma principal, el cual frecuentemente conduce a hipocalcemia, pérdida de peso y aclorhidria. Esta patología puede o no ser de comportamiento maligno. Sin embargo, independiente de ello, es de vital importancia reconocer esta entidad como potencialmente fatal, dadas las alteraciones hidroelectrolíticas severas que genera.

La resección quirúrgica sigue siendo el pilar de tratamiento y se ha observado la remisión completa de la sin-

tomatología, tal y como ocurrió en el caso clínico antes expuesto. El objetivo final de este tipo de documentos es incentivar a la publicación de casos de características similares, para así unificar métodos de abordaje de diagnóstico temprano que permitan minimizar complicaciones.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Fernández F, Esteve E. Diarrea crónica. En: Montoro MA, García JC. Gastroenterología y hepatología: problemas comunes en la práctica clínica. Barcelona: Jarpyo Editores, 2ª edición; 2012. p. 125-146.
2. Pineda LF, Otero W, Arbeláez V. Diarrea crónica. Diagnóstico y evaluación clínica. Rev Col Gastroenterol. 2004;19(2):115-126.
3. Higuera-de la Tijera MF, Alexanderson-Rosas EG, Servín-Caamaño AI. Abordaje del paciente con diarrea crónica. Med Int Mex. 2010;26(6):583-589.
4. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of chronic diarrhea. Am Fam Physician. 2011 15;84(10):1119-26.
5. Schiller LR. Secretory diarrhea. Curr Gastroenterol Rep. 1999;1(5):389-97. <https://doi.org/10.1007/s11894-999-0020-8>
6. Thiagarajah JR, Donowitz M, Verkman AS. Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12(8):446-57. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.111>
7. Vargas CC, Castaño R. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Rev Col Gastroenterol. 2010;25(2):165-176.
8. Sívori E, Blanco D. Tumores neuroendocrinos del páncreas. Cirugía Digest. 2009;IV-489:1-9.
9. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 2017;3(10):1335-1342. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
10. André R, Koessler T, Polet D, Roth A, Ritz M, Kherad O. VIPoma : a rare etiology of diarrhea with hypokalemia. Rev Med Suisse. 2018;14(592):289-293.
11. Cavalli T, Giudici F, Santi R, Nesi G, Brandi ML, Tonelli F. Ventricular fibrillation resulting from electrolyte imbalance reveals vipoma in MEN1 syndrome. Fam Cancer. 2016;15(4):645-9. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9906-4>
12. Belei OA, Heredea ER, Boeriu E, Marcovici TM, Cerbu S, Mărginean O, et al. Verner-Morrison syndrome. Literature review. Rom J Morphol Embryol. 2017;58(2):371-376.
13. Dimitriadis GK, Weickert MO, Randeva HS, Kaltsas G, Grossman A. Medical management of secretory syndromes related to gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer. 2016;23(9):R423-36. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0200>
14. Díez JJ, Iglesias P. Pruebas de imagen en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos. Med Clin (Barc). 2010;135(7):319-325. <https://doi.org/10.1016/j.med-clip.2009.04.048>
15. Anderson CW, Bennett JJ. Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25(2):363-74. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.12.003>
16. Varas-Lorenzo MJ, Cugat E, Capdevila J, Sánchez-Vizcaíno E. Detección de tumores neuroendocrinos pancreáticos: 23 años de experiencia. Rev Gastroenterol Mex. 2019;84(1):18-25. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.02.015>
17. Muros de Fuentes MA. Técnicas de imagen en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Cir Andal. 2009;20:19-24.

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 declararse 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 agradeci-

mientos 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), límitese 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, explicita 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. Enfatique 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. Explícite 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:

- 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.
- Declarar todos los posibles conflictos de interés, buscando la asesoría de la revista si no están seguros de si algo constituye un conflicto potencial.
- 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 parte 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 conclu-

sions 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 this 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](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 electrónico 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 incluir 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 título que explique su contenido. Realice el mismo proceso para las figuras.	✓

Volumen 35 No. 1
Enero - Marzo
2020

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 151

Asociación Colombiana de Gastroenterología

Agenda académica Contraportada III

Revista Colombiana de Gastroenterología

Página web Contraportada IV