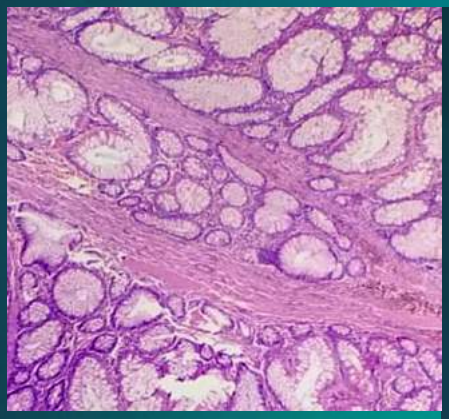
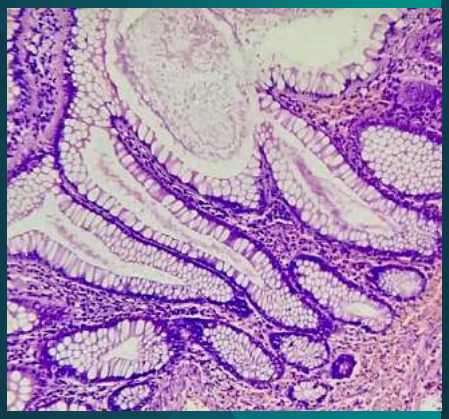
ISSN 0120-9957
ISSN 2500-7440 (En línea)
DOI: https://doi.org/10.22516/issn.2500-7440

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología

Volumen 37 - Número 4
Octubre - Diciembre 2022

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





Editorial

El hígado graso: un trastorno heterogéneo con alta prevalencia global

Trabajos originales

Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes llevados a endoscopia de vías digestivas altas en un hospital de referencia en Cali, Colombia, en 2020

Criterios ASGE 2010 frente a 2019 para coledocolitiasis en pacientes llevados a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Estrés, depresión, ansiedad y el hábito alimentario en personas con síndrome de intestino irritable

Experiencia del manejo por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de las fístulas biliares poscolecistectomía en un hospital de referencia en Colombia

Variables hemodinámicas cardíacas y desenlaces postrasplante hepático en un centro de referencia de trasplantes en Colombia a 2600 metros sobre el nivel del mar

Utilidad de la coloración de Giemsa para diagnosticar *Helicobacter pylori* en pacientes con lesiones preneoplásicas

Factores asociados a la masa y la fuerza muscular en pacientes con cirrosis hepática: un estudio transversal

Artículo de revisión

Hígado graso (parte 1): aspectos generales, epidemiología, fisiopatología e historia natural

Reinfección por virus de la hepatitis C: revisión de tema y presentación de un caso

Reporte de caso

Síndrome del linfocito pasajero por anticuerpos anti-D en trasplante hepático. Reporte de caso

Esófago negro asociado a estado de choque. A propósito de un caso

Trasplante ortóptico de hígado en un paciente con una prueba positiva de SARS-CoV-2 y sus complicaciones posoperatorias. Reporte de caso

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica asistida por enteroscopia de doble balón en un paciente con gastrectomía total y reconstrucción en Y-de-Roux: reporte de caso

Neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas: una serie de cinco casos y revisión de la literatura

Pancreatitis aguda por áscaris en un adulto del área urbana de Bogotá, a propósito de una presentación inusual. Reporte de caso

Lesión de la mucosa intestinal asociada a cristales: serie de casos y revisión de la literatura

Síndrome de Budd-Chiari secundario asociado a hepatitis alcohólica grave: reporte de caso

Reservoritis secundaria a infección por citomegalovirus: reporte de caso y revisión de la literatura

Síndrome de Peutz-Jeghers: reporte de caso

ASOCIACION COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGIA
1947

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

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología

Volumen 37 - Número 4
Octubre - Diciembre 2022

Director - Editor

Ricardo Oliveros Wilches, MD

Editores Fundadores

Paulo Emilio Archila, MD† (q.e.p.d.)
Germán Liévano, MD.

Comité Editorial

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

Comité Científico

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

Asistente Editorial

Olga Mejía Bustos

Traducción

Swap Translators

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

Junta Directiva 2021 - 2023

Presidente
Fabian Juliao Baños, MD (Medellín)
Primer Vicepresidente
Alejandro Concha Mejía, MD (Bogotá, D. C.)
Segundo Vicepresidente
Diego Mauricio Aponte Martín, MD (Bogotá, D. C.)
Secretaria
Viviana Parra Izquierdo, MD (Bogotá, D. C.)
Tesorera
Jenny Leonor Molano Caro, MD (Bogotá, D. C.)
Vocal
Fernando García Del Risco, MD (Cartagena)
Vocal
César Augusto Suárez Parejo, MD (Santa Marta)
Editor Revista Colombiana de Gastroenterología
Ricardo Oliveros Wilches, MD (Bogotá, D. C.)
Editora página Web
Fabian Eduardo Puentes Manosalva, MD (Manizales)
Temas Escogidos de Gastroenterología
María Teresa Galiano de Sánchez, MD (Bogotá, D. C.)

Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Presidente
Reinaldo Rincón Sánchez, MD
Secretario
Alan Felipe Ovalle, MD
Representante Comité Editorial
Arecio Peñaloza, MD

Asociación Colombiana de Hepatología

Presidente
Javier Hernández Blanco, MD
Secretaria
Mónica Tapias Mantilla, MD
Representante Comité Editorial
Mauricio Orrego, MD

Asociación Colombiana de Coloproctología

Presidente
Juan Carlos Reyes Meneses, MD
Secretario
David R. Baquero Zamarra, MD
Representante Comité Editorial
Juan Carlos Reyes Meneses, MD

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
Publicación Oficial de la Asociación Colombiana de Gastroenterología · ISSN 0120-9957
Carrera 19c No.86 - 14, of. 203, Tel.: (571) 6168315 / 5300422 / 5300423 Cel.: 3112332240.
Correo electrónico: revistagastro@gastrocol.com Bogotá, D. C., Colombia.

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

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

GRUPO DISTRIBUNA
Producción editorial
GRUPO DISTRIBUNA
Carrera 9 B n.º 117 A - 05. Tel.: (571) 213-2379 • 215-8335 • 620-2294
Bogotá, Colombia
www.libreriamedica.com

Volumen 37 No. 4 | Octubre - Diciembre 2022

Contenido/Contents

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología

Editorial

El hígado graso: un trastorno heterogéneo con alta prevalencia global 353

Fatty Liver: A Heterogeneous Disorder with a High Global Prevalence

Mauricio Orrego.

Trabajos originales

Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes llevados a endoscopia de vías digestivas altas en un hospital de referencia en Cali, Colombia, en 2020 355

Prevalence of Helicobacter pylori in patients undergoing upper digestive tract endoscopy at a referral hospital in Cali, Colombia, in 2020

Mauricio Sepúlveda, Catalina Maldonado, Juan Bravo, Natalia Satizábal, Andrés Gempeler, Andrés Castro, Juliana Escobar, Jenifer Herrera, Fernando Rosso, Nelson Rojas, Carlos Rojas.

Criterios ASGE 2010 frente a 2019 para coledocolitiasis en pacientes llevados a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica 362

2010 vs. 2019 ASGE criteria for choledocholithiasis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Ana María Lourido-Gamboa, Guillermo Vallejo-Vallecilla, Jesús Eduardo Díaz-Realpe, Katheryn Daniela Lagos-Castro, Juan David Guzmán-Sandoval, Ángela María Merchán-Galvis.

Estrés, depresión, ansiedad y el hábito alimentario en personas con síndrome de intestino irritable 369

Stress, depression, anxiety, and eating habits in people with irritable bowel síndrome

Mayra Sofía Vergara-Alvira, Laura Marcela Ahumada-Ossa, Elpidia Poveda-Espinosa.

Experiencia del manejo por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de las fístulas biliares poscolecistectomía en un hospital de referencia en Colombia 383

Experience in endoscopic retrograde cholangiopancreatography management of postcholecystectomy biliary leak in a Colombian referral hospital

Andrés Delgado-Villarreal, Raúl Cañadas-Garrido, Cristiam Pulgarín, Óscar Muñoz-Velandia.

Variables hemodinámicas cardíacas y desenlaces postrasplante hepático en un centro de referencia de trasplantes en Colombia a 2600 metros sobre el nivel del mar **390**

Cardiac hemodynamic variables and post-liver transplant outcomes in a transplant referral center in Colombia at 2,600 meters above sea level

Carlos Mauricio Martínez-Montalvo, Laura Catalina Gutiérrez, Daniel Valery Rojas, Sandra Valentina Saummet, Camila Sofía Galindo-Escucha, Rafael Conde-Camacho, Adriana Varón.

Utilidad de la coloración de Giemsa para diagnosticar *Helicobacter pylori* en pacientes con lesiones preneoplásicas **402**

The usefulness of Giemsa staining to diagnose Helicobacter pylori in patients with preneoplastic lesions

Santiago García-Carmona, Juan Carlos Arango-Viana, Enoc Ahumada-Rodríguez, Jessenia Agudelo-Mesa, Tania Pérez-Cala, Alonso Martínez, Sigifredo Ospina-Ospina, Beatriz Eugenia Salazar.

Factores asociados a la masa y la fuerza muscular en pacientes con cirrosis hepática: un estudio transversal **410**

Factors associated with muscle mass and strength in patients with liver cirrhosis: A cross-sectional study

Juan David Vélez-Aguirre, Ismael de Jesús Yepes-Barreto.

Artículo de revisión

Hígado graso (parte 1): aspectos generales, epidemiología, fisiopatología e historia natural **420**

Non-alcoholic fatty liver disease part 1: general aspects, epidemiology. pathophysiology and natural history

Jhon Edison Prieto-Ortiz, Carlos Bernardo Sánchez-Luque, Rolando Ortega-Quiroz.

Reinfección por virus de la hepatitis C: revisión de tema y presentación de un caso **434**

Hepatitis C virus reinfection: A review of the topic and case report

Víctor De La Espriella, Johanna M. Urán, Mauricio Orrego, María Cristina Navas.

Reporte de caso

Síndrome del linfocito pasajero por anticuerpos anti-D en trasplante hepático. Reporte de caso **444**

Passenger lymphocyte syndrome due to anti-D antibodies in liver transplantation. Case report

Antonio Paredes-Fernández, Diego Gómez-Ramírez, Kenyi Kuratomi-Nakamura.

Esófago negro asociado a estado de choque. A propósito de un caso **450**

Black esophagus associated with shock. About a case

Rosales Sebastián Hooker-Herrera, Fredy Hernán Calambás.

Trasplante ortóptico de hígado en un paciente con una prueba positiva de SARS-CoV-2 y sus complicaciones posoperatorias. Reporte de caso **454**

Orthoptic liver transplantation in a patient with a positive SARS-CoV-2 test and its postoperative complications. Case report

Wilfredo A. Rivera-Martínez, María E. Pantoja-Rosero, María E. Casanova-Valderrama, Diego M. Gómez-Ramírez.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica asistida por enteroscopia de doble balón en un paciente con gastrectomía total y reconstrucción en Y-de-Roux: reporte de caso **459**

Double-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a patient with total gastrectomy and roux-en-y reconstruction: A case report

Gustavo Adolfo Reyes-Medina, Margarita Rey-Rubiano, Mariana Vásquez-Roldán, Fernando Sierra-Arango, Juan David Hernández, Luis Carlos Álvarez-Larrota.

Neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas: una serie de cinco casos y revisión de la literatura **466**

Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A series of five cases and a literature review

Oscar Padrón-Pardo, William Salamanca-Chaparro, Víctor González-Salebe, Pablo Gutiérrez-Arias, Juan Ramírez-Moreno, Adán Lúquez-Mindiola.

Pancreatitis aguda por áscaris en un adulto del área urbana de Bogotá, a propósito de una presentación inusual. Reporte de caso **478**

Acute pancreatitis due to ascaris in an adult from the urban area of Bogotá, regarding an unusual manifestation. Case report

María Juliana Soto-Chávez, Amaury Alexis Amarís-Vergara, Ana María Leguizamo-Naranjo.

Lesión de la mucosa intestinal asociada a cristales: serie de casos y revisión de la literatura **483**

Intestinal mucosal lesion associated with crystals: Case series and literature review

Anwar Medellín-Abueta, Rocío del Pilar López-Panqueva, Paula Pinto-Rodriguez, Federico Ramos-Márquez, Luis Felipe Cabrera, Rafael García-Duperly, Diego Fernando Salcedo.

Síndrome de Budd-Chiari secundario asociado a hepatitis alcohólica grave: reporte de caso **489**

Secondary Budd-Chiari syndrome associated with severe alcoholic hepatitis: A case report

Jorge José Díaz-Rodríguez, Juan José Quiroz-Leyva.

Reservoritis secundaria a infección por citomegalovirus: reporte de caso y revisión de la literatura **495**

Pouchitis secondary to cytomegalovirus infection: Case report and literature review

Mario Andrés Jaramillo-Santos, Fabián Eduardo Puentes-Manosalva, Ileana Rocío Bautista-Parada, Lázaro Antonio Arango-Molano.

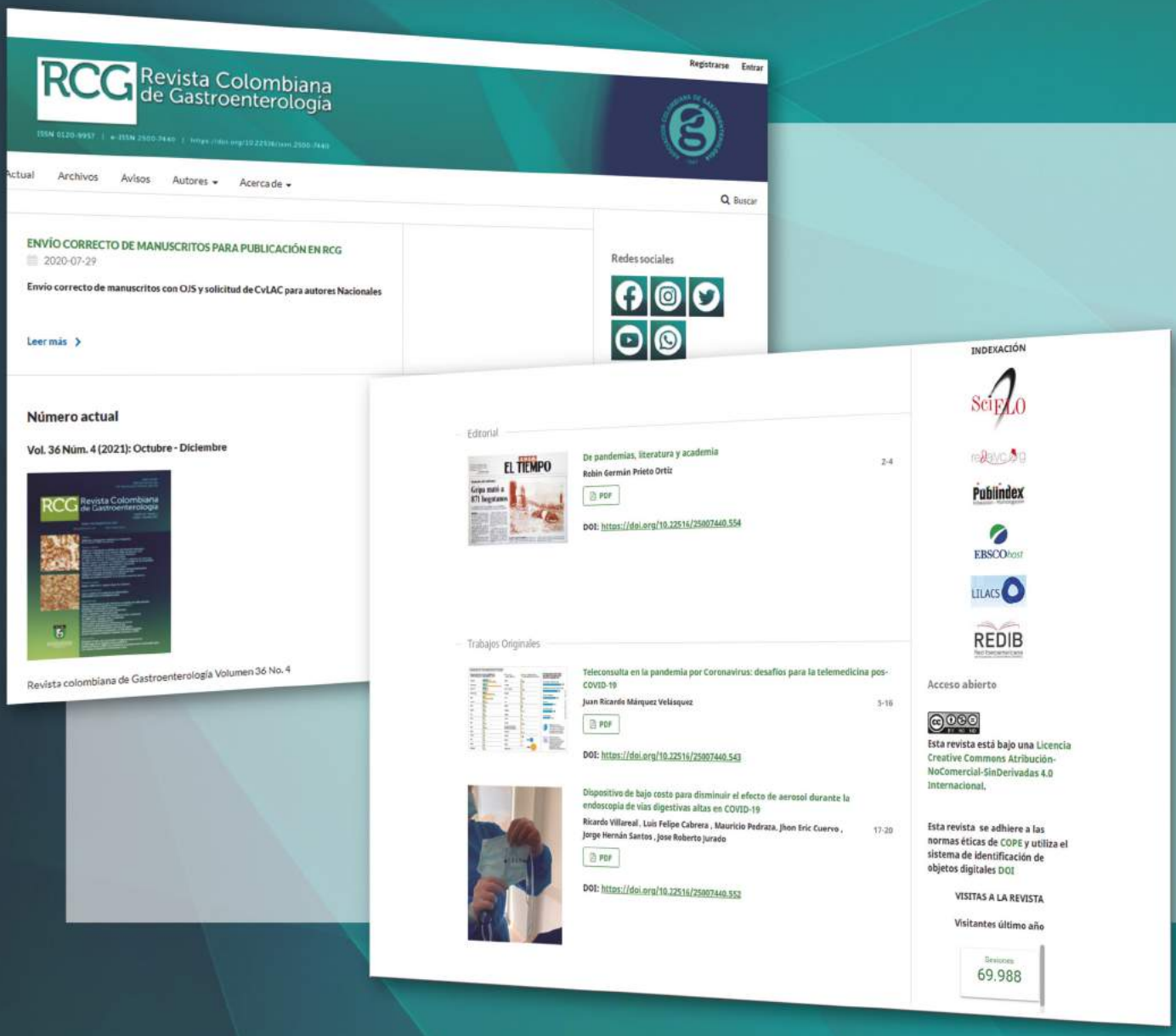
Síndrome de Peutz-Jeghers: reporte de caso **502**

Peutz-Jeghers syndrome: Case report

Edgar Julián Ferreira-Bohórquez, Daniel Stiven Quintero-Rincón, Yulieth Vanessa Caro-Gamboa, María Camila Ayala-Forero.

Portada: *A. Lesiones polipoideas constituidas por glándulas de diferente forma y tamaño, soportadas por bandas de fibras musculares lisas. B. Distintos tipos de células están presentes como las células columnares, caliciformes y endocrinas. No hay signos de displasia.*
Artículo: Síndrome de Peutz-Jeghers: reporte de caso
Cortesía de los autores: Edgar Julián Ferreira-Bohórquez, Daniel Stiven Quintero-Rincón, Yulieth Vanessa Caro-Gamboa, María Camila Ayala-Forero.

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología



Visita nuestra página y regístrate

https://revistagastrocol.com/index.php/rcg

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.991

Editorial

El hígado graso: un trastorno heterogéneo con alta prevalencia global

Fatty Liver: A Heterogeneous Disorder with a High Global Prevalence

Mauricio Orrego.[1*]

ACCESO ABIERTO

Citación:
El hígado graso: un trastorno heterogéneo con alta prevalencia global. Orrego M. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):353-354. https://doi.org/10.22516/25007440.991

[1] Gastroenterólogo y Hepatólogo. Clínica Las Américas AUNA y Clínica Las Vegas grupo Quirón. Expresidente de la ACH. Medellín, Colombia.

***Correspondencia:** Mauricio Orrego.
mauricioorrego@hotmail.com

Fecha recibido: 20/11/2022
Fecha aceptado: 22/11/2022

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la enfermedad hepática más prevalente a nivel global y representa un verdadero problema de salud pública. El NAFLD incluye un espectro de condiciones, que va desde la esteatosis hepática, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y la fibrosis hepática, con el riesgo de progresar a cirrosis, carcinoma hepatocelular (HCC) y eventualmente la necesidad de trasplante de hígado[1]. Se estima que la prevalencia global de NAFLD en la población adulta es del 23%-25% y varía de acuerdo con las regiones; las áreas con la mayor prevalencia son el Medio Oriente (32%) y Suramérica (30%), y el área con menor prevalencia es África (13%). La prevalencia de NAFLD entre 1990 y 2017 se ha incrementado del 8,2% al 10,9%[2] y esto tiene mucho que ver con el incremento de la prevalencia de la obesidad y diabetes *mellitus* tipo 2 a nivel mundial[3]. Hasta un 20% de las personas con NAFLD puede desarrollar NASH. El desarrollo de NASH es el estadio más importante en la patogénesis del daño hepático en los pacientes con NAFLD.

La obesidad y la resistencia a la insulina llevan a una lesión metabólica a los hepatocitos, con la activación de la lipogénesis, la acumulación de lípidos y la lipotoxicidad que exacerba el daño del hepatocito. El tejido adiposo contribuye a la resistencia a la insulina por secretar adipocinas y citocinas (p. ej. leptina y adiponectina). El estrés en el retículo endoplásmico (RE) causa la secreción de citocinas inflamatorias, fibrogénicas y quimiocinas (p. ej. la interleucina 6 [IL-6], el factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α], la interleucina 1 beta [IL-1β] y el factor transformante de crecimiento beta 1 [TGF-β1]). El estrés del RE se asocia con cambios en la microbiota (prevalencia de *Firmicutes* sobre *Bacteroidetes* 13), incremento en la permeabilidad del intestino, la liberación de productos bacterianos tales como los lipopolisacáridos dentro de la circulación, la activación de las vías de señal dependientes del receptor tipo Toll (específicamente el TLR-4) y el reclutamiento y activación de células inflamatorias y miofibroblastos en el hígado afectado[4, 5]. La fibrosis hepática es el determinante más importante de los desenlaces relacionados y no relacionados con el hígado en los pacientes con NAFLD[6].

El artículo "El hígado graso (parte 1): aspectos generales, epidemiología, fisiopatología e historia natural", presente en este número y realizado por el Dr. Prieto y colaboradores[7], hace una revisión clara y concisa de aspectos generales, epidemiológicos, fisiopatológicos y de historia natural del hígado graso.

Uno de los aspectos importantes de la revisión es la fisiopatología con énfasis en que el NAFLD es un trastorno complejo y muy heterogéneo que resulta de la interacción de múltiples elementos, factores genéticos, epigenéticos, ambientales y culturales, y que la

combinación de todos estos factores llevan a un acúmulo de grasa hepática, resistencia a la insulina, alteraciones hormonales y de la microbiota intestinal, lo que genera un daño hepatocelular a través de la formación de radicales libres de oxígeno y activación de la fibrogénesis hepática.

Otro aspecto importante de la revisión es la proyección basada en datos internacionales de lo que pudiera pasar en Colombia. Se estima que, de 15 millones de personas con hígado graso en Colombia, 3 millones tendrían NASH y en un lapso de 3 años podrían tener fibrosis de estadios 1-3 unas 600 000 personas, y de los pacientes con fibrosis estadio 3, un 20% podría desarrollar cirrosis con las consecuentes complicaciones de insuficiencia hepática y HCC. Este análisis nos muestra que es un verdadero problema de salud pública, por lo que es muy importante en la educación de los médicos de atención primaria para detectar oportunamente el hígado graso y hacer una adecuada estratificación con el fin de definir el momento en que se remite al especialista con base en pruebas no invasivas para el cálculo de fibrosis[8].

REFERENCIAS

1. El-Kassas M, Cabezas J, Coz PI, Zheng MH, Arab JP, Awad A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Global Burden. Semin Liver Dis. 2022;42(3):401-412. https://doi.org/10.1055/a-1862-9088
2. Ge X, Zheng L, Wang M, Du Y, Jiang J. Prevalence trends in nonalcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990-2017: a population-based observational study. BMJ Open. 2020;10(8):e036663. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036663
3. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - a global public health perspective. J Hepatol 2019;70(03):531-544. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033
4. Kobayashi T, Iwaki M, Nakajima A, Nogami A, Yoneda, M. Current Research on the Pathogenesis of NAFLD/NASH and the Gut-Liver Axis: Gut Microbiota, Dysbiosis, and Leaky-Gut Syndrome. Int J Mol Sci. 2022;23(19):11689. https://doi.org/10.3390/ijms231911689
5. Carvalho-Gontijo R, Han C, Zhang L, Zhang V, Hosseini M, Mekeel K, et al. Metabolic Injury of Hepatocytes Promotes Progression of NAFLD and AALD. Semin Liver Dis. 2022;42(3):233-249. https://doi.org/10.1055/s-0042-1755316
6. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfotenhauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2021;161(5):1657-1669. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.049
7. Prieto-Ortiz JE, Sánchez-Luque CB, Ortega-Quiróz R. Hígado graso (parte 1): aspectos generales, epidemiología, fisiopatología e historia natural. Rev Colomb Gastroenterol. 2022;37(4):420-433. https://doi.org/10.22516/25007440.952
8. Castera L, Boursier J. Noninvasive Algorithms for the Case Finding of "At-Risk" Patients with NAFLD. Semin Liver Dis. 2022;42(3):313-326. https://doi.org/10.1055/s-0042-1751081

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.868

Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes llevados a endoscopia de vías digestivas altas en un hospital de referencia en Cali, Colombia, en 2020

Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients undergoing upper digestive tract endoscopy at a referral hospital in Cali, Colombia, in 2020

Mauricio Sepúlveda,[1] Catalina Maldonado,[1] Juan Bravo,[2] Natalia Satizábal,[3] Andrés Gempeler,[4] Andrés Castro,[5] Juliana Escobar,[6] Jenifer Herrera,[7] Fernando Rosso,[8] Nelson Rojas,[9] Carlos Rojas.[1*]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Sepúlveda M, Maldonado C, Bravo J, Satizábal N, Gempeler A, Castro A, Escobar E, Herrera J, Rosso F, Rojas N, Rojas C. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes llevados a endoscopia de vías digestivas altas en un hospital de referencia en Cali, Colombia, en 2020. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):355-361. https://doi.org/10.22516/25007440.868

[1] Médico gastroenterólogo, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[2] Patólogo, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[3] Médico General, servicio de endoscopia, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[4] Médico General, Epidemiólogo, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[5] Epidemiólogo, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[6] Especialista en Anatomía Patológica, Doctora en Investigación en Cirugía, Universidad de Oviedo. Patóloga, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[7] Médico General, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[8] Infectólogo, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.
[9] Médico General, asistente de investigación en gastroenterología, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

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

Fecha recibido: 13/12/2021
Fecha aceptado: 26/09/2022

Resumen

Introducción: la infección por *Helicobacter pylori* tiene una alta prevalencia y distribución a nivel mundial. Por su asociación con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, las actualizaciones sobre su prevalencia son de interés para el médico internista o gastroenterólogo, así como para la generación de políticas públicas. Este estudio midió la prevalencia de *H. pylori* y evaluó su asociación con hallazgos endoscópicos e histopatológicos en adultos con indicación de endoscopia de vías digestivas altas (EVDA). **Metodología:** estudio de cohorte analítica para describir la prevalencia de *H. pylori* y evaluar factores de riesgo asociados a esta infección en pacientes adultos sometidos a EVDA ambulatoria por cualquier indicación médica en la unidad de endoscopia de un hospital universitario de cuarto nivel de complejidad entre junio y diciembre de 2020. Se describen hallazgos endoscópicos, histopatológicos y la prevalencia de *H. pylori*. Para explorar los factores de riesgo se usó la prueba chi cuadrado (χ^2) para evaluar diferencias en las proporciones y las pruebas t de Student y U de Mann-Whitney para las variables continuas según su distribución. **Resultados:** 613 pacientes cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos en el análisis. La indicación más frecuente de EVDA fue dispepsia. La prevalencia de *H. pylori* fue de 38,5% (intervalo de confianza [IC] 95%: 34,7%-42,4%). **Conclusión:** *H. pylori* es un tema de gran interés en las patologías gastrointestinales. La búsqueda endoscópica debe ser en el antro y cuerpo. Su presencia fue mayor en pacientes con esófago normal, gastritis nodular folicular, úlcera duodenal e inflamación aguda al estudio histológico. Se requieren más estudios que complementen el comportamiento epidemiológico local.

Palabras clave

Helicobacter pylori, prevalencia, neoplasias gástricas.

Abstract

Introduction: *Helicobacter pylori* infection has a high prevalence and distribution worldwide. Due to its association with the development of gastric adenocarcinoma, updates on its prevalence are of interest to the internist or gastroenterologist and policymaking. This study measured the prevalence of *H. pylori* and evaluated its association with endoscopic and histopathological findings in adults with an indication for upper GI endoscopy (EGD). **Materials and methods:** This analytical cohort study describes the prevalence of *H. pylori* and assesses risk factors associated with this infection in adult patients undergoing outpatient EGD for any medical indication in the endoscopy unit of a quaternary care university hospital between June and December 2020. Endoscopic and histopathological findings and the prevalence of *H. pylori* are described. To explore the risk factors, the chi-square (χ^2) test was used to evaluate differences in proportions and the Student's t and Mann-Whitney U tests for continuous variables according to their distribution. **Results:** 613 patients met the selection criteria and were included in the analysis. The most frequent indication for EGD was dyspepsia. The prevalence of *H. pylori* was 38.5% (95% confidence interval [CI]: 34.7-42.4%). **Conclusion:** *H. pylori* is a topic of great interest in gastrointestinal pathologies. The endoscopic search should take place in the antrum and body. Its presence was most common in patients with a normal esophagus, follicular nodular gastritis, duodenal ulcer, and acute inflammation upon the histological study. More studies are required to complement the local epidemiological behavior.

Keywords

Helicobacter pylori, prevalence, gastric neoplasms.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* tiene una prevalencia alta en todo el mundo[1,2]. En 2015 se estimó que 4400 millones de personas estaban infectadas, lo que corresponde a más de la mitad de la población mundial[2]. Para Colombia, en 2003 se encontró una prevalencia de 69,1% a partir de datos de 16 ciudades de todas las regiones del país[3]. En Cali, la prevalencia se reportó en 63,1%[3], y otros estudios han reportado frecuencias más bajas, como un estudio que reportó una prevalencia de 36,4% en Medellín[4].

H. pylori no solo es importante por su alta prevalencia, sino también por su asociación con el desarrollo de gastritis multifocal atrófica, úlceras gástricas y adenocarcinoma gástrico[1, 5, 6]. Esta última relación, establecida por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), ha llevado a catalogar esta bacteria como un carcinógeno de tipo 1[7]. *H. pylori* puede aumentar el riesgo de cáncer gástrico en 10 veces[7]; por eso, su erradicación es muy importante para la población nuestro país, donde la incidencia de este cáncer es alta. Adicionalmente, el cáncer gástrico se encuentra entre los 5 tipos de cáncer con mayor mortalidad[8], por lo que disminuir la prevalencia de *H. pylori* podría reducir la carga generada de enfermedad de esta patología.

Existen diversos métodos para detectar el *H. pylori*, la mayoría con adecuada sensibilidad y especificidad. Se dividen en métodos no invasivos, como serología, prueba de aliento con urea y prueba de antígeno en heces; y métodos invasivos, como histología, cultivo, prueba rápida de ureasa y reacción en cadena de polimerasa[1, 5, 9]. En Colombia, el método más usado es el estudio histopatológico de biopsias gástricas obtenidas a través de endoscopia de vías digestivas altas (EVDA). Algunos hallazgos endoscópicos pueden estar relacionados con la presencia de *H. pylori*, como eritema difuso, moco en la mucosa gástrica, focos de eritema en el fondo gástrico, pliegues aumentados de tamaño, edema y la disposición de vénulas colectoras de la mucosa gástrica[10].

La epidemiología de la infección por *H. pylori* se ha descrito en estudios internacionales; sin embargo, no se identifican reportes recientes sobre la prevalencia de esta infección en Colombia. La prevalencia de esta infección y de sus patologías asociadas varían en la literatura, (69,1%-36,4%)[3,4]. Es importante conocer la epidemiología local para determinar la necesidad de cambios en procesos de detección, proponer estrategias de erradicación y disminuir la carga de la enfermedad. Este estudio midió la prevalencia de *H. pylori* en pacientes consecutivos sometidos a EVDA por diversas indicaciones, y evaluó factores de riesgo y hallazgos endoscópicos y patológicos asociados a su presencia.

METODOLOGÍA

Diseño y participantes

Se hizo un estudio de tipo cohorte analítica para describir la prevalencia de *H. pylori* y evaluar los factores de riesgo asociados a esta infección en pacientes adultos sometidos a EVDA ambulatoria por cualquier indicación médica en la unidad de endoscopia de un hospital universitario de cuarto nivel de complejidad entre junio y diciembre de 2020. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, a quienes se les hizo endoscopia y toma de biopsia en la mucosa gástrica del antro y cuerpo con mínimo dos muestras de tejido para su procesamiento y descripción histopatológica. Los pacientes consecutivos que cumplieran los criterios de selección se incluyeron hasta completar el tamaño de la muestra. Se excluyeron a pacientes con indicación de endoscopia terapéutica. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional previo a su inicio.

Mediciones y recolección de datos

La información sobre la procedencia de los pacientes y el consumo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antibióticos (ATB) para cualquier indicación en el último mes se tomó de la historia clínica en la que esta información se consigna rutinariamente. Los hallazgos endoscópicos fueron descritos por el gastroenterólogo o cirujano gastrointestinal tratante y registrados en el informe del procedimiento, del cual se extrajo la información de interés para el estudio.

Las muestras de patología se fijaron con formalina tamponada al 10% y se incluyeron en bloques de parafina. Las secciones histológicas se tiñeron con hematoxilina y eosina para el estudio regular y se usó la técnica de Warthin-Starry para la detección del *H. pylori*. La evaluación histopatológica se hizo de acuerdo con la escala visual análoga descrita por Dixon y colaboradores, conocida como el *sistema de Sydney*[11]. Esta clasificación asigna una descripción semicuantitativa para cada parámetro histológico, desde 0 (normal) hasta 3 (marcada o abundante) incluido el infiltrado de neutrófilos y células mononucleares, intensidad de la atrofia y gravedad de la metaplasia intestinal, y además cuantifica la colonización por *H. pylori*[1, 11].

Tamaño de muestra y análisis estadístico

Se calculó el tamaño de muestra con datos locales del 2003 que reportaban una prevalencia de *H. pylori* de 63,1% en Cali[3]. Con una frecuencia estimada del 50% de prevalencia y confianza del 97% se calculó una muestra de 471 pacientes.

Para el análisis de datos se usó STATA v.14® (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Ralease 14. College Station, TX: StataCorp LP). Las variables continuas se describieron con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con su distribución, evaluada con la prueba de Shapiro-Wilk. Se usaron frecuencias absolutas y relativas para describir las variables cualitativas nominales u ordinales. La prevalencia de *H. pylori* se reportó con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se usaron las pruebas de chi cuadrado (χ^2) o Fisher para evaluar las diferencias de proporciones según fuera adecuado, y las pruebas t de Student y U de Mann-Whitney según la distribución de las mismas.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se identificaron a 1105 pacientes para EVDA, de los cuales 613 cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en el análisis. Entre las razones para ser seleccionados están las siguientes: pacientes con datos completos, mayores de 18 años, EVDA y biopsia realizados en la unidad de endoscopia.

Las características demográficas y clínicas de la población se muestran en la **Tabla 1**. La mediana de edad fue de 52 años (rango intercuartílico [RIC]: 38-62 años), y cerca de dos tercios de participantes fueron mujeres. La mayoría de los pacientes pertenecía al régimen de seguridad social prepagada, póliza o particular, provenía de Cali y su indicación más común para la EVDA fue la dispepsia.

De acuerdo con el estudio histopatológico, la prevalencia de *H. pylori* en esta población adulta con indicación de EVDA fue de 38,5% (IC 95%: 34,7%-42,4%). En la mayoría de los pacientes con *H. pylori* este se identificó tanto en el antro como en el cuerpo, y una minoría de los casos lo presentaron en el antro o en el cuerpo (15%) (**Figura 1**). En el antro fue más común la presencia de *H. pylori* "abundante", mientras que en el cuerpo las categorías "leve", "moderado" y "abundante" presentaron frecuencias similares (**Figura 2**).

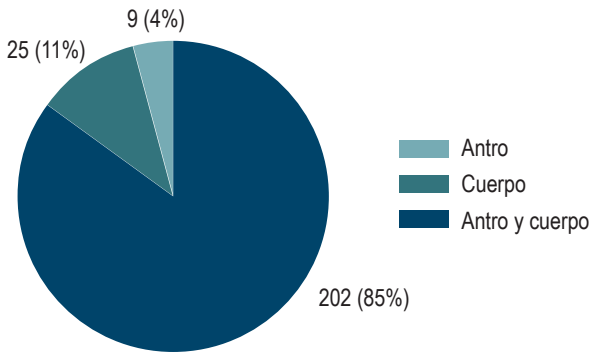


Figura 1. Localización anatómica de *H. pylori* en pacientes llevados a EVDA. Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población llevada a EVDA

Característica	General (n = 613)	
Edad*	52	(38-62)
Sexo		
- Femenino	390	63,6%
- Masculino	223	36,4%
Régimen de seguridad social		
- Contributivo y subsidiado	57	9,3%
- Prepagada, póliza o particular	556	90,7%
Procedencia		
- Cali	475	77,5%
- Otra ciudad	131	21,4%
- Zona rural	7	1,1%
Indicación de la EVDA		
- Dispepsia	395	64,4%
- ERGE	62	10,1%
- Control de *H. pylori*	32	5,2%
- Tamizaje de cáncer	24	3,9%
- Seguimiento gastritis crónica y metaplasia	14	2,3%
- Protocolo de trasplante	12	2,0%
- Otra indicación de la EVDA	88	14,4%
Uso de IBP en el último mes		
- No	416	67,9%
- Sí	197	32,1%
Uso de antibióticos en el último mes		
- No	544	88,7%
- Sí	69	11,3%

*Valor expresado en mediana (RIC).
ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; EVDA: endoscopia de vías digestivas altas; IBP: inhibidores de la bomba de protones; RIC: rango intercuartílico. Fuente: elaboración propia.

En la **Tabla 2** se presenta la prevalencia de *H. pylori* según la indicación de EVDA; la mayor se observó en pacientes con indicación por control de *H. pylori*. Para las demás indicaciones hubo frecuencias similares. En la **Tabla 3** se

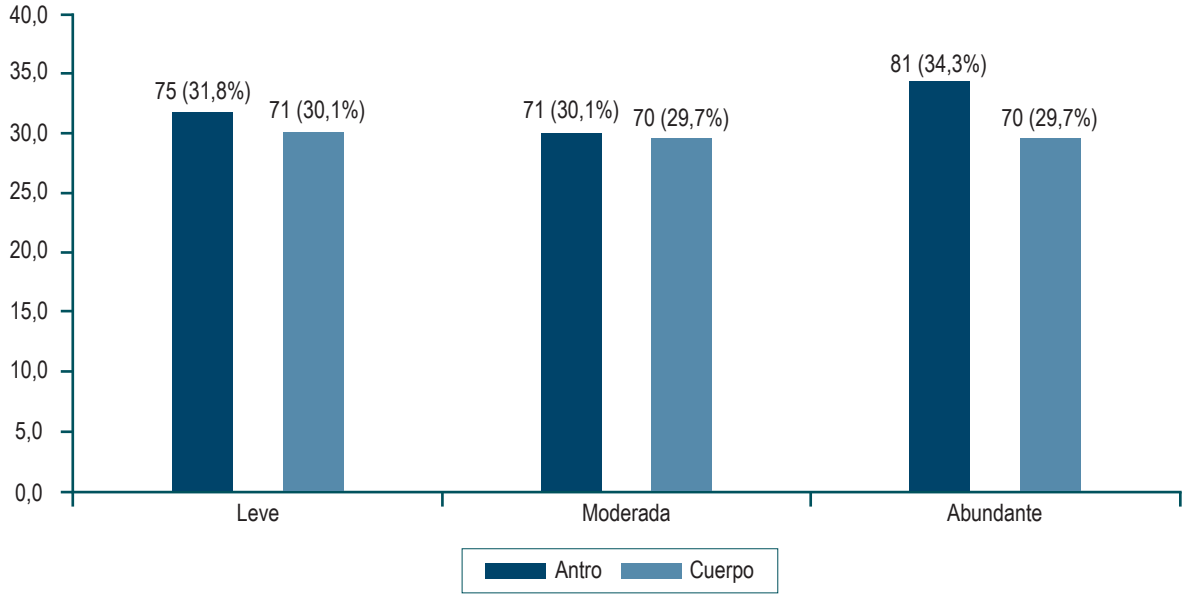


Figura 2. Cantidad de *H. pylori* en antro y cuerpo (n = 236 con *H. pylori*). Fuente: elaboración propia.

presenta la exploración de la asociación de ciertas características clínicas y hallazgos endoscópicos con la presencia de *H. pylori*. Los pacientes diagnosticados con *H. pylori* fueron de menor edad, y el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el último mes se reportó como menor en el grupo con *H. pylori*. No hubo una diferencia significativa en la frecuencia de dispepsia como antecedente entre los pacientes con y sin infección por *H. pylori*. Del total de pacientes que tenían como indicación de EVDA la dispepsia, el 41% tuvo diagnóstico de *H. pylori*.

Tabla 2. Prevalencia de *H. pylori* según la indicación de EVDA

Indicación de EVDA	Prevalencia	IC 95%
Control de *H. pylori*	50,0%	31,4%-68,6%
Dispepsia	41,0%	36,2%-45,9%
Otra indicación de EVDA	35,2%	26,1%-45,6%
Protocolo de trasplante	33,3%	13,8%-60,9%
ERGE	30,6%	20,6%-43,0%
Tamizaje de cáncer	25,0%	13,3%-42,1%

Fuente: elaboración propia.

Se observó una diferencia significativa para algunos hallazgos endoscópicos: fue más frecuente encontrar el esófago normal en pacientes con *H. pylori* en relación con mayor frecuencia de esofagitis en el grupo de pacientes sin *H. pylori*. El hallazgo de mucosa de aspecto nodular-folicular en el antro ocurrió en 4,4% del total de pacientes, pero fue altamente específica de infección por *H. pylori* (especificidad: 98,9%; IC 95%: 97%-99%; *likelihood ratio* [LR+] = 9). El hallazgo de úlcera en el antro también fue más frecuente en los pacientes con diagnóstico de *H. pylori*, aunque solo 14 (2,2%) pacientes en total lo presentaron. En el cuerpo, los hallazgos de posible atrofia y pólipos fueron más frecuentes en pacientes sin *H. pylori*.

En la **Tabla 4** se presentan los hallazgos histopatológicos relacionados a H. *pylori*. La inflamación aguda se evidenció en el antro y cuerpo, en el 94,5% y 83,9%, respectivamente, de los pacientes infectados por *H. pylori*. Fue un hallazgo infrecuente en pacientes sin *H. pylori* (5%-6%) y fue estadísticamente significativo. La atrofia y metaplasia intestinal en el antro no se asociaron con *H. pylori*. La ausencia de la bacteria tuvo una relación significativa con atrofia y metaplasia intestinal en el cuerpo. El diagnóstico global de histopatología más frecuente fue gastritis crónica no atrófica (GNA).

DISCUSIÓN

En este estudio en pacientes adultos sometidos a endoscopia de vías digestivas por cualquier indicación se reporta una prevalencia de infección por *H. pylori* de 38,5% (IC 95%: 34,7%-42,4%). Esta se asoció negativamente con el consumo de IBP el último mes y se identificó en pacientes con menor edad probablemente debido a la mayor edad

Tabla 3. Factores de riesgo para *H. pylori* y hallazgos endoscópicos asociados

Característica clínica	*H. pylori*		Valor *p*
	No (n = 377)	Sí (n = 236)	
Edad	54 (41-64)	47 (34,5-58)	< 0,001
Sexo femenino	242 (64,2)	148 (62,7)	0,711
Indicación de la EVDA			
- Dispepsia	233 (61,8)	162 (68,6)	0,085
- ERGE	43 (11,4)	19 (8,1)	0,180
- Tamizaje de cáncer	24 (6,4)	8 (3,4)	0,238
- Control de *H. pylori*	12 (3,2)	12 (5,1)	0,107
- Protocolo de trasplante	8 (2,1)	4 (1,7)	0,775
- Otra indicación de la EVDA	57 (15,1)	31 (13,1)	0,495
Uso de IBP en el último mes	138 (36,6)	59 (25,0)	0,003
Uso de antibióticos en el último mes	41 (10,9)	28 (11,9)	0,706
Hallazgo endoscópico			
Esófago			
- Normal	286 (75,9)	203 (86,0)	0,002
- Esofagitis	66 (17,5)	24 (10,2)	0,013
- Esófago de Barrett	2 (0,5)	0	0,526
- Úlcera	4 (1,1)	1 (0,4)	0,654
- Otro	19 (5,0)	8 (3,4)	0,420
Antro			
- Normal	5 (1,3)	2 (0,8)	0,712
- Posible atrofia	26 (6,9)	13 (5,5)	0,473
- Focos de metaplasia	10 (2,7)	3 (1,3)	0,390
- Aspecto nodular-folicular	4 (1,1)	23 (9,7)	< 0,001
- Gastropatía eritematosa	353 (93,6)	219 (92,8)	0,631
- Gastritis erosiva	63 (16,7)	29 (12,3)	0,128
- Úlcera	5 (1,3)	9 (3,8)	0,048
- Neoplasia	1 (0,3)	0	1,000
- Pólipos	1 (0,3)	0	1,000
- Otro	7 (1,9)	3 (1,3)	0,748
Cuerpo			
- Normal	270 (71,6)	184 (78,0)	0,019
- Posible atrofia	28 (7,4)	5 (2,1)	0,006
- Focos de metaplasia	5 (1,3)	1 (0,4)	0,418
- Aspecto nodular-folicular	10 (2,7)	7 (3,0)	0,761
- Gastropatía eritematosa	54 (14,3)	34 (14,4)	0,838
- Gastritis erosiva	10 (2,7)	5 (2,1)	0,727
- Úlcera	1 (0,3)	0	1,000
- Neoplasia	2 (0,5)	0	0,530
- Pólipos	15 (4,0)	2 (0,8)	0,026
- Otro	4 (1,1)	3 (1,3)	1,000
Duodeno			
- Normal	355 (94,2)	228 (96,6)	0,172
- Duodenitis	13 (3,4)	6 (2,5)	0,529
- Úlcera duodenal	0	2 (0,8)	0,148
- Otro	9 (2,4)	0	0,015

Fuente: elaboración propia.

de pacientes con indicaciones diferentes a dispepsia que presentaron menores frecuencias de infección, pero no se asoció con otras características clínicas. No se identificó una asociación con la indicación de la endoscopia, lo que resalta la prevalencia considerable de la infección incluso en indicaciones diferentes a la dispepsia. La erradicación del *H. pylori* es una forma de prevención aceptada a nivel mundial para intentar disminuir la incidencia de cáncer gástrico, una patología frecuente asociada a morbimortalidad alta[12-14].

La prevalencia de *H. pylori* puede variar ampliamente dependiendo del lugar de estudio y la inclusión de pacientes. En otros estudios, su presencia se ha asociado con un nivel socioeconómico bajo, y se ha reportado mayor prevalencia en países de ingresos bajos o intermedios con niveles bajos de urbanización, sanidad y acceso a agua potable[1, 2, 15]. Estas condiciones son frecuentes en Colombia, donde se ha medido una prevalencia alta de *H. pylori* en el pasado, como la reportada por Bravo y colaboradores en 2003 del 63%[3]. Sin embargo, estudios más recientes han reportado prevalencias más bajas como la obtenida en este estudio y en Medellín por Correa y colaboradores[4], probablemente en relación con la disminución de los factores de riesgo mencionados en zonas urbanas.

En los estudios de países de ingresos bajos e intermedios se han reportado frecuencias de *H. pylori* hasta del 50%, que afectan principalmente a pacientes alrededor de los ~10 años y a adultos alrededor de los ~50 años; como se reporta también en este estudio[4, 15, 16]. Se ha reportado que el sexo masculino se ha asociado con una mayor prevalencia de *H. pylori*[17, 18]; una asociación que no se identificó en nuestro estudio.

La asociación negativa con el consumo de IBP y ATB en el último mes por cualquier indicación médica se explica por el efecto supresor de *H. pylori* que se ha descrito para este tratamiento además del efecto potencial de disminuir la sensibilidad del método diagnóstico[1, 5]. Por esto, se recomienda suspender el consumo de IBP y ATB antes de realizar estas pruebas[19, 20]. El uso de estos medicamentos podría considerarse un criterio de exclusión por estos motivos; sin embargo, este estudio quiso evaluar las relaciones mencionadas y no excluyó a pacientes por este motivo.

H. pylori coloniza más frecuentemente el antro en pacientes con secreción de ácido normal, donde hay pocas células parietales secretoras de ácido. En sujetos con alteración de esta secreción, por ejemplo, con el uso de IBP o vagotomía, *H. pylori* coloniza más frecuentemente el cuerpo[21]. Por esta razón es esperable encontrar *H. pylori* en el antro y cuerpo de manera simultánea, con mayor abundancia en el antro, como se reporta en este estudio.

La gastropatía eritematosa en el antro, considerada como la gastritis endoscópica[22], estuvo presente casi en la totali-

Tabla 4. Hallazgos histopatológicos

H. pylori		Patología						Total
		Normal	GNA	GMA	GMA MI	Disp	Ca	
Negativo	n	23	279	4	68	1	2	377
	%	6,1%	74%	1,1%	18%	0,3%	0,5%	100%
Positivo	n	0	210	0	26	0	0	236
	%	0%	89%	0%	11%	0%	0%	100%
Total	n	23	489	4	94	1	2	613
	%	3,8%	79,8%	0,7%	15,3%	0,2%	0,3%	100%

Ca: cáncer; Disp: displasia; GMA: gastritis atrófica; GMA MI: gastritis atrófica con metaplasia intestinal; GNA: gastritis no atrófica. Fuente: elaboración propia.

dad de los sujetos incluidos. De acuerdo con estudios previos que reportan frecuencias de mucosa normal en el antro que no superan el 4% en presencia de *H. pylori*, en nuestro estudio solo el 0,8% de pacientes con *H. pylori* presentó una mucosa normal en el antro[3, 23]. Se observó mayor frecuencia de hallazgos de aspecto nodular-folicular de la mucosa antral en presencia de *H. pylori,* resultados similares a los reportados por otros autores[24, 25]. Se ha identificado la presencia de *H. pylori* en el 95% de úlceras duodenales y 85% de úlceras gástricas[26]. En este estudio, los dos pacientes con úlcera duodenal tenían *H. pylori*.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, por una parte, se encontró una asociación significativa entre la inflamación aguda y la presencia de *H. pylori,* tanto en el antro como en el cuerpo; similar a lo reportado por Garg y Mysorekar; y este es un hallazgo distintivo de la infección, que es infrecuente en ausencia de *H. pylori*[21, 27]. Por otra parte, se observó una asociación negativa de *H. pylori* con atrofia gástrica y metaplasia intestinal en el cuerpo. Es posible que esta asociación sea consecuencia del tratamiento previo para *H. pylori* que erradica la bacteria, pero no revierte los cambios histopatológicos en la mucosa[7]. El diagnóstico histopatológico global más frecuente según la clasificación de Sydney fue GNA (79,8%). La gastritis multifocal atrófica tiene valor diagnóstico por ser considerada una lesión precursora de malignidad[5]. Estudios previos realizados en el país encontraron que la presencia del microorganismo se asoció con la metaplasia, folículos linfoides y atrofia[4]. En relación con los hallazgos endoscópicos, este estudio tiene como limitación que, a pesar de que los 6 gastroenterólogos que participaron en el estudio cuentan con más de 5 años de experiencia, puede presentarse una variabilidad interobservador, no considerada en este trabajo.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de *H. pylori* en pacientes sometidos a EVDA por todas las indicaciones es de 38,5% y tiene valores similares en todos los subgrupos de indicación de EVDA. La búsqueda endoscópica debe ser en el antro y en el cuerpo. La presencia de gastritis nodular folicular en el antro y úlcera duodenal se asocian con la infección por *H. pylori*. Se requieren estudios que evalúen el comportamiento epidemiológico en la población general.

REFERENCIAS

1. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection. Adv Exp Med Biol. 2019;1149:17-33. https://doi.org/10.1007/5584_2019_357
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):420-9. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022
3. Bravo L, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García L, Bravo P, et al. Helicobacter pylori: Patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. Colombia Medica. 2003;34(3):124-31.
4. Correa GS, Cardona AF, Correa GT, 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 Colomb Gastroenterol. 2016;31(1):9-15. https://doi.org/10.22516/25007440.67

5. Crowe SE. Helicobacter pylori Infection. N Engl J Med. 2019;380(12):1158-65. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1710945
6. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology. 1998;114(6):1169-79. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70422-6
7. Cancer Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. IARC Working Group Report, Volume 8. Lyon, France: International Agency for Research; 2014 [consultado el falta la fecha en que el autor consultó el enlace]. Disponible en: https://www.gastro-health-now.org/wp/wp-content/uploads/2014/09/WHO-IARC-Report-2014.pdf
8. Bravo LE, Muñoz N. Epidemiology of cancer in Colombia. Colombia Médica. 2018;49(1):9-12. https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3877
9. Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2015;20 Suppl 1:1-7. https://doi.org/10.1111/hel.12250
10. Mao T, Wang Y, Yin F, Zhao Q, Yang L, Ding X, et al. Association of endoscopic features of gastric mucosa with Helicobacter pylori infection in Chinese patients. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016. 6539639. https://doi.org/10.1155/2016/6539639
11. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996;20(10):1161-81. https://doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001
12. Sato H, Inoue H, Hayee B, Ikeda H, Sato C, Phalanusitthepha C, et al. In vivo histopathology using endocytoscopy for non-neoplastic changes in the gastric mucosa: a prospective pilot study (with video). Gastrointest Endosc. 2015;81(4):875-81. https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.08.019
13. Takenaka R, Okada H, Kato J, Makidono C, Hori S, Kawahara Y, et al. Helicobacter pylori eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(7):805-12. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03268.x
14. Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M, Goldie SJ. Exploring the cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. Int J Cancer. 2009;124(1):157-166. https://doi.org/10.1002/ijc.23864
15. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, et al. A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in Mexico. SOJ Infect Dis. 1998;178(4):1089-94. https://doi.org/10.1086/515663
16. Pounder RE. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9 Suppl 2:33-9.
17. Pan KF, Zhang L, Gerhard M, Ma JL, Liu WD, Ulm K, et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. Gut. 2016;65(1):9-18. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309197
18. Ueda J, Gosho M, Inui Y, Matsuda T, Sakakibara M, Mabe K, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection by birth year and geographic area in Japan. Helicobacter. 2014;19(2):105-10. https://doi.org/10.1111/hel.12110
19. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(6):991-1003. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001594
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6-30. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288
21. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):449-90. https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05
22. Mihara M, Haruma K, Kamada T, Komoto K, Yoshihara M, Sumii K, et al. The role of endoscopic findings for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: evaluation in a country with high prevalence of atrophic gastritis. Helicobacter. 1999;4(1):40-8. https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.1999.09016.x
23. Bravo LE, García LS, Collazos P, Carrascal E, Ramírez O, Collazos T, et al. Reliable information for cancer control in Cali, Colombia. Colomb Med (Cali). 2018;49(1):23-34. https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3689
24. Farahmand F, Mohammadi T, Najafi M, Fallahi G, Khodadad A, Motamed F, et al. Comparison of Ciprofloxacin-Based Triple Therapy with Conventional Triple Regimen for Helicobacter pylori Eradication in Children. Acta Med Iran. 2016;54(6):395-400.
25. Luzza F, Pensabene L, Imeneo M, Mancuso M, Contaldo A, Giancotti L, et al. Antral nodularity identifies children infected with Helicobacter pylori with higher grades of gastric inflammation. Gastrointest Endosc 2001;53(1):60-4. https://doi.org/10.1067/mge.2001.111043
26. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. Ann Intern Med. 1994;120(12):977-81. https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-12-199406150-00001
27. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Piscioli F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. Gut. 2007;56(5):631-6. https://doi.org/10.1136/gut.2006.106666

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.883

Criterios ASGE 2010 frente a 2019 para coledocolitiasis en pacientes llevados a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

2010 vs. 2019 ASGE criteria for choledocholithiasis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Ana María Lourido-Gamboa,[1*] Guillermo Vallejo-Vallecilla,[2] Jesús Eduardo Díaz-Realpe,[3] Katheryn Daniela Lagos-Castro,[4] Juan David Guzmán-Sandoval,[4] Ángela María Merchán-Galvis.[5]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Lourido-Gamboa AM, Vallejo-Vallecilla G, Díaz-Realpe JE, Lagos-Castro KD, Guzmán-Sandoval JD, Merchán-Galvis AM. Criterios ASGE 2010 frente a 2019 para coledocolitiasis en pacientes llevados a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):362-368. https://doi.org/10.22516/25007440.883

[1] Médica general, Residente en Cirugía General, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.
[2] Médico, Cirujano Hepatobiliar, Hospital Universitario San José de Popayán, Clínica La Estancia. Departamento de Ciencias Quirúrgicas, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.
[3] Médico Cirujano Gastroenterólogo, Hospital Universitario San José. Popayán, Colombia.
[4] Estudiante de Medicina, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.
[5] Médica, Magíster en Epidemiología Clínica, Departamento de Medicina Social y Salud Familiar, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

***Correspondencia:** Ana María Lourido-Gamboa.
louridoanamaria@gmail.com

Fecha recibido: 08/02/2022
Fecha aceptado: 22/08/2022

Resumen

Introducción: con la actualización de las guías de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2019, los criterios para los pacientes con sospecha de coledocolitiasis se volvieron más estrictos a la hora de elegir quienes deben ser llevados directamente a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). El objetivo de este estudio fue comparar a los pacientes llevados directamente a CPRE según las guías ASGE de 2010 frente a la guía de 2019. **Métodos**: estudio retrospectivo de las CPRE realizadas entre enero de 2016 y diciembre de 2018 que evaluó el rendimiento diagnóstico de las variables paraclínicas y ecográficas de forma individual y en conjunto para comparar su sensibilidad, especificidad, valores predictivos y precisión de la probabilidad alta según guías de 2019 y de 2010 respecto a la presencia de cálculos en las CPRE. **Resultados:** 386 pacientes se llevaron a CPRE por sospecha de coledocolitiasis, 84,5% fueron procedimientos terapéuticos. El grupo de probabilidad alta presentó mayor tasa de CPRE terapéutico: 89,3% según las guías de 2019 frente a las de 2010 con 86,3% ($p < 0,001$). La sensibilidad y especificidad de la probabilidad alta según las guías de 2010 fueron del 86,8% y 25,0%, respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) del 86,3% y una precisión del 77,2%. La probabilidad alta según las guías de 2019 mostró una menor sensibilidad (74%), pero mayor especificidad (51,7%), un VPP del 89,3% y una precisión del 70,7%. **Conclusiones:** la implementación de las guías ASGE 2019 sobre las indicaciones para la realización de la CPRE debe considerarse teniendo en cuenta los recursos de los centros hospitalarios, sobre todo en países de bajos y medianos ingresos. Las guías ASGE 2010 presentan una buena sensibilidad y precisión para orientar la realización de la CPRE.

Palabras clave

Coledocolitiasis, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, sistemas de salud.

Abstract

Introduction: With the update of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2019 guidelines, the criteria for patients with suspected choledocholithiasis became stricter when choosing who should be taken directly to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). This study aimed to compare patients taken directly to ERCP according to the 2010 vs. 2019 ASGE guidelines versus the 2019 guide. **Materials and methods:** A retrospective study of ERCPs performed between January 2016 and December 2018 evaluated the diagnostic performance of paraclinical and ultrasound variables individually and collectively to compare their sensitivity, specificity, predictive values, and high probability precision according to 2019 and 2010 guidelines regarding the presence of stones in ERCPs. **Results:** 386 patients underwent ERCP due to suspicion of choledocholithiasis; 84.5% were therapeutic procedures. The high probability group had a higher rate of therapeutic ERCP: 89.3% according to the 2019 guidelines compared to those of 2010 with 86.3% ($p < 0.001$). The sensitivity and specificity of high probability according to the 2010 guidelines were 86.8% and 25.0%, respectively, with a positive predictive value (PPV) of 86.3% and an accuracy of 77.2%. According to the 2019 guidelines, high probability showed lower sensitivity (74%) but higher specificity (51.7%), a PPV of 89.3%, and an accuracy of 70.7%. **Conclusions:** The implementation of the ASGE 2019 guidelines on the indications for ERCP should consider the resources of hospitals, especially in low- and middle-income countries. The ASGE 2010 guidelines show good sensitivity and precision to guide the performance of ERCP.

Keywords

Choledocholithiasis, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, health systems.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

En 2010 la Asociación Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) propuso una serie de criterios que permite clasificar a pacientes con sospecha de coledocolitiasis según la probabilidad de tener o no cálculos en la vía biliar; son de alto riesgo los que tienen una probabilidad > 50%, riesgo intermedio entre el 10% y 50%, y bajo riesgo < 10%[1]. Con el paso de los años y la publicación de varios estudios que demostraron que al seguir estos criterios la tasa de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) no terapéutica estaba alrededor del 20%-30%[2-7], la ASGE decidió realizar una actualización de las guías y en 2019 publicó su nueva propuesta[8]. Esta modificación tiene como objetivo principal reducir al máximo la tasa de CPRE diagnóstica, para evitar exponer a los pacientes a riesgos y complicaciones del manejo endoscópicos como la pancreatitis aguda, el sangrado, la perforación, entre otros[9]. Sin embargo, el cambio generó un aumento considerable de los pacientes con probabilidad intermedia, esto implica someterlos a imágenes para evaluar la vía biliar antes de solicitar una CPRE. Muchas de las instituciones de salud en América Latina no tienen disponibilidad o acceso oportuno a este tipo de estudios, lo que podría generar la necesidad de remitir pacientes y, a su vez, incrementaría los días de estancia hospitalaria con el consecuente aumento de complicaciones secundarias al retraso en el procedimiento y, probablemente, el impacto en los costos de atención en salud.

Nuestro objetivo fue analizar la estratificación del riesgo para coledocolitiasis en un hospital del suroccidente colombiano y comparar el rendimiento de las variables para probabilidad alta según las guías ASGE 2010 con la actualización publicada en el 2019 en nuestros pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de todos los pacientes mayores de 14 años con sospecha de coledocolitiasis llevados a CPRE en el Hospital Universitario San José (HUSJ) de Popayán, entre enero de 2016 y diciembre de 2018, institución en la que se realizan alrededor de 900 colecistectomías laparoscópicas y 300 CPRE al año.

Se excluyeron a (a) pacientes llevados a CPRE con diagnóstico de coledocolitiasis por colangiorresonancia magnética nucleares (cRMN), ultrasonografía endoscópica (EUS), tomografía abdominal contrastada (TAC) o CPRE previo; (b) CPRE fallido (imposibilidad de canalizar la vía biliar); (c) otras causas de obstrucción de la vía biliar (neoplasias, estenosis benignas, parásitos, entre otras); (d) CPRE por otras causas (manejo de fístulas biliares, recambio de prótesis endoscópicas, entre otras) y (e) historias clínicas incompletas.

Por una parte, un paciente con probabilidad alta según la ASGE 2010 se considera en caso de presentar un predictor muy fuerte (cálculos en la vía biliar por ecografía, colangitis ascendente, bilirrubinas séricas > 4 mg/dL) o ambos predictores fuertes (vía biliar dilatada, bilirrubinas séricas 1,8-4 mg/dL). Por otra parte, la probabilidad intermedia según la ASGE 2010 sería en caso de un predictor fuerte o al menos un predictor moderado (pruebas de función hepática alteradas, edad mayor de 55 años, pancreatitis biliar).

En 2019, al modificar los criterios, se consideran que son pacientes con probabilidad alta los que presentan cálculos en la vía biliar por ecografía u otra imagen, clínica de colangitis ascendente o bilirrubinas > 4 mg/dL con vía biliar dilatada. Para probabilidad intermedia, sería la alteración de pruebas de función hepática diferentes a bilirrubina, edad > 55 años o vía biliar dilatada en la ecografía u otra imagen (se elimina la pancreatitis aguda de origen biliar).

Se solicitaron los números de historias clínicas registrados en el sistema Dinámica del HUSJ, de todos los pacientes con código CUPS para CPRE realizadas entre 2016 y 2018. La recolección de la información se realizó a través del formulario electrónico CLINAPSIS®. Este estudio contó con el aval ético del HUSJ, acta n.° 05 de 2019.

Se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Se expusieron las frecuencias para las variables cualitativas. Con la información obtenida se realizaron tablas de análisis univariado como resumen de las características de la población incluida. Se calculó la sensibilidad, la especificidad, valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN), así como la precisión. El análisis se hizo con el *software* estadístico SPSS v. 25 (Statistical Product and Service Solutions).

RESULTADOS

Durante el período 2016-2018 se realizaron en la institución 816 CPRE, de los cuales 386 cumplieron con los criterios de inclusión (**Figura 1**). Del total de pacientes, 54,1% eran mujeres, la media de edad fue de 59,4 años y el 26,4% (n = 102) tenían como antecedente quirúrgico colecistectomía (**Tabla 1**).

El 19,7% de los pacientes debutaron con pancreatitis aguda de origen biliar y al 27,7% se les diagnosticó colangitis aguda con base en los criterios de Tokio 2018[10]. Se encontró que el 62,7% tenía bilirrubinas totales (BT) > 4 mg/dL; un 21,5%, BT entre 2 y 4 mg/dL, y el 18,8% presentó valores menores de 2 mg/dL. El 96,6% de los pacientes tuvo alteraciones del perfil hepático diferente a bilirrubina (transaminasas: aspartato-aminotransferasa [AST], alanina-aminotransferasa [ALT] y fosfatasa alcalina) (**Tabla 1**).

Los hallazgos de las ultrasonografías abdominales reportaron colecistitis aguda en el 40,8% de los pacientes, litiasis

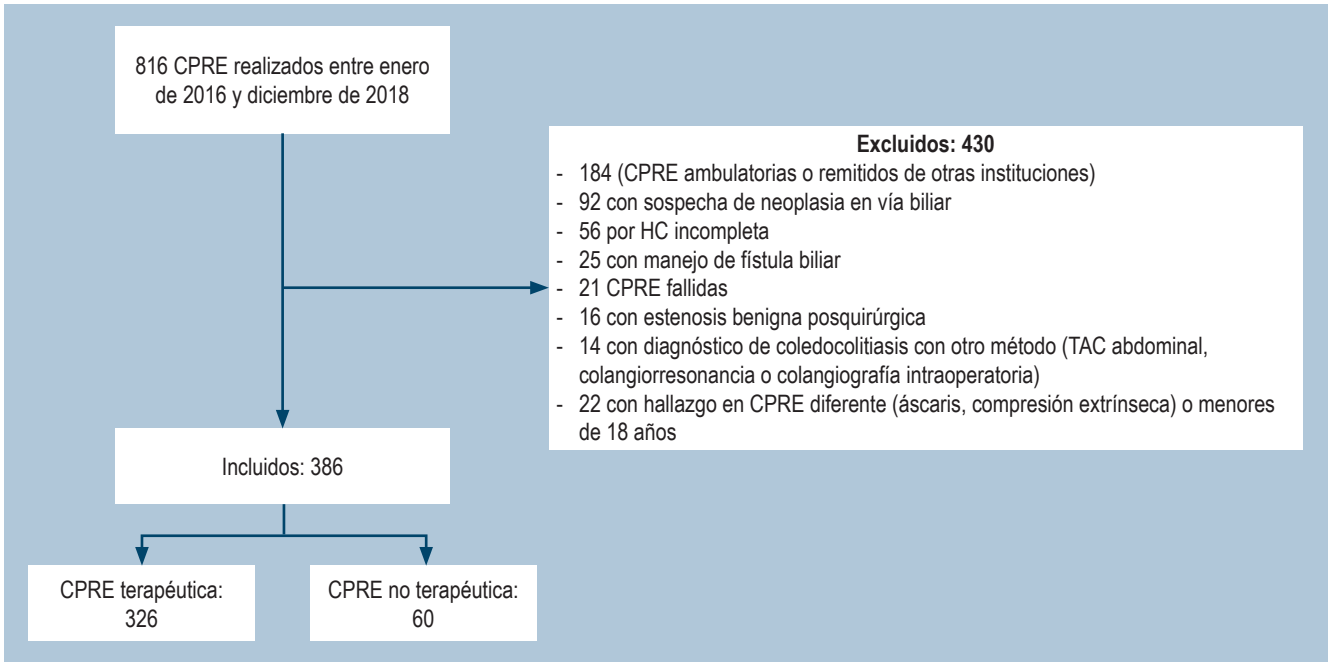


Figura 1. Selección de pacientes. HC: historia clínica. Fuente: elaboración propia.

vesicular en el 83,5% y cálculos en la vía biliar en el 41,5%. Los pacientes que presentaron barro biliar en la vesícula y vía biliar se incluyeron en el grupo de colelitiasis y coledocolitiasis, respectivamente. El 76,2% tenía vía biliar dilatada, la cual se consideró > 6 mm en pacientes con vesícula y > 8 mm con antecedente de colecistectomía (**Tabla 1**).

El tiempo medio transcurrido desde el ingreso de los pacientes hasta la realización de la CPRE fue de 2,6 días (desviación estándar [DE] ± 2,6). El 90,4% tenía la vía biliar dilatada, con un tamaño medio de 12,8 mm (DE ± 5,8) según el reporte endoscópico. Al 84,7% de los pacientes llevados a CPRE se les encontró coledocolitiasis, y el 84,5% de las CPRE fueron terapéuticas, ya que uno de los pacientes presentó litiasis intrahepática y no fue posible el manejo endoscópico. El total de complicaciones fue del 1,3% (n = 5), 2 pancreatitis graves, 2 pancreatitis leves y un sangrado gastrointestinal sin necesidad de hemoderivados ni reintervención (**Tabla 1**).

Se calculó el rendimiento diagnóstico de las pruebas para pacientes con probabilidad alta según los criterios ASGE 2010 y 2019. La variable más sensible fue la dilatación de la vía biliar, la cual presentó una sensibilidad del 81%, seguido de la BT > 4 mg/dL con una sensibilidad del 64%, con VPP del 89,9% y 86,4%, respectivamente. La coledocolitiasis en ecografía y la clínica de colangitis fueron las variables más específicas para detectar cálculos en la vía biliar con especificidades de 78,3%, 78,3% y VPP de 91,9% y 87,9%, respectivamente. Los pacientes que debutaron con colangitis, hiperbilirrubinemia mayor de 4 mg/dL y presencia de coledocolitiasis en ecografía tenían especificidades del 96,7% y un VPP del 95%. La sensibilidad de la dilatación de la vía biliar con bilirrubinas totales mayores de 4 mg/dL fue de 51,5% con especificidad del 75%, VPP del 91,8% y VPN de 22,2% con una precisión del 47,2% (**Tabla 2**).

Se dividieron los pacientes en probabilidad alta (PA) y probabilidad intermedia (PI) de tener coledocolitiasis según las guías ASGE 2010 y 2019. Se calculó el porcentaje de pacientes que presentaron coledocolitiasis en la CPRE y cuántos presentaron criterios muy fuertes, fuertes e intermedios según las ASGE 2010. De acuerdo con las mismas, se encontró que, de los 386 pacientes llevados a CPRE, 328 (84,9%) presentaron criterios para probabilidad alta, de los cuales 283 (86,2%) tenían coledocolitiasis, 301 criterios muy fuertes y 27 criterios fuertes. 58 (15,1%) pacientes presentaron probabilidad intermedia, de los que 43 (74,1%) fueron positivos para coledocolitiasis, 48 cumplieron criterios fuertes y 10 criterios moderados. Al categorizar a los pacientes según las guías ASGE 2019 se encontró que 271 (70,2%) entraban en probabilidad alta, de los que 242 (89,2%) debutaron con coledocolitiasis y todos cumplían criterios muy fuertes según las ASGE 2010 (**Tabla 3**).

En nuestra cohorte de pacientes, la sensibilidad y especificidad de la probabilidad alta según la guía de 2010 fue del 86,8% y 25,0%, respectivamente, con un VPP del 86,3% y una precisión del 77,2%. La probabilidad alta según las guías del 2019 mostró menor sensibilidad (74%), pero mayor especificidad (51,7%), VPP del 89,3% y una precisión del 70,7% (**Tabla 4**).

Tabla 1. Características de pacientes llevados directamente a CPRE por sospecha de coledocolitiasis

	n	%
Femenino	209	54,1
Media de edad (DE)	59,4 (20,9)	-
Colecistectomía previa	102	26,4
Clínica y paraclínica		
- Pancreatitis aguda de origen biliar	76	19,7
- Colangitis según Tokio 2018	107	27,7
- BT < 2	61	15,8
- BT 2-4	83	21,5
- BT > 4	242	62,7
- Alteración del perfil hepático diferente a BT	373	96,6
Hallazgos de ultrasonografía abdominal		
- Colecistitis aguda	116	40,8
- Colelitiasis	237	83,5
- Coledocolitiasis	160	41,5
- Vía biliar dilatada	294	76,2
Hallazgos de la CPRE		
- Días desde el ingreso a la CPRE (media DE)	2,6	-
- CPRE terapéutica	326	84,5
- Coledocolitiasis	327	84,7
- Vía biliar dilatada	349	90,4
- Tamaño de la vía biliar (mm) (DE)	12,8 (5,8)	-
Complicaciones pos-CPRE		
- Pancreatitis	4	1,0
- Sangrado digestivo	1	0,3
- Perforación duodenal	0	0

Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

El espectro de presentación clínica en los pacientes con sospecha de coledocolitiasis es amplio y variable, por lo que los cirujanos se basan en guías y criterios para la toma de decisiones. Debido a la alta tasa de CPRE diagnósticos (20%-30%) según la ASGE 2010[2], analizamos la tasa de CPRE terapéutica según la probabilidad alta de las guías de 2010 y 2019. Al categorizar a los pacientes según las guías de 2010 se encuentra que 328 cumplían criterios para probabilidad alta y la tasa de CPRE diagnóstica en este grupo fue del 13,8%; con los criterios de 2019 fueron 271 pacientes y la tasa de CPRE no terapéutica fue del 10,8%. Para analizar ambos resultados, se aplicaron los criterios de 2019 a los 328 que fueron directamente a CPRE por probabilidad alta según las guías de 2010, y se encontró que en este escenario 29 pacientes (8,8%) tendrían CPRE diagnóstica, lo que se traduce en una reducción de la tasa de CPRE no terapéutica del 41,7%.

Al analizar las variables paraclínicas y ecográficas de forma individual se encuentra que la coledocolitiasis por ultrasonido y la colangitis presentaron especificidades mayores del 78% y VPP > 88%, que son menores de lo reportado en otros estudios, como el publicado en China, donde analizaron a 2724 pacientes con sospecha de coledocolitiasis que fueron llevados a CPRE, imagen diagnóstica o exploración quirúrgica de la vía biliar y reportaron especificidades del 89,6% con VPP del 91%[2]. Por otro lado, en un estudio en Estados Unidos analizaron retrospectivamente a 744 pacientes llevados a CPRE con indicaciones de coledocolitiasis y mostraron especificidades del 97% y VPP del 93,7%[11]. Aunque es diverso el rendimiento diagnóstico de estas variables en los diferentes estudios, siguen formando parte de los criterios de probabilidad alta tanto en las guías de 2010 como de las del 2019 y son pacientes que deben ir directamente a CPRE.

Una de las grandes actualizaciones de la guía de 2019 fue retirar la BT > 4 mg/dL como única variable y se le adiciona la dilatación de la vía biliar para definir la realización de CPRE. En nuestro estudio se encontró que la dilatación de la vía biliar fue más sensible que la BT > 4 mg/dL (81% frente a 64%) con especificidades similares (50% frente a 45%, respectivamente). Al unir ambas variables, se observó menor sensibilidad y mayor especificidad con VPP del 91,8%, y se logró el objetivo de las guías de 2019 de ser más selectivos para disminuir la tasa de CPRE diagnóstica. Nuestra especificidad fue menor y los VPP fueron similares a los resultados de otros grupos de trabajo que reportaron especificidades de 94%-96% y VPP del 69%-85%[11, 12].

Según la ASGE 2010, el 86,2% de los pacientes con probabilidad alta y el 74,1% de los pacientes con categoría intermedia fueron positivos para coledocolitiasis. Los

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de las pruebas para probabilidad alta según los criterios de 2010 y 2019

Variable	n	S	E	VPP	VPN	Precisión
Individuales						
- CL en US	147	45,1	78,3	91,9	20,8	38,1
- Colangitis	94	28,8	78,3	87,9	16,8	24,4
- VB dilatada	264	81,0	50,0	89,8	32,6	68,4
- BT > 4	209	64,1	45,0	86,4	18,8	54,1
- BT 2-4	70	21,5	78,3	84,3	15,5	18,1
Agrupadas						
- Colangitis + CL en US + BT > 4	38	11,7	96,7	95,0	16,8	9,8
- CL en US + BT > 4	95	29,1	90,0	18,9	94,1	24,6
- VB dilatada + BT> 4	168	51,5	75,0	91,8	22,2	47,4
- VB dilatada + BT 2-4	55	16,9	91,7	91,7	16,9	14,2

CL: coledocolitiasis; E: especificidad; S: sensibilidad; US: ultrasonografía; VB: vía biliar. Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Pacientes con probabilidad alta e intermedia según las guías ASGE 2010 y 2019

		2010		2019	
	Total n (%)	PA n (%)	PI n (%)	PA n (%)	PI n (%)
Número de pacientes	386	328 (84,9)	58 (15,1)	271 (70,2)	115 (29,8)
CL en CPRE	326	283 (86,2)	43 (74,1)	242 (89,2)	84 (73,1)
Criterios muy fuertes*	301 (77,9)	301	NA	271	30
Criterios fuertes*	76 (19,6)	27	48	NA	76
Criterios moderados*	10 (2,5)	NA	10	NA	10

*Según las guías ASGE 2010. CL: coledocolitiasis; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; NA: no aplica; PA: probabilidad alta. PI: probabilidad intermedia. Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de la probabilidad alta según las guías de 2010 y 2019

Variables	2010	2019	*p*
Pacientes con PA (n) (%)	328 (84,9)	271 (70,2)	< 0,001
CL en pacientes con PA (n) (%)	283 (86,2)	242 (89,2)	< 0,001
Sensibilidad (%)	86,8	74,2	
Especificidad (%)	25,0	51,7	
VPP (%)	86,3	89,3	
VPN (%)	25,9	26,9	
Precisión (%)	77,2	70,7	

CL: coledocolitiasis; PA: probabilidad alta. Fuente: elaboración propia.

criterios de 2019 mostraron que el 89,2% de los pacientes con probabilidad alta presentaron cálculos de la vía biliar frente al 73% de los pacientes con probabilidad intermedia. Chandran y colaboradores[11] reportaron resultados similares (67,7% frente a 82,5%, respectivamente) y, aunque no fueron estadísticamente significativos, consideraron que son clínicamente relevantes para disminuir la tasa de complicaciones del manejo endoscópico al realizar más estudios imagenológicos.

Durante el período de estudio, la institución no contaba con la disponibilidad de EUS ni cRMN, razón por la cual el 15% de los pacientes llevados a CPRE no cumplían con criterios para probabilidad alta según ASGE 2010 y no se sometieron a algún estudio imagenológico previo, como lo recomienda la guía. Al analizar a estos pacientes se observó que la probabilidad de tener coledocolitiasis fue del 74,1% según las guías de 2010 y 73,1% según las guías de 2019, datos mayores a lo que mencionan las guías, que indican probabilidades entre el 10% y 50%[1]. Puede deberse a que la mayoría presentó criterios fuertes y solo un pequeño porcentaje tenía criterios moderados.

Pocos estudios han comparado el rendimiento de los pacientes clasificados como de alto riesgo según las guías de 2010 frente a las de 2019[11-13]. Hasak y colaboradores[12] reportaron que, al usar las guías de 2010, la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión fueron de 50,5%, 78,9%, 82,5% 44,8% y 60,1% respectivamente; mientras que al usar los criterios de las guías de 2019 se encontró que la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN y precisión fueron de 65,8%, 78,9%, 86,3%, 54,1% 70,4%; por lo que se concluyó que, aunque los criterios de 2019 mejoran el rendimiento pretest, todavía está en rangos subóptimos y debe considerarse la realización de más estudios tipo EUS o cRMN antes de llevar a un paciente a CPRE.

Por su parte, Chandran y su equipo[11] demostraron una gran diferencia en la cantidad de pacientes clasificados como de alto riesgo: 37% según las guías de 2019 frente a 60% con los criterios de 2010. La sensibilidad fue de 37,8% frente a 61,2%, la especificidad de 77,1% frente a 52,1%, el VPP de 95,5% frente a 94,9% y precisión de 40,3% frente a 60,6% al comparar ambas guías, y consideraron que es necesario realizar un análisis costo-efectivo al aplicar las guías de 2019 por el aumento importante de pacientes en categoría intermedia. Otro de los grupos que recientemente comparó ambas guías[13] considera que los criterios de 2019 disminuyen la cantidad de CPRE diagnóstico y son una herramienta que mejora la estratificación de riesgos, ya que sus datos mostraron que el VPP aumentó de un 79% según las guías de 2010 a un 83% según las de 2019.

En nuestro estudio se encontraron resultados similares al estadificar a pacientes con los criterios de 2019 se encontró una menor cantidad de pacientes en categoría de alto riesgo (70,2% frente a 84,9%), lo que se traduce en unos criterios mucho más específicos (51,7% frente a 25,0%), pero menos sensibles (74,2% frente a 86,8%) que los de las guías de 2010, lo que aumenta considerablemente la cantidad de pacientes en categoría intermedia. En cuanto a la precisión, fue menor en los criterios de 2019 (70,7% frente a 77,2%), patrón similar a los estudios anteriormente mencionados. El VPP fue mayor en las guías de 2019 (89,3% frente a 86,3%) con VPN similares entre ambas guías (26,9% frente a 25,9%).

Nuestras complicaciones por CPRE estuvieron alrededor del 1%, muy por debajo de lo mencionado en la literatura actual, que reporta complicaciones globales del 6%-15%, complicaciones mortales del 1%-2% y mortalidades del 0,4%[14, 15]. Este resultado debe tomarse con cautela pues podría deberse a un subregistro de complicaciones probablemente relacionado con no incluir el sangrado intra-CPRE, las complicaciones relacionadas con la sedación, la sepsis pos-CPRE, las complicaciones de los 430 CPRE excluidos ni complicaciones tardías que pudieron ser atendidas en otra institución hospitalaria; además, la mayoría de complicaciones, por ser leves, podrían no estar registradas correctamente en la historia clínica o no identificarse durante la recolección de datos. Por otro lado, es importante mencionar que en nuestra institución no hay profesionales en entrenamiento; por ende, todos los procedimientos fueron realizados por expertos con muchos años de experiencia y la literatura menciona tasas de complicaciones menores en manos expertas[16].

Nuestro estudio tiene como limitaciones ser retrospectivo y unicéntrico, lo que lo hace susceptible a sesgo de registro por obtener los datos de las historias clínicas y limita la generalización de los resultados. Además, no incluye a todos los pacientes con sospecha de coledocolitiasis, por lo que no es posible una medición adecuada de la prevalencia, sobre todo de los pacientes que pertenecen a la categoría de probabilidad intermedia y no fueron llevados a CPRE. Entre las fortalezas, es el primer estudio que analiza el comportamiento de los pacientes con coledocolitiasis llevados a CPRE en el departamento del Cauca, lo que permite crear guías que mejoren la atención de los pacientes en el Hospital Universitario San José y motivar a las demás instituciones a realizar estudios similares tanto del Cauca como en el resto del país, tal como lo recomienda la Asociación Colombiana de Gastroenterología.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados confirman que los nuevos criterios para la estratificación del riesgo y tratamiento de los pacientes con sospecha de coledocolitiasis son menos sensibles, pero más específicos, y se vuelven más estrictos al momento de seleccionar a los pacientes que serán llevados directamente

CPRE, de modo que se disminuye la tasa de CPRE no terapéutica; sin embargo, aumenta considerablemente la cantidad de pacientes en categoría de probabilidad intermedia, lo que exige la realización de estudios previos. Por lo anterior, consideramos que la implementación de las guías ASGE 2019 sobre las indicaciones para la realización de la CPRE deben considerarse a la luz de los recursos de los centros hospitalarios, sobre todo en países de bajos y medianos ingresos. Las guías ASGE 2010 presentan una buena sensibilidad y precisión para orientar la realización de la CPRE.

REFERENCIAS

1. ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. Gastrointest Endosc. 2010;71(1):1-9. https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.09.041
2. He H, Tan C, Wu J, Dai N, Hu W, Zhang Y, et al. Accuracy of ASGE high-risk criteria in evaluation of patients with suspected common bile duct stones. Gastrointest Endosc. 2017;86(3):525-32. https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.01.039
3. Adams MA, Hosmer AE, Wamsteker EJ, Anderson MA, Elta GH, Kubiliun NM, et al. Predicting the likelihood of a persistent bile duct stone in patients with suspected choledocholithiasis: accuracy of existing guidelines and the impact of laboratory trends. Gastrointest Endosc. 2015;82(1):88-93. https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.12.023
4. Sethi S, Wang F, Korson AS, Krishnan S, Berzin TM, Chuttani R, et al. Prospective assessment of consensus criteria for evaluation of patients with suspected choledocholithiasis. Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc. 2016;28(1):75-82. https://doi.org/10.1111/den.12506
5. Ripari G, Wulfson A, Guerrina C, Perroud H. Correlación entre predictores de litiasis coledociana y los hallazgos en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Acta Gastroenterol Latinoam. 2017;47(4):269-76.
6. Rubin MIN, Thosani NC, Tanikella R, Wolf DS, Fallon MB, Lukens FJ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis: testing the current guidelines. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 2013;45(9):744-9. https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.02.005
7. Gómez Hinojosa P, Espinoza-Ríos J, Bellido Caparo A, Pinto Valdivia JL, Rosado Cipriano M, Prochazka Zarate R, et al. Precisión de los predictores de la ASGE en el diagnóstico de coledocolitiasis en un hospital público de Lima, Perú. Rev Gastroenterol Perú. 2018;38(1):22-8.
8. ASGE Standards of Practice Committee, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. Gastrointest Endosc. 2019;89(6):1075-1105.e15. https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.001
9. 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
10. Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2018;25(1):17-30. https://doi.org/10.1002/jhbp.515
11. Chandran A, Rashtak S, Patil P, Gottlieb A, Bernstam E, Guha S, et al. Comparing diagnostic accuracy of current practice guidelines in predicting choledocholithiasis: outcomes from a large healthcare system comprising both academic and community settings. Gastrointest Endosc. 2021;93(6):1351-9. https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.10.033
12. Hasak S, McHenry S, Busebee B, Fatima S, Sloan I, Weaver M, et al. Validation of choledocholithiasis predictors from the «2019 ASGE Guideline for the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis.» Surg Endosc. 2022;36(6):4199-206. https://doi.org/10.1007/s00464-021-08752-z
13. Jacob JS, Lee ME, Chew EY, Thrift AP, Sealock RJ. Evaluating the Revised American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guidelines for Common Bile Duct Stone Diagnosis. Clin Endosc. 2021;54(2):269-74. https://doi.org/10.5946/ce.2020.100
14. Montoya-Botero J, Oliveros-Wilches R, Abadía-Díaz M, Sánchez-Pedraza R, Garrido-Bohórquez A de J, Manrique-Acevedo ME, et al. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en una institución de referencia en cáncer. Rev Colomb Gastroenterol. 2020;35(4):430-5. https://doi.org/10.22516/25007440.512
15. Garcés Otero JS, Mejía Henao PA, Uribe A, Serrano Otero JA, Velásquez A, Agudelo Posada JJ, et al. Complicaciones y factores de riesgo en pacientes sometidos a colagiopancreatografía retrógrada endoscópica en una clínica de tercer nivel de Medellín desde el 2014 hasta el 2017. Rev Colomb Cir 2020;35(1):57-65. https://doi.org/10.30944/20117582.588
16. Lee HJ, Cho CM, Heo J, Jung MK, Kim TN, Kim KH, et al. Impact of Hospital Volume and the Experience of Endoscopist on Adverse Events Related to Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Prospective Observational Study. Gut Liver. 2020;14(2):257-64. https://doi.org/10.5009/gnl18537

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.899

Estrés, depresión, ansiedad y el hábito alimentario en personas con síndrome de intestino irritable

Stress, depression, anxiety, and eating habits in people with irritable bowel syndrome

Mayra Sofía Vergara-Alvira,[1*] Laura Marcela Ahumada-Ossa,[2] Elpidia Poveda-Espinosa.[3]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Vergara-Alvira MS, Ahumada-Ossa LM, Poveda-Espinosa E. Estrés, depresión, ansiedad y el hábito alimentario en personas con síndrome de intestino irritable. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):369-382. https://doi.org/10.22516/25007440.899

[1] Nutricionista Dietista, Universidad Nacional de Colombia. Nutricionista clínica, Universidad Militar Central. Bogotá, Colombia.
[2] Nutricionista Dietista, candidata a Magíster en Fisiología con énfasis en investigación, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
[3] Nutricionista Dietista, Magíster en Biología, Doctora Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** Mayra Sofía Vergara-Alvira.
msvergaraa@unal.edu.co

Fecha recibido: 07/04/2022
Fecha aceptado: 22/08/2022

Resumen
El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno caracterizado por cambios en el hábito intestinal y afecta al 30% de la población mundial. Aunque se ha encontrado una conexión entre el eje cerebro-microbiota intestinal, el desarrollo del SII y su asociación con la prevalencia de trastornos mentales, las posibles implicaciones que tienen en el hábito alimentario de las personas no son claras. Este artículo tuvo como objetivo explorar la relación entre el estrés, depresión, ansiedad, trastornos mentales y hábitos alimentarios en pacientes con SII. Se realizó una exploración bibliográfica en los motores de búsqueda PubMed, ScienceDirect y BVS. Se encontró que las personas con SII pueden presentar anormalidades en la microestructura cerebral y alteraciones en la red cerebro-intestino asociadas a una mayor duración de los síntomas gastrointestinales y el aumento de la comorbilidad afectiva. También se sugiere una relación en distintas vías entre el estrés, depresión y ansiedad, síntomas de SIII y cambios en los hábitos de alimentación. Todo lo anterior puede motivar prácticas de alimentación restrictivas, cambios en el apetito, subadecuación de nutrientes incluso en algunos casos por el mismo manejo nutricional y, en general, deterioro de la calidad de vida de las personas con SII. Se sugiere un manejo integral que no solo implique un manejo farmacológico para los síntomas de SII y los estados de ansiedad y depresión, sino que también incluya un manejo psicológico, manejo nutricional personalizado y recomendaciones de mejora de los estilos de vida como la práctica de actividad física y manejo del estrés.

Palabras clave
Síndrome de intestino irritable, eje cerebro-intestino, microbiota, estrés, depresión, ansiedad, hábito alimentario.

Abstract
Irritable bowel syndrome (IBS) is a disorder characterized by changes in bowel habits and affects 30% of the world's population. Although a connection has been found between the brain-gut microbiota axis, the development of IBS, and its association with the prevalence of mental disorders, the possible implications for people's eating habits are unclear. This article aimed to explore the relationship between stress, depression, anxiety, mental disorders, and eating habits in patients with IBS. A literature search was conducted in the PubMed, ScienceDirect, and VHL search engines. We found that people with IBS may have abnormalities in the brain microstructure and alterations in the brain-gut network associated with a longer duration of gastrointestinal symptoms and increased affective comorbidity. A relationship between stress, depression and anxiety, IBS symptoms, and changes in eating habits in different pathways is also suggested. All these may lead to restrictive eating practices, changes in appetite, nutrient inadequacy, even due to the same nutritional management in some cases, and, generally, deterioration in the quality of life of people with IBS. We recommend comprehensive management that involves not only pharmacological treatment for IBS symptoms and states of anxiety and depression but also psychological therapy, personalized nutrition, and improving lifestyles, such as physical activity and stress management.

Keywords
Irritable bowel syndrome, brain-gut axis, microbiota, stress, depression, anxiety, eating habits.

CC BY NC ND

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) se define como un trastorno funcional gastrointestinal que afecta aproximadamente al 30% de la población mundial, y es más común en mujeres y en países en vías de desarrollo. Se caracteriza por síntomas de dolor abdominal crónico y cambio en el hábito intestinal[1, 2]. Según los criterios establecidos por la Fundación Roma (Roma IV), se clasifica en subtipos: SII con diarrea (SII-D), SII con estreñimiento (SII-C), SII con síntomas mixtos (diarrea y estreñimiento) (SII-M) y SII en pacientes que cumplen los criterios de diagnóstico, pero no encajan en ninguna de las categorías anteriores (SII-U)[2].

Es una condición funcional que se caracteriza por presentar disfunción del eje cerebro-intestino. La alteración en el funcionamiento y el equilibrio del eje cerebro-intestino (ECI) y la microbiota pueden desencadenar una serie de reacciones adversas que causan los síntomas gastrointestinales comunes del SII[3]. Un motivo que puede llevar a este tipo de alteración es el estrés crónico al que se ve sometido el paciente en su entorno. Es común identificar que los pacientes que tienen signos de depresión y ansiedad cursan con síntomas como el dolor abdominal, náuseas y disminución del apetito, lo cual altera sus patrones alimentarios[4]. Los datos epidemiológicos han mostrado que un 40% a 90% de los pacientes que padecen SII también tienen los criterios para el diagnóstico de un trastorno mental, especialmente depresión y ansiedad[1].

Aun cuando se ha reconocido la importancia del factor psicológico en el SII, la información disponible acerca de cómo estos estados mentales alterados afectan la relación con la comida del paciente con SII y que permitan entender y desarrollar estrategias para un óptimo tratamiento es escasa.

Por lo anterior, el presente artículo tuvo como objetivo explorar la relación entre el estrés, los trastornos mentales y el hábito alimentario en personas que padecen SII. Se espera que este artículo pueda ser de utilidad para comprender las relaciones existentes y contribuir con propuestas para definir estrategias para el manejo clínico con enfoque integral del síndrome, especialmente en el ámbito nutricional.

METODOLOGÍA

Teniendo en cuenta que la investigación sobre la relación de los trastornos mentales, el estrés y la alimentación en el SII es reciente y poco precisa, se decidió realizar una revisión exploratoria (*scoping review*), la cual permite determinar la literatura existente sobre el tema de interés, particularmente cuando este no se ha revisado de forma extensa o es de naturaleza compleja o heterogénea[5].

Se empleó la metodología de 5 pasos sugerido por Arksey y O'Malley[6] y la extensión de PRISMA para *scoping review* de 20 ítems esenciales y 2 opcionales para incluir en este tipo de trabajos que fue publicada en el 2018[7].

La búsqueda de información se realizó por medio de las bases de datos de PubMed, ScienceDirect, Portal Regional de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Google Scholar. Se emplearon los términos DeCS "síndrome de intestino irritable", "depresión", "ansiedad", "estrés psicológico" y "hábitos alimentarios". En cuanto a los términos MeSH, solo se empleó el término "*irritable bowel syndrome*" debido a la especificidad de la búsqueda.

Para esta revisión, se construyeron las siguientes ecuaciones de búsqueda: ((brain-gut axis) AND (microbiota) AND (irritable bowel syndrome [MeSH])), ((irritable bowel syndrome [MeSH]) AND (microbiota) AND (serotonin)), ((stress) AND (gastrointestinal symptoms)), ((anxiety) AND (gastrointestinal symptoms)), ((depression) AND (gastrointestinal symptoms)) e ((irritable bowel syndrome [MeSH]) AND (feeding behavior)).

Como criterios de inclusión se consideraron los tipos de estudios (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, revisiones de literatura y metaanálisis), estudios realizados en humanos y el idioma (español o inglés). La ventana temporal no se tuvo en cuenta como criterio de inclusión dado que, al ser un tema de investigación reciente y heterogéneo, las publicaciones relacionadas son pocas. Como criterios de selección de los artículos se tuvo en cuenta el título del estudio, las palabras clave y el resumen. No se incluyeron publicaciones o estudios en la población pediátrica, que trataran sobre trastornos alimentarios u otras enfermedades inflamatorias del sistema digestivo como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o enfermedad celíaca (**Figura 1**).

Después de realizar la selección de los artículos, se realizó una matriz de extracción de la información en Excel y se usó el gestor bibliográfico de Mendeley. Para la extracción de información se emplearon los campos de título, año, país, autor(es), objetivo, materiales y métodos, y resultados clave.

Finalmente, con el fin de resumir los hallazgos de los estudios, se clasificaron en las siguientes líneas de investigación: "trastornos mentales, estrés y síntomas gastrointestinales en pacientes con SII", que incluye la relación entre los trastornos mentales (ansiedad, depresión, estrés); los posibles síntomas gastrointestinales implicados en el SII: "hábitos alimentarios en personas que padecen SII", donde se describe cómo los síntomas generados por el SII pueden modificar los hábitos alimentarios de las personas que lo padecen, y "eje cerebro-intestino-microbiota y SII", que incluye las relaciones entre el sistema nervioso central, la microbiota intestinal, el SII, los neurotransmisores y metabolitos implicados. Lo anterior describe los posibles mecanismos que explican las asociaciones entre el SII, trastornos mentales y hábitos alimentarios.

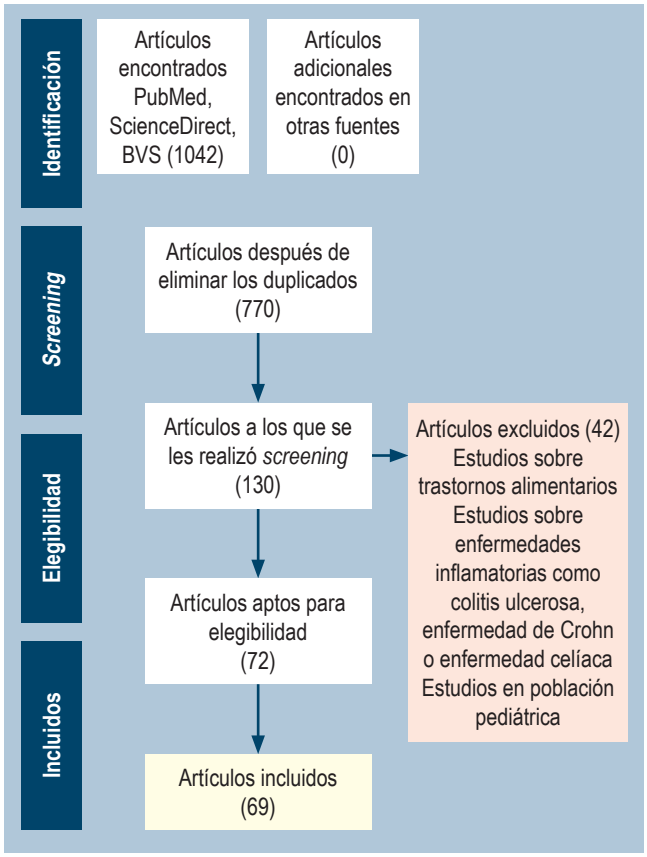


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de identificación y selección de estudios según el método PRISMA para artículos de revisión exploratoria. Fuente: elaboración propia.

RESULTADOS

De los 130 artículos seleccionados para el *screening*, se incluyeron 70 artículos publicados entre los 2007 y 2021, de los cuales la mayoría corresponde al 2021. Se observó que gran parte de los artículos publicados fueron de países europeos y del este de Asia[4, 8-14], lo que resulta contradictorio teniendo en cuenta que son países que tienen las prevalencias más bajas de SII[2]. Por una parte, la mayoría de textos empleados correspondía a revisiones de literatura en los cuales se buscaba establecer la relación entre el eje cerebro-intestino-microbiota y el desarrollo de SII. Por otra parte, los estudios clínicos (ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos) tenían como objetivo demostrar la variación en la población microbiana de las personas con SII, así como sus niveles de concentración de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y serotonina. Adicionalmente, se indagó en las guías de práctica clínica (GPC) sobre el manejo del SII y se encontraron 4 guías.

Trastornos mentales, estrés y síntomas gastrointestinales en pacientes con SII

El estrés fue definido por primera vez por Hans Selye en 1936[15] como la respuesta fisiológica ante las amenazas, ya sean de carácter psicológico o real. Cuando aparece un factor estresante agudo se activa una respuesta de "lucha o huida" que prepara al cuerpo para defenderse y asegurar su supervivencia. Sin embargo, cuando el factor estresante es crónico, se vuelve dañino, debido a que no permite el alcance de la homeostasis basal.

Se ha observado que los pacientes con SII suelen tener una respuesta aumentada al estrés, lo que ha implicado un posible mecanismo que contribuye a la patología del síndrome[14, 16]. La razón es que el estrés podría inducir cambios en la motilidad, permeabilidad y secreción intestinal, así como sensibilidad visceral que causa la reactivación de inflamaciones entéricas previas, y estímulos inflamatorios posteriores[16, 17]; además, puede alterar la composición y la función de la microbiota[18].

De igual manera, se ha encontrado que los traumas que ocurren durante la vida de la persona generan estrés crónico que puede conllevar al desarrollo de SII[15]. Especialmente, los traumas vividos durante la edad temprana (abuso sexual, físico o psicológico, enfermedad grave o muerte de algún padre, entre otros) se han asociado con mayores riesgos de sufrir malestar gastrointestinal y mayores probabilidades de sufrir enfermedades inflamatorias del sistema digestivo como el SII. Estos eventos pueden producir cambios epigenéticos a largo plazo en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), resultando en la alteración de la retroalimentación negativa de los glucocorticoides y el aumento de susceptibilidad de sufrir trastornos relacionados con el estrés en la adultez[19].

Asimismo, se ha observado que además de una cantidad frecuente de personas con SII y estrés, las personas que padecen SII muestran una alta prevalencia en el padecimiento de trastornos mentales como la ansiedad y la depresión, y como resultado de una exposición continúa a estímulos estresantes. Entre un 20% y un 90% de los pacientes con SII padece algún síntoma psiquiátrico grave que puede llegar a ser diagnosticado como un trastorno[17, 20]. En un estudio prospectivo realizado por Koloski y colaboradores[21], con 12 años de seguimiento a una población de más de 1000 individuos, se encontró que aquellos que presentaban niveles altos de ansiedad y depresión tenían mayores probabilidades de desarrollar SII.

La ansiedad relacionada con los síntomas gastrointestinales se conoce como *ansiedad gastrointestinal específica* (AGE) e influye en la gravedad de los síntomas y la calidad de vida de las personas con enfermedades gastrointestinales[22]. Van

Oudenhove y colaboradores[23] encontraron una asociación entre la morbilidad psicosocial (ansiedad, depresión y somatización) y el aumento de los síntomas gastrointestinales. Específicamente, detallaron que el aumento de los niveles de ansiedad y de depresión se relacionaban con la aparición de síntomas como la distensión, dolor abdominal y las náuseas en el período posprandial[24]. Estudios han mostrado que, a mayores niveles de ansiedad y depresión, mayor reducción del umbral del dolor, causado por un reajuste en el sistema nervioso autónomo (SNA) y las rutas neuroendocrinas que aumentan la percepción del dolor[25].

Hábitos alimentarios en personas que padecen síndrome de intestino irritable

Estrés y trastornos mentales en síndrome de intestino irritable y su relación con el consumo de alimentos

El estrés y los trastornos mentales incrementan o disminuyen el consumo de alimentos, puesto que la exposición al estrés produce en el cuerpo sustancias tanto orexigénicas como anorexigénicas[26]. El estrés crónico genera el incremento de la activación de las vías orexigénicas, lo que causa un aumento en la ingesta de alimentos ricos en calorías y carbohidratos que sean "apetecibles" para la persona, y también interrumpe la señalización de saciedad sensorial específica, lo que conlleva al consumo de una comida determinada una y otra vez. En contraste, cuando hay ausencia de alimentos ricos en calorías o que sean apetecibles, el estrés activa las vías anorexigénicas, por lo que disminuye la ingesta de alimentos; la activación de esta vía puede ser aguda o sostenida durante un período de 24 horas[27].

De hecho, se ha demostrado que, en condiciones de estrés agudo, la noradrenalina suprime el apetito y, junto a la acción de otras catecolaminas, aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y disminuyen el flujo sanguíneo del sistema digestivo, renal y de la piel[28]. La alteración de la regulación del eje HHA como resultado del estrés crónico modifica la producción de la proteína de fusión celular 1 (CFR1) que actúa como una sustancia anorexigénica que influye en la ingesta de alimentos y el equilibrio energético. Se cree que la CFR1 disminuye la síntesis de neuropéptido Y (NPY) y su liberación, y aumenta la producción de leptina, conocida por ser la hormona de la saciedad[19, 28].

Síntomas gastrointestinales y percepciones negativas con la alimentación

Los síntomas gastrointestinales tienen una alta relevancia en la percepción del placer al comer, la selección de los alimentos y la participación en actividades de la vida cotidiana. Normalmente, los pacientes que presentan alguna enfermedad o síndrome relacionado con el sistema gastrointestinal suelen desarrollar percepciones negativas con la alimentación y un comportamiento evasivo a las situaciones sociales debido a la incomodidad que producen los síntomas gastrointestinales de la misma patología[29].

Se ha observado que el miedo y la ansiedad alrededor de los síntomas gastrointestinales al comer aumenta las prácticas de alimentación restrictivas o desordenadas, lo que disminuye el apetito producto de los síntomas gastrointestinales derivados del mismo acto de comer[30]. La restricción de comida actúa como un factor para el riesgo de desórdenes/trastornos alimentarios que se asocia con una reducción en la calidad de vida, mecanismos de afrontamiento desadaptativos, depresión y estrés percibido.

Cuomo y colaboradores[31] encontraron que más del 60% de los pacientes con SII informaban la aparición o el empeoramiento de los síntomas gastrointestinales 15 minutos después de las comidas, además de una alta intolerancia alimentaria que se relacionó con una calidad de vida reducida. Según los autores, esta intolerancia suele llevar a los pacientes a identificar y eliminar los alimentos que no toleran, y se encontró que al menos el 62% de las personas que padecen SII limitaban o excluían alimentos de la dieta[32]. En un estudio realizado con 1717 estudiantes coreanos se encontró que aquellos individuos que sufrían de SII solían saltar sus comidas diarias de forma frecuente, a diferencia de los sujetos sanos. Estos resultados fueron similares a los encontrados en otros estudios realizados con personas de la edad media y a los reportados en un estudio realizado con estudiantes de enfermería y medicina en Japón[33].

Petrillo y colaboradores[34] encontraron que el 57% de los individuos que tenían una disminución en el consumo de alimentos reunía los criterios para desórdenes psiquiátricos y se relacionaban también con distensión abdominal, dolor, hábito intestinal irregular, fatiga y dolor de cabeza. Varios estudios que han evaluado los patrones diarios de alimentación encuentran una disminución significativa en la ingesta de calorías, proteínas y carbohidratos, incluida la fibra, al igual que valores bajos comparados con la recomendación diaria de micronutrientes como calcio, tiamina y folatos en las personas con SII, en contraste con los controles sanos[30, 34, 35]. Los individuos con enfermedades gastrointestinales suelen tener horarios irregulares o saltos en las comidas, además de una mayor restricción en la ingesta.

En un estudio realizado por Melchior y colaboradores[35] en 2021, el 26% de los pacientes con SII reportaron que frecuentemente no comían cuando tenían hambre debido al mismo trastorno, el 54% reportó que frecuentemente evadían los alimentos y el 31% reportó que tenían aversión a los alimentos. En un estudio de casos y controles realizado por Hayes y colaboradores[36] también se encontró que los pacientes con SII tenían un factor de riesgo de 3,96 en el desarrollo de hábitos alimentarios irregulares en comparación con los controles sanos.

Recomendaciones dietéticas en síndrome de intestino irritable

La alimentación es clave considerando que el 60% de los pacientes con intestino irritable afirman que ciertos alimentos empeoran sus síntomas. En general, las indicaciones dietéticas para tratar la sintomatología del SII incluyen la reducción de la ingesta de lactosa, grasas, alimentos productores de gases (como leguminosas, legumbres, brócoli, entre otros), dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP), que es la más común y un adecuado aporte de fibra, especialmente soluble[37]. Según la GPC de Colombia de 2016[38] con una recomendación fuerte pero baja en evidencia, los profesionales afirman que se recomienda la implementación y adherencia de una dieta baja FODMAP para el tratamiento de los pacientes con SII que cursen con distensión, dolor abdominal y diarrea, debido a que estos carbohidratos aumentan la presión osmótica intraluminal y proveen un sustrato para la fermentación bacteriana, lo que resulta en producción de gases, distensión y dolor abdominal[39].

Sin embargo, en algunos artículos se ha observado que, a pesar de la reducción de alguno de estos compuestos en la dieta, algunas personas con SII todavía presentan un grado de aversión y restricción de la comida y reportan una alta gravedad en los síntomas gastrointestinales[35]. Esto puede relacionarse con el estrés generado al momento de comer debido a los síntomas gastrointestinales percibidos u otras situaciones de estrés externas y los mismos trastornos mentales que causan una desregularización en los hábitos alimentarios y el apetito.

Las dietas basadas en la eliminación de los alimentos percibidos como "intolerantes" por los pacientes que padecen SII pueden incrementar el riesgo de desarrollar desorden restrictivo o de evasión de la ingesta de alimentos (ARFID), definido por la DSM-5 como un desorden que ocurre cuando una alteración en la ingesta de alimentos lleva a la inhabilidad de alcanzar las necesidades apropiadas de nutrientes o energía, lo que lleva a una pérdida de peso o una deficiencia nutricional, y en casos más graves, a la dependencia de alimentación enteral o suplementos nutricionales. Usualmente, este desorden no es motivado por el miedo a ganar peso o insatisfacción con la imagen corporal, sino por el poco interés en comer o hiporexia, la aversión a las características sensoriales de algunos alimentos o la preocupación o miedo a las consecuencias de la ingesta de ciertos alimentos[29, 40].

Gran parte de los pacientes que llegan a desarrollar ARFID son pacientes a los cuales se les prescribió una dieta baja en FODMAP, debido a un comportamiento alimentario desadaptativo que los lleva a evitar la fase de reintroducción de alimentos, lo que reduce su dieta a solo 10 "alimentos seguros" [29, 41]. Cabe destacar que más del 70% de estos pacientes ya cumplían criterios de ARFID, bajo peso o algún trastorno mental al prescribir la dieta[29]. Según los datos obtenidos por Mari y colaboradores[42], una mayor adherencia a una dieta baja en FODMAP se asocia con los síntomas relacionados a los comportamientos de desórdenes alimentarios, y se encontró que todos los pacientes que dieron positivo a un desorden alimentario tenían un porcentaje de adherencia del 57,4% comparado con el 35,8% en aquellos que dieron negativo a los desórdenes de alimentación.

En general, Kayar y colaboradores[43] encontraron que, de 200 pacientes, 118 (59%) eran mujeres y 92 (41%) eran varones. La puntuación en las pruebas de actitudes alimentarias (*eating attitudes test* [EAT]) fue significativamente superior en el grupo de SII (cociente de probabilidades: 5,3; intervalo de confianza [IC] del 95%: 4,3-9,3; $p < 0,001$). La cantidad de sujetos con puntuación de EAT > 30 fue significativamente superior en el grupo de SII ($p < 0,001$). Además, se encontraron mayores puntajes en pacientes mujeres con SII y en edades más jóvenes considerando un rango de edad general entre los 18 y 65 años ($p = 0,013$ y $p = 0,043$, respectivamente). A la vez, no hallaron una asociación significativa entre el subtipo de SII y la puntuación de EAT ($p > 0,05$). Sin embargo, la intensidad y la duración del SII presentaron una correlación positiva con las puntuaciones de EAT, lo que justifica algunos comentarios de otros autores en los que se vincula la presencia de SII con alimentación desordenada e incluso con trastornos alimenticios como anorexia nerviosa, bulimia y trastornos no especificados[44].

La restricción de alimentos también se ha relacionado con la posibilidad de generar una subadecuación en las necesidades de nutrientes; por ejemplo, el bajo consumo de lácteos conduce a menores aportes de calcio, vitamina B_{12}, riboflavina y vitamina D, o la baja ingesta de grasas en la dieta puede implicar una ingesta inadecuada de vitaminas liposolubles. De hecho, se ha encontrado que los pacientes que padecen SII tienen bajas concentraciones o deficiencia de vitaminas A y riboflavina, y minerales como calcio y potasio[37].

Síndrome de intestino irritable y obesidad abdominal

Recientes investigaciones como la de Akhondi y colaboradores[45] han determinado que el SII es más frecuente entre los individuos con obesidad abdominal en comparación con los sujetos en normopeso (23,8% frente al 19%), condición que se podría relacionar con los hábitos alimentarios. Pero la asociación entre SII, obesidad y sobrepeso dejó de ser significativa después del ajuste por posibles factores de confusión (*odds ratio* [OR]: 1,09; IC 95%: 0,82-1,44). En las categorías de índice de masa corporal (IMC) no encontraron ninguna asociación significativa entre sobrepeso (OR: 0,89; IC 95%: 0,62-1,27), obesidad (OR: 1,05;

IC 95%: 0,58-1,87) y la gravedad del dolor abdominal. El sobrepeso abdominal (OR: 0,96; IC 95%: 0,65-1,40) y la obesidad (OR: 1,61; IC 95%: 0,67-1,63) no se asociaron con la intensidad del dolor abdominal. Por lo anterior se proponen mayores investigaciones a futuro.

Eje cerebro-intestino-microbiota y SII, posible mecanismo para explicar la relación de los síntomas en el SII con los trastornos mentales y los hábitos alimentarios

En el núcleo del eje cerebro-intestino (ECI) se encuentra la conexión entre el sistema nervioso entérico (SNE) y el sistema nervioso central (SNC), que crea una comunicación directa de "abajo hacia arriba" y de "arriba hacia abajo". De forma descendente, el ECI permite la regulación central de la función intestinal y facilita las respuestas intestinales a las emociones y la cognición; y de forma ascendente, las respuestas a los estímulos derivados del intestino influyen en los centros cognitivos y emocionales del cerebro[46]. Esta modulación ocurre a través de entradas simpáticas y parasimpáticas de las neuronas del SNA y podrían ser parte de los mecanismos que explican las relaciones entre síntomas gastrointestinales de SII, trastornos mentales y cambios en los hábitos de alimentación.

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal es el último componente de esta red en ser reconocido. Se ha observado que los organismos comensales del intestino tienen la capacidad de influir directamente en el SNE y modular indirectamente la función del ECI[20] por medio de numerosas vías, incluido el sistema inmune, el reclutamiento de señales neuroendocrinas, rutas directas del SNE y el nervio vago, y la producción de metabolitos bacterianos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los ácidos biliares, la serotonina, los aminoácidos de cadena ramificada y peptidoglicanos[9, 47, 48].

Mayer y colaboradores[18] han propuesto que la señalización entre el cerebro, el intestino y la microbiota pueden contribuir a la dispepsia y que la microbiota puede mediar en la modulación de los reflejos entéricos que causan los síntomas relacionados con el SII. Un cambio local en los microbios de la microbiota intestinal lleva a la inflamación que puede permitir la translocación bacteriana junto con el aumento de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y mediadores como la serotonina, que inducen una mayor sensibilidad al dolor y cambios en la motilidad, posiblemente por medio de los efectos en las células intersticiales de Cajal[17, 49, 50]. Esta situación puede verse reforzada por trastornos mentales como la depresión y la ansiedad que alteran el flujo del SNA con el aumento de los niveles de catecolaminas, que a su vez incrementan la producción de la hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa (CRF) y la secreción de cortisol (**Figura 2**)[17].

Por otro lado, se ha encontrado que la composición de la microbiota intestinal en pacientes con SII suele diferir de la de las personas sanas. En varios estudios se ha observado que aquellas personas que padecen el síndrome tienen mayor riqueza bacteriana de *Ruminococcus sp, Clostridium spp* y proteobacterias, las cuales están ligadas a los síntomas del SII, incluidos la hipersensibilidad visceral y cambios en los valores de AGCC que se asocian con niveles alterados de citocinas fecales. También se presentan deficiencias de *Bifidobacterium sp*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* y *Lactobacillus*, que ayudan a promover la salud intestinal[3, 11, 49, 51]. Las *bifidobacterium* proporcionan una barrera mucosa que ayuda a mantener la homeostasis del intestino y los *Lactobacillus* son esenciales para aumentar la producción de mucina en el revestimiento intestinal, que evita la adherencia de microbios patógenos. Mientras, *Faecalibacterium prausnitzii* es un importante productor de butirato que promueve la reducción de la inflamación intestinal y también libera otros metabolitos importantes para mejorar la función de barrera de la mucosa[4].

La microbiota intestinal juega un papel importante en el neurodesarrollo durante el período pre- y posnatal y el comportamiento afectivo en la edad adulta. La disbiosis de la madre gestante puede alterar las señales del desarrollo normal o inducir estímulos inapropiados del desarrollo[52]. La inflamación causada debido a la interrupción de la microbiota intestinal resulta en un estado proinflamatorio que puede afectar el desarrollo neural y afectar el sistema inmunitario del feto. Entre las causas de la disbiosis materna está el uso de antibióticos, el alto consumo de grasas y el estrés físico o psicológico que pueden suprimir la producción de metabolitos inmunorreguladores como los AGCC o promover la producción de metabolitos proinflamatorios[53]. La microbiota intestinal de la madre también puede afectar los niveles circulantes de serotonina (5-HT), que a su vez altera el neurodesarrollo fetal debido a que este metabolito regula la división, diferenciación y sinaptogénesis de las células neurofetales[54].

La interrupción del microbioma en los primeros años de vida influye en los resultados negativos de la salud mental a largo plazo a través de su interacción con el eje cerebro-intestino[55]. En los neonatos nacidos mediante parto natural, el tracto gastrointestinal es colonizado principalmente por bifidobacterias, así como lactobacilos, *Bacteroidetes,* proteobacterias y *Actinobacterias,* mientras que en aquellos que nacen por cesárea tienen mayor cantidad de *Escherichia coli, Clostridia* y menor cantidad de *Bacteroidetes* y bifidobacterias. De manera similar, los bebés alimentados con leche materna muestran mayor abundancia de *bifidobac-*

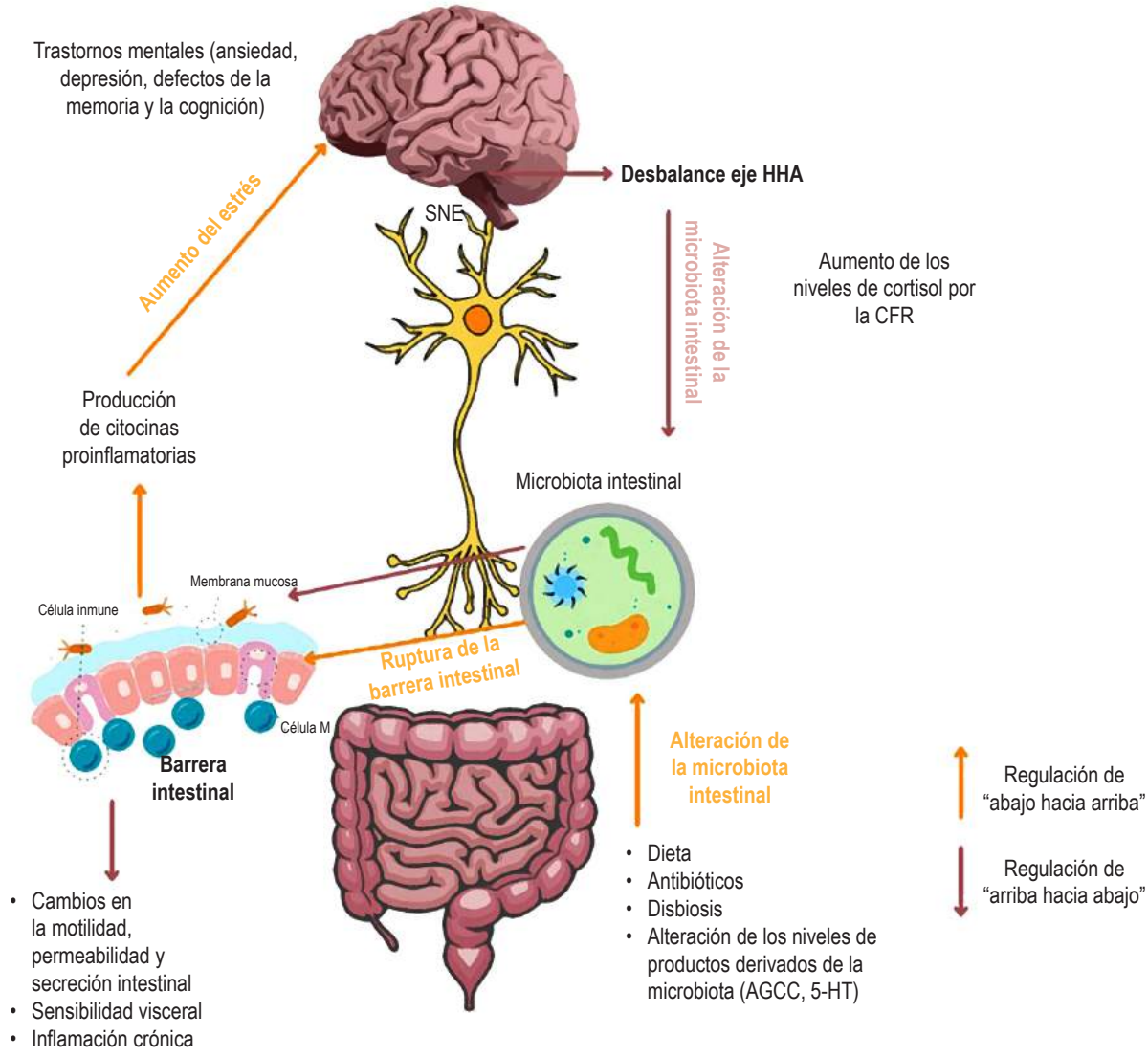


Figura 2. Alteración del eje cerebro-intestino-microbiota en el SII. El eje cerebro-intestino-microbiota se conecta por medio del sistema nervioso entérico creando una comunicación bidireccional. De forma ascendente, la alteración de la microbiota por factores como la dieta, los antibióticos o la disbiosis causa un cambio en los niveles de concentración de los metabolitos derivados (AGCC*, 5-HT**), que lleva a un rompimiento de la barrera intestinal, esto genera inflamación crónica y producción de citocinas proinflamatorias que pueden aumentar el estrés y causar un desbalance a nivel cerebral y el posible desarrollo de trastornos mentales como la depresión y la ansiedad. De forma descendente, un desbalance en el eje HHA, genera un aumento en los niveles de cortisol inducido por la CFR, lo que causa el incremento de catecolaminas que impactan en las bacterias intestinales, inflamación intestinal y cambios en la motilidad intestinal. *Ácidos grasos de cadena corta. **Serotonina. CFR: factor de liberación de corticotropina; HHA: eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal. Fuente: elaboración propia.

teria, mientras que en los niños alimentados con leche de fórmula las bifidobacterias, bacteroides, clostridios y estafilococos se encontraron en cantidades equitativas[56].

La especie *Clostridium spp*. que, como se mencionó, suele encontrarse en mayores cantidades en niños nacidos por cesárea y alimentados con leche de fórmula, así como en pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor y SII, es la encargada de producir ácido acético, que también parece estar aumentado en el SII[51]. El ácido acético juega un papel relevante al suprimir el apetito activando la acetil-coenzima A carboxilasa y su efecto sobre la expresión de neuropéptidos reguladores en el hipotálamo[57]. Esto podría indicar que cuando se alteran las concentraciones de los AGCC por un cambio en la composición de la microbiota intestinal, también resultan alterados los niveles de estas hormonas. Se ha encontrado que las personas con SII tienen

niveles anormales de péptido YY (PYY) y respuestas anormales de la colecistocinina (CCK) a la ingesta de alimentos, lo que aumenta la mecanosensibilidad rectal. De igual forma, se ha identificado que los desórdenes del ánimo, como la depresión, están asociados a polimorfismos genéticos que pueden alterar los niveles de la CCK y de la PYY[24, 56].

Ácidos grasos de cadena corta

Los AGCC derivados de la microbiota mantienen la homeostasis intestinal y tienen un papel dual en la inmunidad: antiinflamatorio, al fortalecer la integridad de la barrera epitelial a través de la regulación positiva de los receptores acoplados a proteína G en el intestino, y la inducción y mantenimiento de las células T reguladoras que fortalecen la integridad de la barrera epitelial. En contraste, en casos de disbiosis, los AGCC inducen la inflamación de la mucosa por medio de la transcripción del triptófano hidroxilasa 1 (TPH1) y la producción de 5-HT por medio de la vía serotoninérgica, lo cual justifica la inflamación de bajo grado en la patogénesis del SII[58].

El 95% de estos AGCC los compone el acetato, el propionato y el butirato que se producen a partir de carbohidratos en el colon. El acetato y el propionato se asocian a la regulación de los ácidos grasos y la energía en el hígado[51]; el butirato participa en la modulación de la proliferación epitelial del intestino, la apoptosis y la diferenciación celular en el intestino, y en la inhibición de la factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB) manteniendo la integridad de la barrera intestinal[49].

En un estudio realizado por Tana y colaboradores[59] se encontraron niveles significativamente más altos de ácido acético y ácido propiónico en pacientes con SII que en los controles. Sin embargo, otros estudios muestran que los AGCC fecales de los pacientes con SII se caracterizaban por niveles más bajos de AGCC totales, ácido acético y ácido propiónico, y por niveles más altos de ácido butírico[8, 60]. A pesar de que aún no existe un consenso en las diferencias observadas en los niveles de los AGCC, sí se ha demostrado que las alteraciones de la composición y concentración de los AGCC son evidentes en pacientes con SII, especialmente en pacientes con SII-D, en quienes las diferencias en la producción de AGCC por la microbiota del colon se asocian con una tasa de tránsito intestinal acelerada y disfunción neuromuscular[8, 10].

Serotonina

Cerca del 90% de la 5-HT del cuerpo humano se encuentra en el tracto gastrointestinal, principalmente en las células enterocromafines (EC) y las interneuronas mientéricas[13]. Para la peristalsis y secreción intestinal son fundamentales la inflamación y el desarrollo de neuronas. Está relacionada con el dolor, la sensibilidad y los reflejos a través de la activación de las EC y células enteroendocrinas[16, 51]. Se ha demostrado que las anormalidades en el metabolismo de este neurotransmisor pueden estar asociadas con enfermedades funcionales del intestino y desórdenes de ansiedad. En diversos estudios clínicos se ha observado que los pacientes con SII-C tienen bajos niveles séricos de 5-HT posprandiales, lo que se asocia a tránsito intestinal lento, mientras que las concentraciones altas son más comunes en pacientes con SII-D, lo que se relaciona con una mayor prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes con SII-C, probablemente debido al desbalance de la serotonina intestinal y la reducción de la respuesta a la serotonina en las regiones centrales y periféricas[16, 61].

En estudios recientes se ha encontrado que la variación polimórfica 5-HTTLPR del gen que codifica la proteína transportadora de serotonina (SERT) aumenta la expresión del transportador y mejora su actividad, lo que conlleva a una mayor absorción de serotonina y, a su vez, disminuye sus efectos en la secreción y motilidad, por lo que es posible que este polimorfismo se encuentre en los pacientes con SII-C[62-65].

Los cambios en las concentraciones de serotonina no solo se reflejan a nivel del metabolismo intestinal, sino que también puede generar alteraciones en la señalización intestinal y los procesos nociceptivos viscerales causando mayor sensibilidad al dolor abdominal[66, 67].

Sistema de señalización del factor de liberación de corticotropina

El sistema de señalización del CFR es una vía clave en el mecanismo bioquímico por el cual el cerebro traduce un estímulo en una respuesta física integrada. Este sistema afecta directamente al tracto gastrointestinal produciendo efectos proinflamatorios, especialmente mediados por la CFR1, la cual se expresa en las neuronas entéricas y en la capa de la mucosa intestinal, lo que retarda el vaciamiento gástrico y acelera el tránsito colónico[15, 68, 69]. El CFR también juega un papel primario en la estimulación del eje HHA como respuesta al estrés físico o psicosocial: incrementa los niveles de catecolaminas, que impactan en las bacterias del intestino, y los niveles de cortisol, que estimulan la producción de ácido biliar en el hígado y afectan la microbiota[15, 69]. Hay evidencia que indica que los pacientes con SII tienen una desregularización en el eje HHA en condiciones basales con una mejora en la respuesta sistémica, lo que produce un aumento en los niveles basales de cortisol y un aumento en los síntomas de ansiedad[16].

DISCUSIÓN

Aunque en los últimos años se ha ampliado la información sobre la relación entre el factor psicológico y el factor

metabólico que confluyen en el SII, aún hay una condición poco estudiada en estos pacientes en relación con el modo en que estos factores influyen en los síntomas del SII y el cambio en el hábito alimentario.

Entre los mecanismos que parecen estar asociados al desarrollo del SII se encuentran las anormalidades en la estructura cerebral y en el funcionamiento del eje cerebro-intestino que causa una mayor respuesta emocional, mayor sensibilidad visceral, alteración del comportamiento afectivo, cambios en la función gastrointestinal y en la composición de la microbiota intestinal. Los cambios estructurales y conectivos dentro de las regiones sensoriales del cerebro pueden conducir a una mayor sensación del dolor abdominal y explicar el aumento de la comorbilidad afectiva observada en los pacientes con SII, especialmente porque la deficiente modulación de la vía intestino-cerebro de "arriba hacia abajo" junto a una hiperactividad de la amígdala y la ínsula anterior se han observado en los trastornos de ansiedad[20, 68].

De acuerdo con la evidencia, la relación entre síntomas gastrointestinales, los trastornos mentales y la alimentación parece ser en diferentes vías, muchas de ellas asociadas al eje microbiota-intestino-cerebro[11]. Los síntomas gastrointestinales en SII pueden relacionarse con percepciones negativas de la alimentación, así como con cambios en el apetito, y los trastornos mentales pueden generar cambios en el hábito alimentario, función gastrointestinal y estado nutricional de la persona, entre otras relaciones[70]. Igualmente, los cambios en la dieta para el manejo de SII logran inducir efectos sobre el consumo de alimento, estado mental y subadecuación de algunos nutrientes (**Figura 3**).

Todo lo anterior respalda las recomendaciones en las que se sugiere que en personas con SII es importante instaurar una terapia integral, que incluya la terapia psicológica

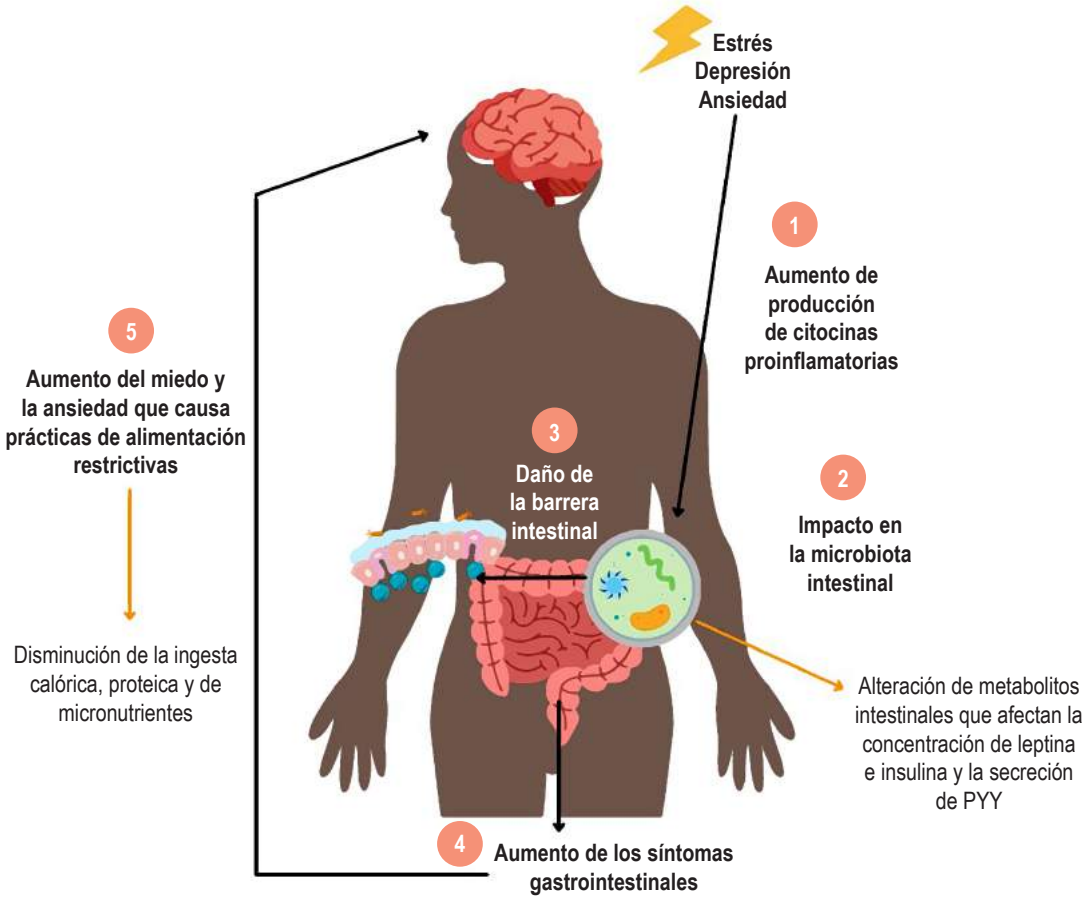


Figura 3. Modelo del rol de los trastornos mentales en la afectación del hábito alimentario de las personas con SII. **1.** El estrés psicológico, la ansiedad o la depresión aumentan la liberación de citocinas proinflamatorias. **2.** Estas citocinas impactan en la conformación de la microbiota intestinal, lo que puede alterar los niveles de metabolitos y, a su vez, los niveles de las hormonas que regulan el apetito. **3.** La pérdida del equilibrio bacteriano de la microbiota y el aumento de citocinas proinflamatorias causan daño en la barrera intestinal. **4.** Hay un aumento de los síntomas gastrointestinales como el dolor visceral, motilidad intestinal, distensión abdominal y generación de gases. **5.** El aumento de los síntomas gastrointestinales incrementa el miedo y la ansiedad al ingerir un alimento, lo que causa prácticas de alimentación restrictivas en el paciente con SII. Fuente: elaboración propia.

y, de ser necesario, la psiquiátrica, siempre acompañada de la guía nutricional que proporcione alternativas en la alimentación basadas en recomendaciones que modifiquen algunas prácticas alimentarias o la intervención de la dieta baja en FODMAP, incluidas una fase de personalización y recomendaciones que permitan una adecuada nutrición, y la prevención de enfermedades futuras.

De igual forma, resulta relevante incluir recomendaciones que promuevan cambios en el estilo de vida, como realizar actividad física o pausas activas durante las jornadas del trabajo que contribuyen a manejar el estrés de la vida diaria y mejorar la función gastrointestinal[71]. La terapia psicológica en el tratamiento del SII no solo ayuda a la mejora de los estados de ánimo, sino que también tiene efectos sobre la percepción del dolor, la hipersensibilidad visceral y la motilidad gastrointestinal, así como posibles efectos favorables sobre el apetito y el consumo de alimentos. Entre las terapias psicológicas se destacan la terapia de relajación, la terapia multicomponente y la terapia cognitiva conductual, que se han destacado por ser más efectivas en los pacientes con SII[2].

En cuanto a las recomendaciones de alimentación, es muy importante que antes de prescribir cualquier tipo de dieta restrictiva, se evalúe el subtipo de SII, la presencia de algún trastorno mental, si el paciente ya viene o no con un bajo peso y el riesgo que tiene de padecer un trastorno alimentario[42]. La Asociación Británica de Dietistas en sus guías del 2016[72] consideran la incorporación de una dieta baja en FODMAP enfatizando en la eliminación de alimentos altos en dichos carbohidratos solo por 4 semanas. Adicionalmente, recomiendan el uso de probióticos por 4 semanas. Con menor evidencia, aconsejan controlar el consumo de alcohol, picante y preparaciones altas en grasas. En cuanto a la fibra, la Asociación Canadiense de Gastroenterología Clínica[73] recomienda la fibra soluble, con una evidencia moderada.

La disbiosis intestinal y la inflamación de bajo grado reflejan la complejidad de la relación entre la microbiota intestinal, el desarrollo de SII y los trastornos mentales. Se sugiere la importancia de la regulación de la microbiota desde el período prenatal para asegurar que la madre mantenga hábitos sanos de alimentación y que su embarazo se dé en un entorno tranquilo, con el apoyo de la familia y el personal de salud, y para prevenir la aparición de infecciones durante la gestación. Igualmente, se resalta la importancia de la alimentación con leche materna en los lactantes, ya que no solo ayuda a desarrollar y proteger el sistema inmune del bebé, sino que potencia el desarrollo de una microbiota sana y podría ser o actuar como factor protector de enfermedades como la diabetes, la obesidad, el SII y la aparición de trastornos mentales en la vida adulta[55].

Actualmente, el mundo atraviesa una emergencia de salud pública debido a la aparición del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), responsable de la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19). El rápido aumento de brotes en todo el mundo generó que el 11 de marzo de 2020 se declarara pandemia mundial y la mayoría de los gobiernos instauraron cuarentenas y bloqueos con el fin de reducir la cantidad de infecciones nuevas. Aunque aún no hay datos concluyentes sobre la prevalencia de SII a nivel global y regional durante la pandemia, sí está claro que la COVID-19 como enfermedad infecciosa ha incrementado la cantidad de casos de personas con SII y SII-posinfeccioso (SII-PI). De igual forma, ha tenido un impacto significativo en la salud mental a nivel mundial, no solo por la angustia psicológica que se experimenta en la fase aguda de la enfermedad, sino por el entorno de aislamiento y las secuelas inciertas de la resolución del aislamiento que generan ansiedad y pánico[74]. Esto probablemente ha traído consecuencias para el hábito alimentario de los ciudadanos, quienes han recurrido al aumento de alimentos ricos en carbohidratos y grasas como una forma de generar la sensación de reconforte [75]. En un estudio realizado por Remes-Troche y colaboradores[76] con 678 pacientes en los que se evaluó la incidencia de síntomas de estreñimiento durante el confinamiento implementado para contener la propagación de COVID-19 en México, se encontró que este cambio en los hábitos alimentarios aumentó las cifras de estreñimiento de "nueva aparición", una disminución significativa de la cantidad de deposiciones y heces más duras durante el confinamiento.

Todo lo anterior resalta la importancia que tiene el manejo integral del SII que no solo abarque el tratamiento dietético y farmacológico de los síntomas, sino que también incluya el apoyo psicoterapéutico para garantizar una mejor calidad de vida a las personas que padecen SII. El manejo de la alimentación usando la dieta baja en FODMAP, como sugieren las GPC, o la identificación de grupos de alimentos intolerados son una buena opción para tratar este síndrome; sin embargo, no suele ser efectiva en todos los pacientes; por esta razón, deben considerarse alternativas complementarias como promover la actividad física o el yoga, que además de ayudar con la mejora de los síntomas gastrointestinales, puede ser una herramienta para el manejo de los trastornos mentales. Dentro de la alimentación, podría ser útil incrementar el consumo de fibra soluble y el consumo de agua debido a que ayudan a mejorar al tránsito intestinal, particularmente en pacientes con SII-C.

También podría evaluarse la posibilidad del uso de probióticos que protejan y fortalezcan la microbiota intestinal. Entre estos se ha observado que el *Bifidobacterium infantis*

y el *Lactobacillus salivarus* reducen significativamente el dolor abdominal, la distensión y la dificultad de movimiento intestinal; adicionalmente, se ha encontrado que la cepa *Lactobacillus rhamnosus* podría tener efecto sobre la mejoría de los síntomas gastrointestinales presentes en el SII y en la reducción de los síntomas asociados a la depresión y la ansiedad[77]. Además de probióticos se mencionan intervenciones específicas dirigidas a modular la microbiota intestinal en el SII, incluidos prebióticos, simbióticos, dietas específicas, trasplante fecal y otros posibles enfoques futuros útiles para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento del SII[78].

Sería pertinente que se realice una evaluación más profunda sobre el funcionamiento del SNC y SNE en pacientes que padecen SII y algún trastorno mental. Estos aspectos pueden llevar al desarrollo de medicamentos y terapias no farmacológicas más específicas a la etiología del SII de forma individualizada en cada paciente con el fin de garantizar una mejor calidad de vida.

CONCLUSIÓN

Se encontró una relación en distintas vías entre estrés, depresión y ansiedad, síntomas de SII y cambios en los hábitos de alimentación. Algunas de estas relaciones se explican en gran medida por la regulación que se ejerce en el eje cerebro-intestino, y probablemente no es el único mecanismo. Lo anterior sugiere que los síntomas gastrointestinales de SII y las alteraciones en el estado de ánimo y de alimentación se pueden asociar de igual manera a las variaciones en la función regulatoria que ejerce el eje cerebro-intestino-microbiota. Se recomienda un manejo integral que no solo implique manejo farmacológico para los síntomas de SII o de los estados de ansiedad y depresión, sino que además abarque el manejo psicológico[79] junto con un plan de manejo nutricional personalizado, así como recomendaciones de estilos de vida saludable que impliquen actividad física y manejo del estrés[79, 80].

REFERENCIAS

1. Adriani A, Ribaldone DG, Astegiano M, Durazzo M, Saracco GM, Pellicano R. Irritable bowel syndrome: The clinical approach. Panminerva Med. 2018;60(4):213-22. https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03541-3
2. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. Lancet. 2020;396(10263):1675–88. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8
3. Koloski N, Holtmann G, Talley NJ. Is there a causal link between psychological disorders and functional gastrointestinal disorders? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;14(11):1047–59. https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1801414
4. Aziz MNM, Kumar J, Nawawi KNM, Ali RAR, Mokhtar NM. Irritable bowel syndrome, depression, and neurodegeneration: A bidirectional communication from gut to brain. Nutrients. 2021;13(9):1–16. https://doi.org/10.3390/nu13093061
5. Pham MT, Rajić A, Greig JD, Sargeant JM, Papadopoulos A, Mcewen SA. A scoping review of scoping reviews: Advancing the approach and enhancing the consistency. Res Synth Methods. 2014;5(4):371–85. https://doi.org/10.1002/jrsm.1123
6. Sucharew H, Macaluso M. Methods for research evidence synthesis: The scoping review approach. J Hosp Med. 2019;14(7):416–8. https://doi.org/10.12788/jhm.3248
7. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. Ann Intern Med. 2018;169(7):467–73. https://doi.org/10.7326/M18-0850
8. Luo M, Zhuang X, Tian Z, Xiong L. Alterations in short-chain fatty acids and serotonin in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2021;21(1):14. https://doi.org/10.1186/s12876-020-01577-
9. Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis: New therapeutic opportunities. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2020;60:477–502. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628
10. Hyland NP, Quigley EMM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. World J Gastroenterol. 2014;20(27):8859–66. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8859
11. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. Gastroenterology. 2021;160(5):1486–501. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066
12. Kennedy PJ, Clarke G, Quigley EMM, Groeger JA, Dinan TG, Cryan JF. Gut memories: Towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome. Neurosci Biobehav Rev. 2012;36(1):310–40. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.001
13. Pae CU, Masand PS, Ajwani N, Lee C, Patkar AA. Irritable bowel syndrome in psychiatric perspectives: A compre-

hensive review. Int J Clin Pract. 2007;61(10):1708–18. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01409.x
14. Buckley MM, O'Mahony SM, O'Malley D. Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2014;20(27):8846–58. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8846
15. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2014;20(39):14126–31. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14126
16. Bolino CM, Bercik P. Pathogenic Factors Involved in the Development of Irritable Bowel Syndrome: Focus on a Microbial Role. Infect Dis Clin North Am. 2010;24(4):961–75. https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.005
17. Pellissier S, Bonaz B. The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome. Vitam Horm. 2017;103:327-354. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.09.005
18. Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(2):322-332. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002
19. Labanski A, Langhorst J, Engler H, Elsenbruch S. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. Psychoneuroendocrinology. 2020;111:104501. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104501
20. Tait C, Sayuk GS. The Brain-Gut-Microbiotal Axis: A framework for understanding functional GI illness and their therapeutic interventions. Eur J Intern Med. 2021;84:1–9. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.12.023
21. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(6):592–600. https://doi.org/10.1111/apt.13738
22. Surdea-Blaga T, Båban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2012;18(7):616–26. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i7.616
23. Van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: How central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1355-1367.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.027
24. Van Oudenhove L, Törnblom H, Störsrud S, Tack J, Simrén M. Depression and Somatization Are Associated with Increased Postprandial Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2016;150(4):866–74. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015
25. Mudyanadzo TA, Hauzaree C, Yerokhina O, Architha NN, Ashqar HM. Irritable Bowel Syndrome and Depression: A Shared Pathogenesis. Cureus. 2018;10(8):e3178. https://doi.org/10.7759/cureus.3178
26. Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology. Psychoneuroendocrinology. 2012;37(9):1369–78. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.007
27. Bazhan N, Zelena D. Food-intake regulation during stress by the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Brain Res Bull. 2013;95:46–53. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.04.002
28. Ans AH, Anjum I, Satija V, Inayat A, Asghar Z, Akram I, et al. Neurohormonal Regulation of Appetite and its Relationship with Stress: A Mini Literature Review. Cureus. 2018;10(7):e3032. https://doi.org/10.7759/cureus.3032
29. Simons M, Taft TH, Doerfler B, Ruddy JS, Bollipo S, Nightingale S, et al. Narrative review: Risk of eating disorders and nutritional deficiencies with dietary therapies for irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2022;34(1): e14188. https://doi.org/10.1111/nmo.14188
30. Satherley R, Howard R, Higgs S. Disordered eating practices in gastrointestinal disorders. Appetite. 2014;84:240–50. https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.10.006
31. Cuomo R, Andreozzi P, Zito FP, Passananti V, De Carlo G, Sarnelli G. Irritable bowel syndrome and food interaction. World J Gastroenterol. 2014;20(27):8837–45. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8837
32. Litleskare S, Wensaas KA, Eide GE, Hanevik K, Kahrs GE, Langeland N, et al. Perceived food intolerance and irritable bowel syndrome in a population 3 years after a giardiasis-outbreak: A historical cohort study. BMC Gastroenterol. 2015;15(1):164. https://doi.org/10.1186/s12876-015-0393-0
33. Vakhshoori M, Saneei P, Esmaillzadeh A, Daghaghzadeh H, Hassanzadeh Keshteli A, Adibi P. The association between meal and snack frequency and irritable bowel syndrome. Public Health Nutr. 2021;24(13):4144–55. https://doi.org/10.1017/S1368980020002967
34. De Petrillo A, Hughes LD, McGuinness S, Roberts D, Godfrey E. A systematic review of psychological, clinical and psychosocial correlates of perceived food intolerance. J Psychosom Res. 2021;141:110344. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110344
35. Melchior C, Algera J, Colomier E, Törnblom H, Simrén M, Störsrud S. Food Avoidance and Restriction in Irritable Bowel Syndrome: Relevance for Symptoms, Quality of Life and Nutrient Intake. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(6):1290-1298.e4. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.07.004
36. Hayes P, Corish C, O'Mahony E, Quigley EMM. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. J Hum Nutr Diet. 2014;27 Suppl 2:36-47. https://doi.org/10.1111/jhn.12114
37. Böhn L, Störsrud S, Simrén M. Nutrient intake in patients with irritable bowel syndrome compared with the general

population. Neurogastroenterol Motil. 2013;25(1):23-30.e1. https://doi.org/10.1111/nmo.12001
38. Alvarado J, Otero W, Jaramillo M, Roa P, Puentes G, Jimenez A, Grillo F, Pardo R, Sabbagh LC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de intestino irritable en la población adulta. Revista. colomb. Gastroenterol. 2015;30(Suppl1):43-56.
39. Ferreira AI, Garrido M, Castro-Poças F. Irritable Bowel Syndrome: News from an Old Disorder. GE Port J Gastroenterol. 2020;27(4):255–68. https://doi.org/10.1159/000503757
40. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington, VA: Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
41. McGowan A, Harer KN. Irritable Bowel Syndrome and Eating Disorders: A Burgeoning Concern in Gastrointestinal Clinics. Gastroenterol Clin North Am. 2021;50(3):595–610. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.03.007
42. Mari A, Hosadurg D, Martin L, Zarate-Lopez N, Passananti V, Emmanuel A. Adherence with a low-FODMAP diet in irritable bowel syndrome: Are eating disorders the missing link? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31(2):178–82. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001317
43. Kayar Y, Agin M, Dertli R, Kurtulmus A, Boyraz RK, Onur NS, et al. Eating disorders in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterol Hepatol. 2020;43(10):607–13. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.03.001
44. Hanel V, Schalla MA, Stengel A. Irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in patients with eating disorders - a systematic review. Eur Eat Disord Rev. 2021;29(5):692–719. https://doi.org/10.1002/erv.2847
45. Akhondi N, Memar Montazerin S, Soltani S, Saneei P, Hassanzadeh Keshteli A, Esmaillzadeh A, et al. General and abdominal obesity in relation to the prevalence of irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2019;31(4):e13549. https://doi.org/10.1111/nmo.13549
46. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. Brain Behav Immun. 2014;38:1–12. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.015
47. Cryan JF, O'riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. Physiol Rev. 2019;99(4):1877–2013. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018
48. Malagelada JR. The Brain-Gut Team. Dig Dis. 2020;38(4):293–8. https://doi.org/10.1159/000505810
49. Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Köhler CA, Barichello T, McIntyre RS, et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. Psychother Psychosom. 2016;86(1):31–46. https://doi.org/10.1159/000448957
50. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. Dig Dis Sci. 2020;65(3):829–39. https://doi.org/10.1007/s10620-020-06109-5
51. Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:729346. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.729346
52. Sullivan EL, Riper KM, Lockard R, Valleau JC. Maternal High-Fat Diet Programming of the Neuroendocrine System and Behavior. Physiol Behav. 2012;43(2):145–53. https://doi.org/10.1016/0031-9384(88)90230-2
53. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. Mol Psychiatry. 2016;21(6):738–48. https://doi.org/10.1038/mp.2016.50
54. Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: News from mouse molecular genetics. Nat Rev Neurosci. 2003;4(12):1002–12. https://doi.org/10.1038/nrn1256
55. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. Pharmacol Ther. 2016;158:52–62. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.012
56. El-Salhy M, Gundersen D, Gilja OH, Hatlebakk JG, Hausken T. Is irritable bowel syndrome an organic disorder? World J Gastroenterol. 2014;20(2):384–400. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i2.384
57. Zydecka KS-, Ka K. Gut Biofactory—Neurocompetent Metabolites within the Gastrointestinal Tract. A Scoping Review. Nutrients. 2020;12(11):3369. https://doi.org/10.3390/nu12113369
58. Mishima Y, Ishihara S. Enteric microbiota-mediated serotonergic signaling in pathogenesis of irritable bowel syndrome. Int J Mol Sci. 2021;22(19):10235. https://doi.org/10.3390/ijms221910235
59. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2010;22(5) 512-9, e114-5. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x
60. Farup PG, Rudi K, Hestad K. Faecal short-chain fatty acids - a diagnostic biomarker for irritable bowel syndrome? BMC Gastroenterol. 2016;16(1): 51. https://doi.org/10.1186/s12876-016-0446-z
61. Spiller R. Serotonergic agents and the irritable bowel syndrome: what goes wrong? Curr Opin Pharmacol. 2008;8(6):709–14. https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.07.003
62. Park JM, Choi MG, Park JA, Oh JH, Cho YK, Lee IS, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil.

2006;18(11):995–1000.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00829.x
63. Wang YM, Chang Y, Chang YY, Cheng J, Li J, Wang T, et al. Serotonin transporter gene promoter region polymorphisms and serotonin transporter expression in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients. Neurogastroenterol Motil. 2012;24(6): :560-5, e254-5. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01902.x
64. Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX, Yang D, Zhao G, Zhang L. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: A meta-analysis of 25 studies. BMC Gastroenterol. 2014;14: 23. https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-23
65. Grzesiak M, Beszłej JA, Waszczuk E, Szechiński M, Szewczuk-Bogusławska M, Frydecka D, et al. Serotonin-related gene variants in patients with irritable bowel syndrome and depressive or anxiety disorders. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:4290430. https://doi.org/10.1155/2017/4290430
66. Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM, van Eijk HM, Dekker J, Buurman WA, et al. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: Evidence for involvement of serotonin metabolism - a preliminary study. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(8):1127–37. https://doi.org/10.1111/nmo.12600
67. Mujakovic S, ter Linde JJM, de Wit NJ, van Marrewijk CJ, Fransen GAJ, Onland-Moret NC, et al. Serotonin receptor 3A polymorphism c.-42C > T is associated with severe dyspepsia. BMC Med Genet. 2011;12:140. https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-140
68. Weltens N, Iven J, Van Oudenhove L, Kano M. The gut–brain axis in health neuroscience: implications for functional gastrointestinal disorders and appetite regulation. Ann N Y Acad Sci. 2018;1428(1):129–50. https://doi.org/10.1111/nyas.13969
69. de Weerth C. Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. Neurosci Biobehav Rev. 2017;83:458–71. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.016
70. Bremner JD, Moazzami K, Wittbrodt MT, Nye JA, Lima BB, Gillespie CF, et al. Diet, stress and mental health. Nutrients. 2020; 12(8):2428. https://doi.org/10.3390/nu12082428
71. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Clinical guideline. Gastroenterology. NICE; 2008.
72. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). J Hum Nutr Diet. 2016;29(5):549–75. https://doi.org/10.1111/jhn.12385
73. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). J Can Assoc Gastroenterol. 2019;2(1):6–29. https://doi.org/10.1093/jcag/gwy071
74. Settanni CR, Ianiro G, Ponziani FR, Bibbò S, Cammarota G, Gasbarrini A, et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. World J Gastroenterol. 2021;27(43):7433–45. https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i43.7433
75. Gill S, Adenan AM, Ali A. Living through the COVID-19 Pandemic : Impact and Lessons on Dietary Behavior and Physical Well-Being. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(2):642. https://doi.org/10.3390/ijerph19020642
76. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Amieva-Balmori M, Velarde-Ruiz Velasco JA, Gómez-Castaños PC, Flores-Rendón R, et al. Incidence of "new-onset" constipation and associated factors during lockdown due to the COVID-19 pandemic. BMJ Open Gastroenterol. 2021;8(1):e000729. https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000729
77. Hod K, Ringel Y. Probiotics in functional bowel disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30(1):89–97. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.01.003
78. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. Adv Ther. 2018;35(3):289–310. https://doi.org/10.1007/s12325-018-0673-5
79. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(9): 1350-65; quiz 1366. https://doi.org/10.1038/ajg.2014.148
80. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. Am J Gastroenterol. 2021;116(1):17–44. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.905

Experiencia del manejo por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de las fístulas biliares poscolecistectomía en un hospital de referencia en Colombia

Experience in endoscopic retrograde cholangiopancreatography management of postcholecystectomy biliary leak in a Colombian referral hospital

Andrés Delgado-Villarreal,[1*] Raúl Cañadas-Garrido,[2] Cristiam Pulgarín,[1] Óscar Muñoz-Velandia.[3]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Delgado-Villarreal A, Cañadas-Garrido R, Pulgarín C, Muñoz-Velandia O. Experiencia del manejo por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de las fístulas biliares poscolecistectomía en un hospital de referencia en Colombia. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):383-389. https://doi.org/10.22516/25007440.905

[1] Internista, *Fellow* de gastroenterología y endoscopia digestiva, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.
[2] Internista, Especialista en gastroenterología y endoscopia digestiva, docente de la Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.
[3] Internista, Doctorado en epidemiología clínica, docente de la Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** Andrés Delgado-Villarreal.
afernando.delgado@javeriana.edu.co

Fecha recibido: 20/04/2022
Fecha aceptado: 06/09/2022

Resumen

Introducción: la fistula biliar poscolecistectomía es poco frecuente. El manejo principalmente es endoscópico, pero en la literatura no hay consenso en la técnica de primera línea entre papilotomía, prótesis biliar o su combinación. **Metodología:** se realizó un estudio observacional tipo serie de casos en el que se incluyeron todas las CPRE realizadas en el Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, Colombia, entre enero de 2010 y marzo del 2021 por fistula biliar posterior a colecistectomía. Se registraron las características demográficas, manifestaciones clínicas, resolución, eventos adversos y estancia hospitalaria según la técnica endoscópica. **Resultados:** se incluyeron 24 pacientes con fistula biliar poscolecistectomía que se manejaron con CPRE. La mediana de edad fue de 59 años (rango intercuartílico [RIC]: 53,5-67). En el 75% el tipo de cirugía fue laparoscópica. La manifestación clínica más frecuente fue aumento del drenaje biliar > 150 mL/24 horas (50%), seguido de dolor abdominal (39%). La principal localización fue el conducto cístico en el 40%. El manejo con papilotomía fue del 25%; con prótesis biliar, 8,4%, y combinado, 66%; la resolución de la fístula ocurrió en el 100%, 50% y 87%, respectivamente, con menor estancia hospitalaria en el manejo combinado de 3,5 días frente a 4 días en papilotomía. Solo se presentó 1 evento adverso de hemorragia en el grupo de papilotomía. **Conclusión:** la papilotomía y la terapia combinada son opciones terapéuticas con buenas tasas de resolución y baja estancia hospitalaria para el manejo de las fistulas biliares poscolecistectomía. Se requerirán estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos para definir la técnica con mejores desenlaces clínicos.

Palabras clave

Colecistectomía, fistula biliar, papilotomía, prótesis biliar, CPRE.

Abstract

Introduction: Postcholecystectomy biliary leak is rare. Management is mainly endoscopic, but in the literature, there is no consensus on the first-line technique between sphincterotomy, biliary stent, or combination. **Materials and methods:** A case series study was conducted that included all ERCP performed at the San Ignacio University Hospital in Bogotá, Colombia, between January 2010 and March 2021 due to biliary leak after cholecystectomy. Demographic characteristics, clinical manifestations, resolution, adverse events, and hospital length stay were recorded according to the endoscopic technique. **Results:** 24 patients with postcholecystectomy biliary leak managed with ERCP were included. The median age was 59 years (interquartile range [IQR]: 53.5-67). In 75% the surgery was laparoscopic. The most frequent clinical manifestation was increased biliary drainage > 150 mL/24 hours (50%), followed by abdominal pain (39%). The main fistula's location was the cystic duct in 40%. Management with sphincterotomy was 25%, with a biliary stent, 8.4%, and combined, 66%; leak resolution occurred in 100%, 50%, and 87%, respectively, with a shorter hospital length stay in the combined management of 3.5 days compared to four days in sphincterotomy. Only one adverse bleeding event occurred in the sphincterotomy group. **Conclusion:** Sphincterotomy and combined therapy are options with reasonable resolution rates and low hospital length stay for managing postcholecystectomy biliary leak. Prospective, randomized, and multicenter trials will be required to define the best technique.

Keywords

Cholecystectomy, biliary leak, sphincterotomy, biliary stent, ERCP.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

La patología litiásica de la vesícula biliar es un motivo de consulta frecuente en urgencias y consulta externa[1-3], cuyo manejo es la colecistectomía[4, 5], que en las últimas décadas es principalmente laparoscópica[6]. Dentro de sus complicaciones está la fistula biliar, que ocurre en el 1% de las cirugías y cuyos factores de riesgo incluyen la dificultad de la disección y la visualización de la vía biliar por inflamación[7-9], obesidad y variantes anatómicas[10-12]. Las fugas biliares pueden ocurrir por lesión directa durante la cirugía, que frecuentemente pasan inadvertidas[11, 13], pero pueden ocurrir también por cálculos en la vía biliar que generan un aumento de la presión en el conducto o desprendimiento de los clips[14]. El paciente presenta complicaciones en el posoperatorio, como dolor abdominal, colecciones o peritonitis biliar[14, 15].

Cuando no hay sección completa del árbol biliar principal, el manejo de elección debe ser por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), pero el método endoscópico de elección no está claro. Algunos estudios muestran que es mejor la papilotomía sola, otros la inserción de una prótesis biliar plástica o terapia combinada[16-19]; es por esto que las sociedades científicas internacionales divergen en sus recomendaciones. Por una parte, la Sociedad Estadounidense de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) recomienda esfinterotomía sola, colocación de prótesis biliar o dren nasobiliar con o sin esfinterotomía, con el fin de disminuir el gradiente de presión entre el ducto biliar y el duodeno[20]. Por otra parte, la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) recomienda solo la colocación de prótesis biliar sin esfinterotomía, excepto en adultos mayores, en quienes recomienda solo la esfinterotomía para evitar otra CPRE[21].

Dadas las recomendaciones contradictorias en la terapia endoscópica de primera línea, decidimos realizar un estudio retrospectivo para describir la experiencia en el manejo de las fístulas biliares poscolecistectomía en un centro de alta complejidad y plantear una hipótesis sobre la técnica con mayor resolución clínica y menores complicaciones, de modo que se pueda evaluar en estudios prospectivos posteriores.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo tipo serie de casos. A partir del sistema de historia clínica del Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, Colombia, un hospital de referencia de tercer nivel, se identificaron los procedimientos realizados con los códigos CUPS de CPRE (511000, 518902, 512301 y 518801) entre enero de 2010 y marzo de 2021, tanto ambulatorios como hospitalizados. Se revisaron las historias clínicas y se seleccionaron a los pacientes cuya indicación del procedimiento fue la sospecha de fístula biliar poscolecistectomía. Se excluyeron a los pacientes menores de 18 años y a aquellos que recibieron manejo percutáneo o quirúrgico de la vía biliar antes de la realización de CPRE. La identidad de los pacientes no fue referenciada para el análisis de la información, ni en los reportes de los resultados. El comité de ética institucional aprobó la realización del estudio.

Las características de los pacientes y los procedimientos realizados se recolectaron a partir de la información sistemáticamente consignada en la historia clínica. La presencia de fístula biliar y su clasificación por Strasberg-Bismuth se determinó por los hallazgos durante la cirugía de colecistectomía, reintervención quirúrgica o en la CPRE. Se consideró fístula biliar de alto grado aquella que se visualizó antes de la llegada del contraste a la vía biliar intrahepática y de bajo grado cuando el contraste ocupó completamente o casi toda la vía biliar intrahepática antes de visualizar la fuga[22, 23]. De acuerdo con el criterio del especialista, los pacientes fueron llevados a esfinterotomía sola, prótesis biliar plástica sola (7 Fr o 10 Fr) o terapia combinada. Se registró el tiempo desde la colecistectomía hasta el manejo de la complicación por CPRE. Se consideró resolución de la fístula biliar si se cumplía cualquiera de las siguientes 5 condiciones: mejoría del dolor abdominal a las 24 horas; resolución de la extravasación del medio de contraste durante la CPRE; disminución de la producción del dren abdominal < 150 mL hasta por 72 horas; resolución de la colección abdominal en el control imagenológico realizado por ecografía, resonancia o tomografía a los 7 días; o ausencia de fiebre, dolor abdominal, ictericia, peritonitis o colección abdominal 7 días después del retiro del dren. Se midió el tiempo de resolución de la fístula biliar y la necesidad de una nueva intervención endoscópica, quirúrgica o percutánea.

Como medidas de seguridad del paciente, se estableció por la historia clínica si después de la CPRE hubo sangrado (melenas, hematemesis o descenso de hemoglobina > 2 g/dL hasta el día 7 de la terapia endoscópica), pancreatitis aguda (dolor abdominal nuevo o aumento del que ya presentaba más elevación de amilasa > 3 veces el límite superior de la normalidad a las 24 horas y que hubiera requerido hospitalización > 2 días), colangitis (fiebre > 38 °C *de novo* y colestasis con aumento de bilirrubina > 2 mg/dL hasta 7 días), perforación (gas o medio de contraste fuera del tracto digestivo hasta 7 días después) y mortalidad (fallecimiento por cualquier causa luego de la CPRE durante la hospitalización). Se midió la estancia hospitalaria posterior a la terapia endoscópica.

Análisis estadístico

Los datos continuos cuantitativos se expresan como promedios y desviación estándar (DE) en caso de distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk) o en mediana y rango intercuartílico (RIC) si no se cumplía este supuesto. Los datos cualitativos se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes. Teniendo en cuenta el diseño del estudio, no se realizaron pruebas estadísticas para comparar dichas proporciones. El análisis se realizó utilizando el programa estadístico Stata 16.

RESULTADOS

En los 11 años de observación se realizaron 2436 procedimientos de CPRE, de los cuales la indicación fue por fístula biliar en 39 pacientes. Se excluyeron 15 procedimientos: en 10 se descartó fistula biliar, 3 tuvieron canulación fallida, uno recibió manejo percutáneo y en otro la fistula biliar fue secundaria a una herida por arma de fuego, por lo que quedaron 24 pacientes para el análisis.

La mediana de edad fue de 59 años, el paciente más joven tenía 32 años y el mayor, 76 años; el 54,2% fueron hombres. El tipo de colecistectomía fue en la mayoría laparoscópica (87,5%), pero en 3 pacientes fue necesario convertirla a cirugía abierta por inflamación secundaria a piocolecisto, que impidió la adecuada visualización anatómica de la vía biliar (**Tabla 1**).

La manifestación clínica más frecuente fue el aumento de la producción biliar (mayor de 150 mL en 24 horas) a través del drenaje abdominal alojado en el lecho hepático, que ocurrió en 12 pacientes, seguido de 11 pacientes con aumento del dolor abdominal posterior a la colecistectomía. La presencia de colección abdominal > 3 cm documentada por ecografía, tomografía o resonancia fue del 29,1%, y de peritonitis biliar, 12,5%, las cuales se asociaron al manejo tardío con CPRE de la fuga biliar (16 y 5 días en promedio, respectivamente) frente a 3 días en los pacientes sin alguna de estas dos manifestaciones (**Tabla 2**). El hallazgo intraoperatorio de fuga biliar durante la colecistectomía ocurrió en un tercio de los pacientes. Ningún paciente presentó fiebre como manifestación de la fístula.

En el hemograma solo 4 pacientes tenían leucocitos mayores de 12 000 cel/mm^3, la bilirrubina fue mayor de 3 mg/dL en el 20,8% y la fosfatasa alcalina tuvo una mediana de 1,46 veces el límite superior de la normalidad, pero no hubo aumento significativo de transaminasas (**Tabla 1**). Los pacientes con fístula biliar en su mayoría presentaban comorbilidades, con un índice de Charlson mayor de 3 en el 37%.

El diagnóstico de fístula biliar se realizó durante la CPRE en el 96% de los pacientes, solo a un paciente se diagnosticó

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos

Características	Valor
Edad en años, mediana (RIC)	59,5 (53,5-67)
Sexo masculino, n (%)	13 (54,2%)
Tipo de colecistectomía, n (%) - Abierta - Laparoscópica - Laparoscópica convertida	 3 (12,5%) 18 (75%) 3 (12,5%)
Presión arterial media en mm Hg, media (± DE)	84 (± 14)
Frecuencia cardíaca por minuto, mediana (RIC)	79 (71-90)
Temperatura > 38,3 ºC, n (%)	0 (0%)
Hemograma, mediana (RIC) - Leucocitos - Hemoglobina, g/dL - Plaquetas por miles	 8400 (6300-12230) 12,2 (10,45-15,15) 306 (217-386)
Bilirrubina total en mg/dL, mediana (RIC)	2 (0,6-4,9)
Fosfatasa alcalina en UI/L, mediana (RIC)	176 (96-267)
Transaminasa glutámico-oxalacética en UI/L, mediana (RIC)	52 (47-67)
Transaminasa glutámico-pirúvica en UI/L, mediana (RIC)	88 (44-111)
Índice de comorbilidad de Charlson > 2 puntos, n (%)	15 (62,5%)

DE: desviación estándar; dL: decilitro; g/dL: gramos por decilitro; RIC: rango intercuartílico; UI: unidades internacionales. Fuente: elaborada por los autores.

Tabla 2. Presentación clínica al diagnóstico

Manifestación clínica	Valor
Aumento del dolor abdominal, n (%)	11 (39,2%)
Colección abdominal > 3 cm, n (%)	7 (29,1%)
Peritonitis biliar, n (%)	3 (12,5%)
Drenaje biliar por catéter abdominal en mL/24 horas, n (%) - < 150 mL/24 horas - 151-300 mL/24 horas - > 300 mL/24 horas	 8 (40%) 6 (30%) 6 (30%)
Fístula biliar visualizada durante la colecistectomía, n (%)	8 (33,3%)
Coledocolitiasis residual	0 (0%)

mL: mililitros. Fuente: elaborada por los autores.

por colangioresonancia antes de la intervención endoscópica. La localización más frecuente de la fístula fue en el conducto cístico (40%), seguidos del conducto de Luschka (27%) y hepático común (13%), lo cual en la clasificación de Strasberg-Bismuth representa el 68% del tipo A y 22% del tipo D; y en dos pacientes no se pudo identificar el sitio anatómico de la fuga. Predominaron las fístulas biliares de bajo grado en el 73%.

El manejo endoscópico con papilotomía se realizó en el 25%, la prótesis biliar plástica en 8,4% y la terapia endoscópica combinada en el 66%. El tiempo desde la colecistectomía hasta la CPRE en la mayoría de los pacientes fue superior a 3 días. Hubo resolución de la fístula en todos los pacientes con papilotomía, en 1 de los 2 pacientes con prótesis biliar plástica y en el 87,5% de los pacientes con terapia combinada (**Tabla 3**). Los pacientes que no resolvieron tenían fistulas de alto grado, uno con una lesión de Strasberg-Bismuth E2 manejado con hepatoyeyunostomía y los otros dos tipos D, en uno de ellos se hizo una nueva CPRE a la semana 6 con la colocación de una prótesis biliar metálica completamente recubierta y resolvió la fistula a las 3 semanas. Los pacientes que se manejaron tempranamente antes de las 72 horas tuvieron una resolución de la fistula del 100% en comparación con los tardíos, que fue del 82%, y el promedio de estancia hospitalaria fue menor con una mediana de 3 días frente a 4 días.

Tabla 3. Desenlaces del manejo endoscópico en fistulas biliares post colecistectomía

Desenlaces	Valor
Técnica endoscópica, n (%)	
- Papilotomía	6 (25%)
- Inserción de prótesis plástica	2 (8,4%)
- Combinada	16 (66,6%)
Tiempo para la realización de la CPRE, n (%)	
- < 1 día	5 (20,8%)
- 1-2 días	2 (8,3%)
- > 3 días	17 (70,8%)
Resolución de la fístula, n (%)	
- Papilotomía	6/6 (100%)
- Inserción de prótesis plástica	1/2 (50%)
- Combinada	14/16 (87,5%)
Tiempo de resolución de la fístula en días, n (%)	
- < 3 días	17 (80,9%)
- 4-7 días	4 (19%)

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Fuente: elaborada por los autores.

El tiempo de resolución en el 80% fue menor de 3 días; al diferenciar por tipo de terapia endoscópica, la papilotomía sola y la combinada tuvieron un tiempo de resolución igual, con una mediana de 1,5 días (**Tabla 3**). En el manejo con prótesis biliar sola, el único paciente que mejoró lo hizo a los 5 días.

Como eventos adversos después de la CPRE, no hubo episodios de pancreatitis aguda, perforaciones, colangitis o muertes. Solo hubo un caso de hemorragia en un paciente del grupo de papilotomía sola, que resolvió con manejo endoscópico mediante la aplicación de adrenalina.

La estancia hospitalaria independiente de la terapia por CPRE tuvo una mediana de 4 días (RIC: 2,25-9,75); en otras palabras, el 25% tuvo una hospitalización posterior a la CPRE menor de 3 días, el 50% entre 3-7 días y el 25% mayor de 7 días; al evaluar por tipo de manejo endoscópico, la menor duración de hospitalización fue con la terapia combinada, con una mediana de 3,5 días (RIC: 2-9,75), seguido de papilotomía con un promedio de 4 días (2,75-8,5). Los dos casos de prótesis biliar plástica tuvieron una estancia hospitalaria de 6 y 89 días. Igualmente, los pacientes que se manejaron antes de las 72 horas tuvieron una mediana de estancia en 3 días, en comparación con 4 días en los pacientes que se manejaron después de las 72 horas.

DISCUSIÓN

En el presente estudio describimos la experiencia del manejo endoscópico de las fístulas biliares poscolecistectomía de una institución colombiana de referencia. Nuestros resultados muestran que el principal método de terapia endoscópica fue la papilotomía más prótesis biliar plástica, seguido de la papilotomía sola y la prótesis biliar sola, que fue poco utilizada, y se logró una resolución en el 100% de los pacientes con papilotomía frente al 87% en terapia combinada y al 50% en solo prótesis biliar plástica.

El compromiso entre hombres y mujeres fue similar, predominaron entre la sexta y séptima décadas de la vida, lo que es congruente con la edad de presentación de la colelitiasis[24, 25]. La colecistectomía laparoscópica fue el método de elección para el manejo de la patología de la vesícula biliar en el 87%, la cual hace varias décadas ha mostrado una menor estancia hospitalaria y morbilidad[6].

Las principales manifestaciones clínicas fueron el aumento de la producción biliar a través del dren abdominal y aumento del dolor abdominal, que a su vez se asociaron a manejo temprano (mediana de 3 días). Por el contrario, la sepsis abdominal con colecciones y peritonitis biliar fueron menos frecuentes (29% y 12%) y tardías, estos hallazgos son similares a otros estudios como el de Pandit y colaboradores, que encontraron sepsis de origen abdominal en el 35% de los pacientes[26], lo cual podría sugerir que un diagnóstico y manejo oportunos reducen las complicaciones. En nuestra serie de casos, el hallazgo de fístula biliar durante la cirugía fue del 33%, que es mayor a la de

otras publicaciones con reportes entre el 8% y el 22%[26,27], lo cual en nuestro estudio permitió un manejo endoscópico más temprano. El uso de imágenes como ecografía y tomografía fueron útiles para el diagnóstico de colecciones abdominales, mientras que la colangiorresonancia se realizó solo en 3 pacientes y fue diagnóstica en 1 caso, lo cual contrasta con otros estudios en los que su uso fue mayor[28].

En nuestro estudio, la localización más frecuente de la fístula biliar fue en el conducto cístico (40%), cuya proporción fue menor con respecto a otros estudios: Rainio[27] reportó esta localización en el 64% y Haidar[29] en el 79%. Solo en el 8% de nuestros pacientes no se logró identificar el origen de la fístula. La presencia de fistulas de alto o bajo grado no están descritas en todos los estudios[14], lo cual es una fortaleza en el nuestro, y encontramos que todos los pacientes que fallaron a la terapia endoscópica tenían fístulas de alto grado. El estudio de Sandha y colaboradores encontró que este tipo de fistulas tiene mejor resolución con la terapia combinada[16].

Como se describió, tuvimos una resolución global de las fistulas biliares del 87,5%, con un tiempo mayor de 3 días desde la cirugía hasta la CPRE en la mayoría de los pacientes, esto se denominó *manejo expectante* en el estudio de Abbas y colaboradores[19], que ha sido el estudio retrospectivo más grande hasta la fecha, con 1028 pacientes, en el que no se encontraron diferencias en eventos adversos; sin embargo, debemos analizarlo con cuidado ya que fueron variables de requerimiento de soporte invasivo hemodinámico, respiratorio o renal que no evaluamos en nuestro estudio, pero resaltamos que los 3 pacientes que fallaron tuvieron un promedio prolongado de 24 días desde la colecistectomía hasta la CPRE, lo cual deja la puerta abierta para realizar investigaciones con respecto al tiempo para la realización de la CPRE.

Cabe destacar que, en nuestro estudio, la papilotomía más inserción de prótesis plástica tuvo menores tasas de curación de fistula frente a la inserción de prótesis plástica sola, lo cual es diferente al estudio de Mavrogiannis[30], en el que no se encontraron diferencias en las tasas de curación, y se resalta que había una cantidad mayor de pacientes asignados a estos grupos. La estancia hospitalaria de todas nuestras CPRE fue menor a la reportada por Abbas[19], con una mediana de 11 días frente a 4 días, y similar a la de Rainio[27] y Chandra[31]. De igual forma, la estancia hospitalaria fue discretamente menor en los pacientes que se llevaron a CPRE antes de las 72 horas y en aquellos que recibieron terapia combinada o papilotomía (3,5 frente a 4 días). Los eventos adversos del estudio fueron bajos: solo el 4% presentó hemorragia posterior a la papilotomía y se manejó endoscópicamente, y no hubo mortalidad en nuestra serie de casos.

Nuestro estudio tiene limitaciones, si se considera que una serie de casos solo permite generar hipótesis con respecto a cuál puede ser la técnica de elección para el manejo de las fístulas biliares. Adicionalmente, nuestro tamaño de muestra es relativamente pequeño, y en especial la cantidad de pacientes manejados exclusivamente con inserción de prótesis plástica es mínima, lo que no permite evaluar de forma adecuada esta técnica de manejo. La baja prevalencia de las fistulas biliares impide la recolección de grandes series de casos; sin embargo, la presente es la serie más grande reportada en Colombia. Se requerirán estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos para definir las técnicas con mejores tasas de resolución clínica y eventos adversos.

CONCLUSIONES

Este estudio retrospectivo encontró que el diagnóstico temprano de fistulas biliares se relaciona con un menor desarrollo de colecciones, peritonitis biliar y estancia hospitalaria. La CPRE desempeña un papel importante en el diagnóstico y manejo de las fistulas biliares poscolecistectomía, con buenos resultados en cuanto a la resolución con técnicas de esfinterotomía sola o combinada con prótesis biliar plástica y con bajo riesgo de eventos adversos. Aunque el diseño de nuestro estudio no permite la comparación directa entre técnicas, nuestros datos sugieren que el manejo exclusivamente con prótesis puede ser insuficiente. Se requerirán estudios clínicos aleatorizados y metaanálisis que comparen directamente las diferentes técnicas de manejo.

Conflictos de interés

Declaramos no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: liver, biliary tract, and pancreas. Gastroenterology. 2009;136(4):1134-1144. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.038
2. Portincasa P, Di Ciaula A, de Bari O, Garruti G, Palmieri VO, Wang DQ. Management of gallstones and its related complications. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;10(1):93-112. https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1109445
3. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update

2018. Gastroenterology. 2019;156(1):254-272.e11. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063
4. Lamberts MP. Indications of cholecystectomy in gallstone disease. Curr Opin Gastroenterol. 2018;34(2):97-102. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000419
5. Littlefield A, Lenahan C. Cholelithiasis: Presentation and Management. J Midwifery Womens Health. 2019;64(3):289-297. https://doi.org/10.1111/jmwh.12959
6. Hugh TB, Chen FC, Hugh TJ, Li B. Laparoscopic cholecystectomy. A prospective study of outcome in 100 unselected patients. Med J Aust. 1992;156(5):318-20. https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1992.tb139786.x
7. Duca S, Bălă O, Al-Hajjar N, Lancu C, Puia IC, Munteanu D, et al. Laparoscopic cholecystectomy: incidents and complications. A retrospective analysis of 9542 consecutive laparoscopic operations. HPB (Oxford). 2003;5(3):152-8. https://doi.org/10.1080/13651820310015293
8. Ashfaq A, Ahmadieh K, Shah AA, Chapital AB, Harold KL, Johnson DJ. The difficult gall bladder: Outcomes following laparoscopic cholecystectomy and the need for open conversion. Am J Surg. 2016;212(6):1261-1264. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.09.024
9. Nuzzo G, Giuliante F, Giovannini I, Ardito F, D'Acapito F, Vellone M, et al. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of an Italian national survey on 56 591 cholecystectomies. Arch Surg. 2005;140(10):986-92. https://doi.org/10.1001/archsurg.140.10.986
10. Kholdebarin R, Boetto J, Harnish JL, Urbach DR. Risk factors for bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: a case-control study. Surg Innov. 2008;15(2):114-9. https://doi.org/10.1177/1553350608318144
11. Kohn JF, Trenk A, Kuchta K, Lapin B, Denham W, Linn JG, et al. Characterization of common bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy in a high-volume hospital system. Surg Endosc. 2018;32(3):1184-1191. https://doi.org/10.1007/s00464-017-5790-8
12. Darnis B, Mohkam K, Cauchy F, Cazauran JB, Bancel B, Rode A, et al. A systematic review of the anatomical findings of multiple gallbladders. HPB (Oxford). 2018;20(11):985-991. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.04.002
13. Maddah G, Rajabi Mashhadi MT, Parvizi Mashhadi M, Nooghabi MJ, Hassanpour M, Abdollahi A. Iatrogenic injuries of the extrahepatic biliary system. J Surg Res. 2017;213:215-221. https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.11.032
14. Rio-Tinto R, Canena J. Endoscopic Treatment of Post-Cholecystectomy Biliary Leaks. GE Port J Gastroenterol. 2021;28(4):265-273. https://doi.org/10.1159/000511527
15. Copelan A, Bahoura L, Tardy F, Kirsch M, Sokhandon F, Kapoor B. Etiology, Diagnosis, and Management of Bilomas: A Current Update. Tech Vasc Interv Radiol. 2015;18(4):236-43. https://doi.org/10.1053/j.tvir.2015.07.007
16. Sandha GS, Bourke MJ, Haber GB, Kortan PP. Endoscopic therapy for bile leak based on a new classification: results in 207 patients. Gastrointest Endosc. 2004;60(4):567-74. https://doi.org/10.1016/S0016-5107(04)01892-9
17. Adler DG, Papachristou GI, Taylor LJ, McVay T, Birch M, Francis G, et al. Clinical outcomes in patients with bile leaks treated via ERCP with regard to the timing of ERCP: a large multicenter study. Gastrointest Endosc. 2017;85(4):766-772. https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.08.018
18. Hajjar NA, Tomuş C, Mocan L, Mocan T, Graur F, Iancu C, et al. Management of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy: long-term outcome and risk factors influencing biliary reconstruction. Chirurgia (Bucur). 2014;109(4):493-9.
19. Abbas A, Sethi S, Brady P, Taunk P. Endoscopic management of postcholecystectomy biliary leak: When and how? A nationwide study. Gastrointest Endosc. 2019;90(2):233-241.e1. https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.03.1173
20. Chathadi KV, Chandrasekhara V, Acosta RD, Decker GA, Early DS, Eloubeidi MA, et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. Gastrointest Endosc. 2015;81(4):795-803. https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.11.019
21. Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, Devière J, Laugiers R, Heresbach D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. Endoscopy. 2012;44(3):277-98. https://doi.org/10.1055/s-0031-1291633
22. Ahmad DS, Faulx A. Management of Postcholecystectomy Biliary Complications: A Narrative Review. Am J Gastroenterol. 2020;115(8):1191-1198. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000704
23. Tarantino I, Baron TH, Ligresti D. Biliary surgery adverse events, including liver transplantation. En: Baron TH, Kozarek RA, Carr-Locke DL, (editores). ERCP. 3.ª edición. Filadelfia: Elsevier; 2019. p. 422-31. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48109-0.00044-4
24. Shabanzadeh DM. Incidence of gallstone disease and complications. Curr Opin Gastroenterol. 2018;34(2):81-89. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000418
25. Festi D, Reggiani ML, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scaioli E, et al. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(4):719-24. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06146.x
26. Pandit N, Yadav TN, Awale L, Deo KB, Dhakal Y, Adhikary S. Current Scenario of Postcholecystectomy Bile Leak and Bile Duct Injury at a Tertiary Care Referral Centre of Nepal. Minim Invasive Surg. 2020;2020:4382307. https://doi.org/10.1155/2020/4382307
27. Rainio M, Lindström O, Udd M, Haapamäki C, Nordin A, Kylänpää L. Endoscopic Therapy of Biliary Injury After

Cholecystectomy. Dig Dis Sci. 2018;63(2):474-480. https://doi.org/10.1007/s10620-017-4768-7
28. Angileri SA, Rodà GM, Savoldi AP, Meglio LD, Signorelli G, Ierardi AM, et al. Imaging findings and available percutaneous techniques for the treatment of bile leaks after hepatobiliary surgery. Ann Gastroenterol. 2020;33(6):675-679. https://doi.org/10.20524/aog.2020.0532
29. Haidar H, Manasa E, Yassin K, Suissa A, Kluger Y, Khamaysi I. Endoscopic treatment of post-cholecystectomy bile leaks: a tertiary center experience. Surg Endosc 2021;35(3):1088-1092. https://doi.org/10.1007/s00464-020-07472-0
30. Mavrogiannis C, Liatsos C, Papanikolaou IS, Karagiannis S, Galanis P, Romanos A. Biliary stenting alone versus biliary stenting plus sphincterotomy for the treatment of post-laparoscopic cholecystectomy biliary leaks: a prospective randomized study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18(4):405-409. https://doi.org/10.1097/00042737-200604000-00014
31. Chandra S, Murali AR, Masadeh M, Silverman WB, Johlin FC. Comparison of Biliary Stent versus Biliary Sphincterotomy Alone in the Treatment of Bile Leak. Dig Dis. 2020;38(1):32-37. https://doi.org/10.1159/000499872

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.923

Variables hemodinámicas cardíacas y desenlaces postrasplante hepático en un centro de referencia de trasplantes en Colombia a 2600 metros sobre el nivel del mar

Cardiac hemodynamic variables and post-liver transplant outcomes in a transplant referral center in Colombia at 2,600 meters above sea level

Carlos Mauricio Martínez-Montalvo,[1*] Laura Catalina Gutiérrez,[2] Daniel Valery Rojas,[3] Sandra Valentina Saummet,[4] Camila Sofía Galindo-Escucha,[4] Rafael Conde-Camacho,[5] Adriana Varón.[6]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Martínez-Montalvo CM, Gutiérrez LC, Rojas DV, Saummet SV, Galindo-Escucha CS, Conde-Camacho R, Varón A. Variables hemodinámicas cardíacas y desenlaces postrasplante hepático en un centro de referencia de trasplantes en Colombia a 2600 metros sobre el nivel del mar. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):390-401. https://doi.org/10.22516/25007440.923

[1] Médico Internista, Hospital Universitario Mayor Mederi, *Fellow* Gastroenterología, Universidad Nacional. Bogotá, Colombia.
[2] Médico Internista, Hospital Universitario Mayor Mederi. Bogotá, Colombia.
[3] Médico Internista, *Fellow* de gastroenterología, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.
[4] Médico General, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.
[5] Neumólogo, Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá, Colombia.
[6] Hepatóloga, LaCardio. Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:**
Carlos Mauricio Martínez-Montalvo.
carlitos220792@gmail.com

Fecha recibido: 10/06/2022
Fecha aceptado: 18/08/2022

Resumen

Introducción: la valoración hemodinámica mediante ecocardiografía Doppler tiene importancia en la identificación de alteraciones sistólicas/diastólicas como predictor de desenlaces en el postrasplante hepático desde alteraciones cardiovasculares hasta disfunción del injerto y mortalidad. **Métodos:** estudio de cohorte retrospectivo. Paciente con trasplante hepático en el hospital LaCardio, en Bogotá, Colombia entre enero de 2005 y julio de 2021. Análisis de variables sociodemográficas, comorbilidades, ecocardiografía y variables intraoperatorias con desenlaces primarios como disfunción temprana del injerto, lesión renal aguda (LRA) y mortalidad durante el seguimiento. Se realizó un árbol de clasificación y regresión (CART). **Resultados:** se analizaron a 397 pacientes, el 54,4% eran hombres, y el 71% tenía algún grado de disfunción diastólica, hipertrofia ventricular izquierda (30,9%) con presencia de disfunción del injerto en el 8% y LRA en el 21%, y una mortalidad del 15% durante el seguimiento del estudio. En el modelo CART para desenlaces de mortalidad y disfunción del injerto se relacionó con la presencia de índice de masa corporal (IMC) < 19 o la combinación de IMC entre 19 y < 24 con diálisis. **Conclusión:** las variables ecocardiográficas, la sarcopenia y la LRA o requerimiento de terapia de reemplazo renal se relacionan con desenlaces de mortalidad y disfunción del injerto.

Palabras clave

Trasplante de hígado, cirrosis hepática, disfunción ventricular.

Abstract

Introduction: Hemodynamic assessment by Doppler echocardiography is essential in identifying systolic/diastolic changes as a predictor of outcomes in post-liver transplantation, from cardiovascular changes to graft dysfunction and mortality. **Materials and methods:** Retrospective cohort study. Patient with a liver transplant at the LaCardio hospital in Bogotá, Colombia, between January 2005 and July 2021. Analysis of sociodemographic variables, comorbidities, echocardiography, and intraoperative variables with primary outcomes such as early graft dysfunction, acute kidney injury (AKI), and mortality during follow-up. A classification and regression tree (CART) was performed. **Results:** 397 patients were analyzed; 54.4% were men, 71% had some degree of diastolic dysfunction and left ventricular hypertrophy (30.9%) with graft dysfunction in 8% and AKI in 21%, and a mortality of 15% during the study follow-up. In the CART model, mortality and graft dysfunction outcomes were related to a body mass index (BMI) < 19 or a combination of BMI between 19 and < 24 with dialysis. **Conclusion:** Echocardiographic variables, sarcopenia, AKI, or the requirement for renal replacement therapy are related to mortality and graft dysfunction outcomes.

Keywords

Liver transplantation, liver cirrhosis, ventricular dysfunction.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático es una terapia que salva vidas en pacientes con enfermedad hepática en estadio final. Se han identificado múltiples factores de riesgo, y a pesar de los avances en terapia inmunosupresora y en técnicas quirúrgicas para mejorar los desenlaces en el postrasplante hepático, el rechazo al injerto ocurre entre el 23% y 64%[1, 2]. Es de suma importancia entender los factores predictivos relacionados con desenlaces adversos del injerto, es por eso que la identificación de condiciones cardiovasculares sin intervención previa al trasplante marca desenlaces de morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo con el injerto[3, 4]. El estrés hemodinámico postrasplante después de la reperfusión del injerto caracterizado por aumento de la precarga puede llevar a múltiples complicaciones cardiovasculares, por lo que dentro del protocolo de estudio pretrasplante se incluye el tamizaje de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, enfermedad coronaria y el análisis de ecocardiografía Doppler en la búsqueda de disfunción ventricular derecha o izquierda, hipertensión portopulmonar, síndrome hepatopulmonar y cardiomiopatía cirrótica[5, 6].

La cardiomiopatía cirrótica es una entidad sin criterios diagnósticos aún establecidos, pero la definición con mejor aceptación es la del Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium (2019), la cual se conforma de variables como las alteraciones sistólicas/diastólicas, apoyado en la valoración de la deformación longitudinal global (GLS) y alteraciones electrocardiográficas como es la prolongación del QT[7, 8]. Este síndrome, que usualmente no es reconocido en la fase inicial, sino en su descompensación, en los últimos años ha tomado importancia como predictor en su alteración de desenlaces como insuficiencia cardíaca, lesión renal e incluso pérdidas del injerto a corto y largo plazo[3, 9-11]. Se encuentran datos de complicaciones cardiovasculares y muertes por insuficiencia cardíaca hasta en el 70% en el postrasplante[12].

La discordancia en algunos datos y las limitaciones en la evaluación de parámetros de función sistólica/diastólica, datos incompletos en el grado de disfunción diastólica, sin una clara determinación de disfunción cardíaca en el estadio final de la cirrosis con base fisiológica de un estado hiperdinámico con alto gasto cardíaco, y adicionalmente la no adherencia a protocolos de evaluación ecocardiográficos muestran limitantes en la exposición de datos en la literatura[9, 11, 13].

Debido a la importancia de la valoración hemodinámica mediante ecocardiografía en su correlación con los desenlaces postrasplante como insuficiencia cardíaca, disfunción del injerto y mortalidad, de los cuales no se encuentran datos específicos en la literatura en nuestro medio, se expone la experiencia de un hospital colombiano referente en trasplante hepático.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio y recolección de datos

Estudio de cohorte retrospectiva. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas del grupo de trasplante hepático en el hospital La Cardio en Bogotá, Colombia, desde el 1 de enero de 2005 hasta el 31 julio de 2021.

Los datos demográficos, paraclínicos, antecedentes y condiciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico se tomaron de la historia clínica de cada paciente.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cirrosis y enfermedad estable llevados a trasplante hepático.

Criterios de exclusión

- Pacientes con insuficiencia hepática aguda sin cirrosis con requerimiento de trasplante.
- Pacientes con retrasplante, trasplante de más de un órgano, enfermedad cardíaca previa (isquémica o valvular).
- Tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 mL/min/1,73 (cálculo mediante Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]).

Dentro del protocolo institucional de valoración pretrasplante se tomaron datos de los ecocardiogramas Doppler tomados de los cuales se basan en el protocolo de evaluación ventricular diastólica de las guías de la American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging (ASE/EACVI)[14] y se analizaron a los pacientes a quienes se les realizó cateterismo cardíaco derecho.

Desenlaces

Nuestro desenlace primario fue la disfunción temprana del injerto definido como alteración del perfil hepático en los primeros 7 días postrasplante, de la siguiente manera: bilirrubina >10 mg/dL, índice internacional normalizado (INR) > 1,5, alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) > 2000 UI.

Otro desenlace primario fue la presencia de lesión renal aguda durante la hospitalización en el postrasplante y se basó en la definición de las guías de Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO).

La mortalidad se evaluó desde el trasplante hepático hasta la fecha de terminación del estudio, que fue el 31 de julio de 2021.

Se tomaron otros desenlaces como el requerimiento de terapia de reemplazo renal durante el postrasplante, complicaciones infecciosas, soporte transfusional y paro intraoperatorio.

Análisis estadístico

Las características sociodemográficas y clínicas se presentan en frecuencias y porcentajes para las variables categóricas; para el caso de las variables continuas, en promedio con desviación estándar (DE) cuando la distribución fue normal, o en mediana con rango intercuartílico (RIC) cuando no se cumplía este criterio. Para evaluar estas comparaciones se utilizó la prueba de chi cuadrado o prueba de Fisher según la frecuencia de observaciones en el caso de variables categóricas. Para comparar las variables continuas se utilizó la prueba de T student de muestras independientes. Un valor $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Instalamos un árbol de clasificación y regresión (CART) con todas las variables recopiladas con fines de comparación[15]. La selección de covariables incluidas para el modelo se basó en su relevancia biológica y clínica, de acuerdo con lo previamente reportado en la literatura y su estadística significancia en el análisis bivariado. El algoritmo CART cuantificó el peso de cada variable y construyó perfiles de riesgo. Esta metodología contrasta con los modelos de regresión clásicos en los que el algoritmo CART puede descubrir efectos modificadores e interacciones complejas entre variables. El análisis estadístico se realizó con el *software* R versión 3.6.3 y el modelo CART se realizó con el paquete RPART (Recursive Partition and Regression Trees).

RESULTADOS

Dentro de la fecha establecida, en el estudio se encontraron 550 pacientes con trasplante hepático, de los cuales 397 pacientes tenían datos completos y cumplían criterios de inclusión y exclusión.

Características generales

Del total de pacientes, la mediana de edad fue de 56 años al momento del trasplante hepático, el 54,4% fueron hombres. El 75% al momento del trasplante tenían una clase funcional I y dentro de los antecedentes más frecuentes fueron hipertensión arterial (15,8%), diabetes *mellitus* (24,1%) y tabaquismo (25,44%). Se calculó un índice de Charlson con promedio de 4,4 (DE ± 1,5).

Según la etiología de la cirrosis, la principal fue la alcohólica (17,8%), seguido de criptogénica (16%), virus de la hepatitis C (VHC) (15,3%) y hepatitis autoinmune (12,5%).

Al momento del trasplante hepático, las complicaciones por la patología generaron al menos un episodio ascítico o más (63%), encefalopatía (47%), sangrado varicoso (34,2%), hepatocarcinoma (22,1%) síndrome hepatopulmonar (15,6%) y peritonitis bacteriana espontánea (8,3%). En la estadificación de la patología, el 52,3% estaba en un Child-Pugh B y 26% en un Child-Pugh C, con un Model for End-Estage Liver Disease (MELD-Na) promedio de 16 (DE ± 6) (**Tabla 1**).

Variables hemodinámicas: ecocardiográficas y cateterismo cardíaco derecho

De los 397 pacientes analizados, todos tenían valoración mediante ecocardiografía Doppler 2D y se encontró una FEVI promedio de 62% (DE ± 6,4), el 71% con disfunción diastólica, pero solo 45 pacientes tenían disfunción diastólica tipo 1 y 7 pacientes disfunción diastólica tipo 2, hipertrofia ventricular izquierda (30,9%) y presencia de cortocircuito compatible con síndrome hepatopulmonar en el 19%. Solo se realizó cateterismo cardíaco derecho en 7 pacientes (**Tabla 1**).

Variables intraoperatorias y postrasplante

La fase anhepática fue de una mediana de 57 minutos (RIC: 47-69) y la fase isquémica, de 6,3 minutos (RIC: 5,7-8,2). Dentro de las complicaciones intraoperatorias, 10 pacientes presentaron paro cardiorrespiratorio y 61,6% requirieron soporte transfusional, y la estancia en la UCI fue de un promedio de 2 días. Solo 32 pacientes presentaron disfunción temprana del injerto (8%), 21% pacientes presentaron lesión renal aguda y 29 pacientes tuvieron requerimiento de terapia de reemplazo renal. El 29,2% presentaron complicaciones infecciosas y las principales fueron con foco abdominal (39,6%) y pulmonar (21,5%). Durante el período de estudio hubo una mortalidad del 15,1%.

Desenlaces primarios

Los desenlaces primarios se resumen en la **Tabla 2**.

Disfunción temprana del injerto

Dentro del análisis univariado con análisis Cox se encontró relación con el sexo femenino ($p = 0,010$), requerimiento de soporte transfusional ($p = 0,037$), lesión renal aguda ($p = 0,0097$) y requerimiento de terapia de reemplazo renal ($p = 0,0002$).

Tabla 1. Características de la población de estudio

Pacientes, n.	397
Edad, años (mediana, RIC)	56 (45-62)
Sexo (hombre: mujer), n	216:181
IMC, kg/m^2 (promedio, DE)	25,7 ± 4,2
Clase funcional, n (%)	
- Clase 1	298 (75)
- Clase 2	90 (22,6)
- Clase 3	8 (2)
- Clase 4	1 (0,2)
Etiología de la cirrosis, n (%)	
- Alcohólica	71 (17,8)
- Criptogénica	64 (16)
- VHC	61 (15,3)
- Hepatitis autoinmune	50 (12,5)
- NASH	42 (10,5)
- Cirrosis biliar primaria	39 (9,8)
- Cirrosis biliar secundaria	13 (3,2)
- VHB	13 (3,2)
- Otros	44 (11)
Antecedentes, n (%)	
- Hipertensión	63 (15,8)
- Diabetes *mellitus*	96 (24,1)
- EPOC	2 (0,5)
- Hipertensión pulmonar	3 (0,7)
- LES	4 (1)
- ERC	30 (7,5)
- Tabaquismo	101 (25,44)
Complicaciones de la cirrosis, n (%)	
- Ascitis	250 (63)
- Sangrado varicoso	136 (34,2)
- PBE	33 (8,3)
- Síndrome hepatopulmonar	62 (15,6)
- Encefalopatía	187 (47)
- Prurito	19 (4,7)
- Hepatocarcinoma	88 (22,1)
Puntaje Child-Pugh, n (%)	
- Clase A	86 (21,6)
- Clase B	208 (52,3)
- Clase C	103 (26)
- MELD-NA (promedio, DE)	16 ± 6
Índice de Charlson (promedio, DE)	4,4 ± 1,5
Variables ecocardiográficas	
- FEVI (promedio, DE)	62 ± 6,4
- TAPSE, n (promedio, DE)	22 (25 ± 4,3)
- DD, n (%)	71 (17,8)
- DD grado 1, n (%)	45 (11,33)
- DD grado 2, n (%)	7 (1,7)
- PSAP anormal, n (%)	88 (22,2)
- PAD aumentada, n (%)	4 (1)
- HVI, n (%)	130 (30,9)
- HVD, n (%)	4 (1)
- Dilatación de ventrículo derecho, n (%)	12 (3)
- Presencia de cortocircuito, n (%)	79 (19)
Variables de cateterismo derecho (promedio, DE)	n: 7
- PMAP	27,2 ± 9,5
- RVP	3,2 ± 3
- Presión cuña	15,83 ± 5,3
- Índice cardíaco	4,3 ± 2,4
- Presión de la aurícula derecha	15,83 ± 5
Variables intraoperatorias	
- Fase anhepática (mediana, RIC)	57 (47-69)
- Fase isquémica (mediana, RIC)	6,3 (5,7-8,2)
- Paro cardíaco intraoperatorio, n (%)	10(2,5)
- Días en UCI, mediana (RIC)	2 (2-4)
- Requerimiento de trasfusión, n (%)	244 (61,6)
Desenlaces, n (%)	
Disfunción del injerto, n (%)	32 (8)
LRA, n (%)	84 (21)
- LRA KDIGO 1 (%)	37,9
- LRA KDIGO 2 (%)	32,1
- LRA KDIGO 3 (%)	29,88
Requerimiento de diálisis, n (%)	29 (7,3)
Infección, n (%)	116 (29,2)
- Abdominal	49 (39,6)
- Pulmonar	25 (21,5)
- Urinaria	21 (18,1)
Bacteriemia	6 (5,1)
Sitio operatorio	5 (4,3)
Otros	10 (8,6)
Muerte, n (%)	60 (15,1)

DD: disfunción diastólica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVD: hipertrofia ventricular derecha; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMC: índice de masa corporal; LES: lupus eritematoso sistémico; LRA: lesión renal aguda; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; PAD: presión arterial diastólica; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; PMAP: presión media de la arteria pulmonar; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; UCI: unidad de cuidados intensivos. Fuente: elaborada por los autores.

Tabla 2. Análisis univariado Cox de desenlaces primarios

Variables	Disfunción del injerto			Lesión renal			Muerte		
	No DH	DH	p	No	Sí	p	No	Sí	p
Edad (mediana, RIC)	56 (45-62)	52,5 (38,7-58,2)	0,03405083	55 (44-61)	58 (48,7-63)	0,0626625	56 (45-62)	58 (49-63)	0,19050336
Mujer, n (%)	158 (87,8)	22 (21,1)	0,01052545	151 (83,4)	30(16,5)	0,05438623	149 (82,3)	32 (17,6)	0,24357336
Hombre, n (%)	206 (95,3)	10 (4,6)		162 (75)	54 (25)		188 (87)	28 (12,9)	
IMC (promedio, DE)	25,8 ± 4,1	24,6 ± 4,9	0,11739833	25,5 ± 4	26.7 ± 4,6	0,04914905	26 ± 4,25	24,4 ± 3,9	0,01242746
CF I	276 (92,6)	22 (7,3)	0,55109023	234 (78,5)	64 (21,4)	0,24305443	251 (84,2)	47 (15,7)	0,09592338
CF II	80 (88,8)	10 (11,1)		72 (80)	18 (20)		79 (87,7)	11 (12,2)	
CF III	8 (100)	0		7 (87,5)	1 (12,5)		7 (87,5)	1 (12,5)	
CF IV	1 (100)	0		0	1		0	1	
Índice de Charlson (promedio, DE)	4,47 ± 1,55	4,06 ± 1,1	0,16534394	4,32 ± 1,5	4,7 ± 1,5	0,0372914	4,3 ± 1,5	4,7 ± 1,6	0,15445272
Etiología de la cirrosis, n (%)									
Alcohol	69 (97,1)	2 (2,8)	0,13026919	55 (77,4)	16 (22,5)	0,9251709	63 (88,7)	8 (11,2)	0,67038578
Criptogénica	60 (93,7)	4 (6,2)		53 (82,8)	11 (17,1)		56 (87,5)	8 (12,5)	
VHC	57 (93,4)	4 (6,5)		44 (72,1)	17 (27,8)		47 (77)	14 (22,9)	
Hepatitis autoinmune	47 (94)	3 (6)		40 (80)	10 (20)		43 (86)	7 (14)	
NASH	39 (92,8)	3 (7,1)		31 (73,8)	11 (26,1)		37 (88)	5 (12)	
CBP	33 (84,6)	6 (15,3)		33 (84,6)	6 (15,3)		31 (79,4)	8 (20,5)	
CBS	11 (84,6)	2 (15,3)		11 (84,6)	2 (15,3)		9 (69,2)	4 (30,7)	
VHB	12 (92,3)	1 (7,6)		10 (76,9)	3 (23)		12 (92,3)	1 (7,6)	
Antecedentes, n (%)									
Hipertensión	60 (95,2)	3 (4,7)	0,42588466	48 (76,1)	15 (23,8)	0,69396299	56 (88,8)	7 (11,1)	0,43822945
Diabetes *mellitus*	91 (94,7)	5 (5,2)	0,33522914	72 (75)	24 (25)	0,360296	82 (85,4)	14 (14,5)	0,99769806
EPOC	2 (100)	0	1	1	1	0,89392224	2	0	1
HTP	3 (100)	0	1	3	0	0,8483549	3	0	1
LES	4 (100)	0	1	2	2	0,4212489	3	1	1
ERC	14 (100)	0	1	10 (71,4)	4 (28,5)	0,72013665	12 (85,7)	2 (14,2)	1
Tabaquismo	97 (96)	4 (3,9)	0,12324534	78 (77,2)	23 (22,7)	0,74992213	88 (87,1)	13 (12,8)	0,57024989
Complicaciones de la cirrosis, n (%)									
Ascitis	233 (93,2)	17 (6,8)	0,3114414	194 (77,6)	56 (22,4)	0,507671	215 (86)	35 (14)	0,50759422
Sangrado varicoso	124 (91,1)	12 (8,8)	0,83450994	110 (80,8)	26 (19,2)	0,55567329	120 (88,2)	16 (11,7)	0,23129388
PBE	31 (93,9)	2 (6)	0,91493425	25 (75,7)	8 (24,2)	0,81777885	30 (90,9)	3 (9)	0,45028031
Síndrome hepatopulmonar	58 (93,5)	4 (6,4)	0,80053717	54 (87)	8 (12,9)	0,11797885	56 (90,3)	6 (9,6)	0,26790479

Tabla 2. Análisis univariado Cox de desenlaces primarios (*continuación*)

Variables	Disfunción del injerto			Lesión renal			Muerte		
	No DH	DH	p	No	Sí	p	No	Sí	p
Complicaciones de la cirrosis, n (%)									
Encefalopatía	169 (90,3)	18 (9,6)	0,3700466	139 (74,3)	48 (25,3)	0,05082367	160 (85,5)	27 (14,4)	0,83062933
Prurito	16 (84,2)	3 (15)	0,40289368	19	0	1	16 (84,2)	3 (15,7)	1
Hepatocarcinoma	84 (95,4)	4 (4,5)	0,24972757	67 (76,1)	21 (23,8)	0,57802013	68 (77,2)	20 (22,7)	0,03647202
Puntaje Child-Pugh, n (%)									
Child A	79 (91,8)	7 (8,1)	0,48422153	65 (75,5)	21 (24,4)	0,66648793	71 (82,5)	15 (17,4)	0,64598336
Child B	194 (93,2)	14 (6,7)		167 (80,2)	41 (19,7)		176 (84,6)	32 (15,3)	
Child C	92 (89,3)	11 (10,6)		81 (78,6)	22 (21,3)		90 (87,3)	13 (12,6)	
MELD-NA (promedio, DE)	15,9 ± 6,8	17,4± 7,7	0,28508139	15,8 ± 6,4	16,6 ± 8,5	0,89719791	16 ± 7	15.9 ± 8,2	0,50753706
Variables ecocardiográficas									
FEVI (promedio, DE)	62,39 ± 6,5	61,2 ± 5,4	0,92794776	61,7 ± 6,5	64,4 ± 5,8	0,00059796	62 ± 6,3	64,1 ± 6,9	0,03786134
TAPSE, n (promedio, DE)	25,5 (4,4)	25,3	0,93718292				25,3	30,1	0,18031438
Disfunción diastólica, n (%)	65 (91,4)	6 (8,4)	1	49 (69)	22 (30,9)	0,03780355	57 (80,2)	14 (19,7)	0,3112245
PSAP	80 (90,9)	8 (9)	0,86944739	68 (77,2)	20 (22,7)	0,81631308	68 (77,2)	20 (22,7)	0,03881794
PAD aumentada, n (%)	3 (75)	1 (25)	0,74304706	4	0	0,67000042	3	1	1
HVI, n (%)	110 (89,4)	13 (10,5)	0,30260062	83 (67,4)	40 (32,5)	0,00034267	98 (79,6)	25 (20,3)	0,07329209
HVD, n (%)	4 (100)	0	1	3	1	1	3	1	1
Dilatación VD, n (%)	12 (100)	0	0,60608871	10 (83,3)	2 (16,6)	0,97293598	12	0	0,2751521
Presencia de cortocircuito, n (%)	71 (89,8)	8 (10,1)	0,60107922	60 (75,9)	19 (24,05)	0,58281122	66 (83,5)	13 (16,4)	0,84406117
Variables intraoperatorias									
Fase anhepática (mediana, RIC)	57 (47-68)	60 (50-77)	0,16471272	56 (46-66)	60 (51 -75)	0,01654853	57 (47-68)	56 (50-73)	0,60601576
Fase isquémica (mediana, RIC)	6,3 (5,1-8,1)	6,4 (5,3-9)	0,54891242	6,3 (5,2-8,3)	6,1 (5-7,5)	0,3038509	6,2 (5-8)	6,9 (5,4-9)	0,05746276
Requerimiento de trasfusión, n (%)	219 (89,7)	25 (10,2)	0,03781268	189 (77)	55 (26)	0,48819885	205 (84)	39 (15,9)	0,53335917
LRA, n (%)	71 (84,5)	13 (15,4)	0,00970643		12 (41,3)		56 (66,6)	28 (33,3)	3,79E-07
Requerimiento de diálisis, n (%)	21 (72,4)	8 (27,5)	0,00027098		17 (58,6)		7,9935E-11		
Infección, n (%)	104 (89,6)	12 (10,3)	0,38345075	78 (67,2)	38 (32,7)	0,00046397	87 (75)	29 (25)	0,00072601

CBP: colangitis biliar primaria; CBS: colangitis biliar secundaria; CF: clase funcional; DH: disfuncion del injerto; HTP: hipertensión pulmonar; VHB: virus de la hepatitis B. Fuente: elaborada por los autores.

Lesión renal aguda

Se relacionó con el sexo masculino (p = 0,054), IMC (p = 0,049), índice de Charlson (p = 0,0372), episodios de encefalopatía antes del trasplante (p = 0,0508), FEVI (p = 0,00059), disfunción diastólica (p = 0,037), HVI (p = 0,00034), fase anhepática (p = 0,016) e infección (p = 0,0004).

Mortalidad

Se relacionó con hepatocarcinoma (p = 0,036), lesión renal aguda (p < 0,005), terapia de reemplazo renal (p < 0,005) e infección (p < 0,005).

Modelo predictivo CART

Este método construyó un modelo predictivo con las variables de mortalidad durante el estudio, disfunción del injerto y lesión renal aguda. En el modelo de mortalidad durante el período de estudio se encontró una mortalidad del 15%, en el que los pacientes con IMC < 19 tenían 56% de probabilidad de fallecer; mientras que con un IMC > 19 (98% de pacientes con desenlace fatal) los pacientes que no requieren diálisis tienen 95% de posibilidades de sobrevivir; sin embargo, los pacientes con un IMC >19 y < 24 y requerimiento de diálisis tienen 55% de probabilidades de fallecer (**Figura 1**).

En disfunción del injerto, fueron 8% del total de pacientes; los pacientes con IMC < 19 tenían 56% de probabilidades de disfunción del injerto y los que tenían IMC > 19 y < 24 con requerimiento de diálisis tenían 55% de probabilidades de muerte (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

A nivel mundial, en 2017 aproximadamente 1,5 millones de personas tenían cirrosis hepática, y las principales etiologías eran NASH (60%), VHB (29%), VHC (9%) y cirrosis

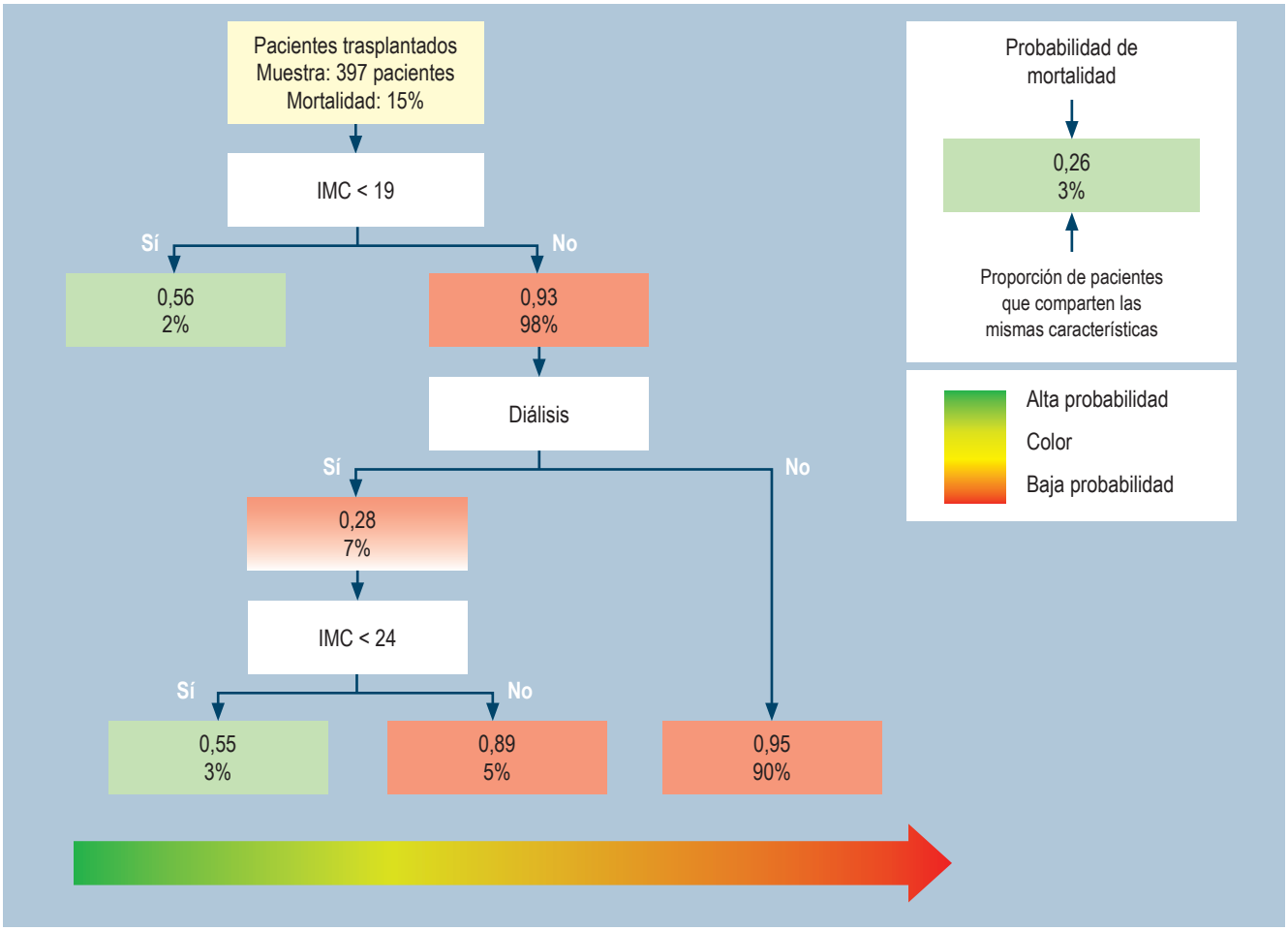


Figura 1. Distribución de pacientes trasplantados con mortalidad durante el estudio, con clasificación por grupos de riesgo en el árbol de regresión (CART). Este método construye un modelo predictivo de 3 perfiles de riesgo con IMC < 19 y < 24, con o sin requerimiento de diálisis. Fuente: elaborada por los autores.

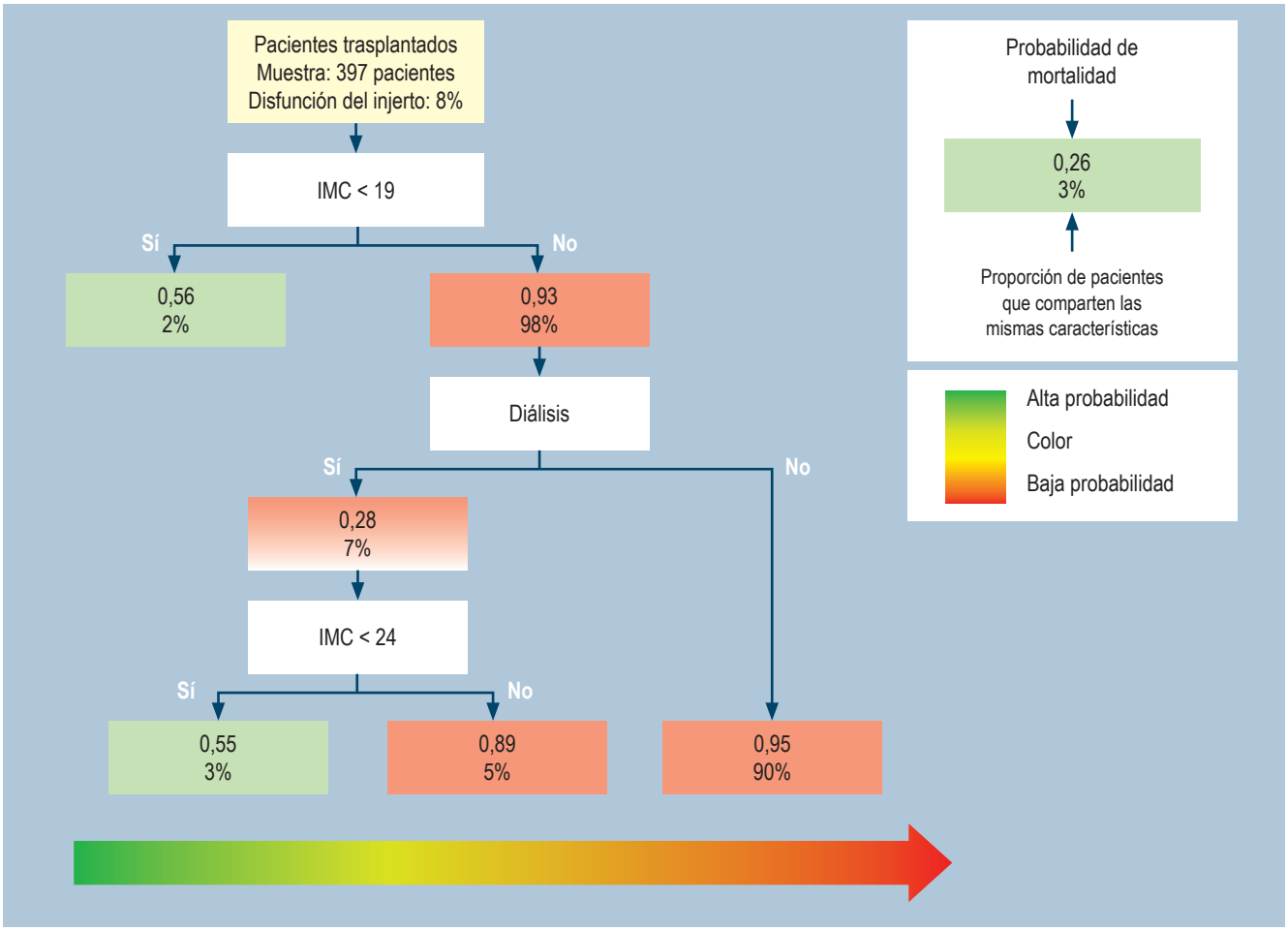


Figura 2. Distribución de pacientes trasplantados con disfunción del injerto, con clasificación por grupos de riesgo en el árbol de regresión (CART). Este método construye un modelo predictivo de 3 perfiles de riesgo con IMC < 19 y < 24, con o sin requerimiento de diálisis. Fuente: elaborada por los autores.

alcohólica (2%), produjo 1,2 millones de muertes a nivel mundial y fue el 3,5% de todas las causas de muerte[16]. En datos de estudios locales cobra importancia como etiología alcohólica de la cirrosis alcohólica, como se logra ver en nuestro estudio[17]. Son múltiples los factores de riesgo en el estudio pretrasplante, que incluso su mala selección se relaciona con un carga en costos para el sistema de salud[18]. La detección pretrasplante de disfunción cardíaca es un predictor de eventos adversos después del trasplante hepático, con base en análisis de anormalidades sistólicas o diastólicas[9, 11, 19]. La presencia de disfunción cardíaca conlleva a mortalidad temprana por causa cardiovascular (40%), seguida por otras causas de mortalidad como infecciones (27,2%) y rechazo del injerto (12%)[20]. Incluso hay datos de estudios que han mostrado al trasplante hepático como tratamiento para alteraciones cardiovasculares, como lo muestra un estudio en el cual se observa la disminución de la dilatación biventricular y la mejoría de la deformación global en el postrasplante[21].

Con respecto a los hallazgos en nuestro estudio, no se encontró una relación de la FEVI con la mortalidad durante el seguimiento, los datos son similares a los de la literatura, en la que no se encontró una relación con los desenlaces de mortalidad ni de insuficiencia cardíaca postrasplante[9]. Sin embargo, en otro estudio la presencia de una FEVI baja tiene relación con mortalidad[22]; incluso en el contexto del estado hiperdinámico se correlaciona con FEVI altas, cuyas variaciones mínimas se relacionan con desenlaces cardiovasculares[10, 22]. Por lo anterior, en la evaluación de un paciente con un estado hiperdinámico asociado a disminución de resistencias vasculares periféricas cobra importancia no solo la evaluación del componente sistólico para el diagnóstico de cardiomiopatía cirrótica, sino también una integración de variables como las estipuladas

en la última clasificación del CCC, con hallazgos de FEVI < 50% y disminución de la GLS > 18%, con la valoración cuidadosa del componente diastólico teniendo en cuenta las múltiples variables que pueden afectar la precarga, con base en anormalidades electromecánicas como la prolongación del QT[8].

Es debido a la complejidad de la valoración de disfunción cardíaca, que no hay una evaluación protocolizada en esta condición específica mediante ecocardiografía, sin el uso de las últimas recomendaciones para el diagnóstico de cardiomiopatía cirrótica, tal como lo vemos en nuestro estudio, en el que no hay detalle de la evaluación diastólica sin presencia de la medición de la GLS y las consideraciones de la medición del componente electromecánico. En la literatura la afectación sistólica es baja, como se muestra en nuestro estudio, donde en el 100% de los pacientes no se encuentran criterios para alteraciones sistólicas[22]. Incluso algunos estudios muestran una incidencia de tan solo 2% de afectación sistólica[13].

Aunque en la última clasificación de cardiomiopatía cirrótica de la CCC tiene de corte una FEVI < 55%, hay que tener en cuenta que los datos de FEVI < 60% en pacientes sometidos a inmunosupresión deben tener un seguimiento más estrecho por ser un predictor de mortalidad y de desenlaces cardiovasculares[23].

Dentro de los hallazgos de nuestro estudio se encontró que el 17,8% presentaron disfunción diastólica, datos no concordantes con la literatura, ya que muestra una prevalencia variada, posiblemente secundaria a la no estandarización de variables ecocardiográficas. En los reportes en la literatura se ha encontrado que hasta el 66% de los pacientes con enfermedad hepática terminal tienen disfunción diastólica, según la clasificación de la ASE, de tipo 1 (53%) y tipo 2 (47%), y no se encontró a ningún paciente de tipo 3[22], tal como se encontró en nuestro estudio (sin hallazgos de pacientes de tipo 3). Otro estudio muestra una prevalencia similar al nuestro con datos de disfunción diastólica del 19%, con disfunción leve (48%), moderada (30%) y grave (22%), y se relacionaron los hallazgos de disfunción diastólica pretrasplante con riesgo de rechazo al injerto, falla del injerto y mortalidad[3]. Sin embargo, en nuestro estudio el hallazgo de disfunción diastólica se relacionó con el desarrollo de lesión renal aguda ($p = 0{,}0378$).

Las variables ecocardiográficas adicionales, como el volumen indexado de aurícula izquierda (LAVI) > 40 mL/m^2, se relacionaron con riesgo de mortalidad en 1 año postrasplante[9]. La tasa de regurgitación tricúspidea moderada a grave se relaciona con mortalidad, ya que los hallazgos leves son normales en el estado hiperdinámico del paciente[24]; estos datos no se midieron en nuestro estudio debido a que se encontraron normales. Otros hallazgos son la HVI, que ocurre en 12% a 30% de los pacientes con cirrosis, un indicativo de posible disfunción diastólica en el contexto de remodelación ventricular izquierda en un estado hiperdinámico del paciente; en nuestro estudio se encontró en el 30,9% de los pacientes, sin relación con desenlaces de mortalidad ni disfunción del injerto. Estos datos son diferentes a los de la literatura, en la que la HVI se relacionó con mortalidad a los 9 meses postrasplante, fue más frecuente en ancianos y pacientes con antecedentes de hipertensión arterial[25]. Incluso su presencia pretrasplante se ha observado como predictor de deterioro ecocardiográfico postrasplante[26]. Sin embargo, la relación de HVI y disfunción diastólica se relacionó con la presencia de lesión renal aguda, tal como lo muestran estudios relacionados con un bajo índice cardíaco en los cambios de vasodilatación arterial grave[22, 27, 28]; algunos datos incluso muestran una correlación entre una FEVI alta con el deterioro de la función renal posiblemente secundario a este estado hiperdinámico[29]. Adicionalmente, progresar al requerimiento de terapia de reemplazo renal se relacionó en nuestro estudio con la disfunción del injerto y la mortalidad, datos similares a los encontrados en la literatura, en la que se observó su relación con la mortalidad, con un *odds ratio* (OR) de 14,18 (intervalo de confianza [IC] 1,65-121,89; $p < 0{,}05$)[11].

Dentro de nuestro estudio, la PSAP aumentada se observa en el 22% de los pacientes, la cual se relacionó con la mortalidad con una $p = 0{,}038$; este hallazgo se puede relacionar con el aumento de la presión diastólica de ventrículo izquierdo y, por consiguiente, ser marcador de disfunción diastólica. En un estudio se relacionó con riesgo de eventos cardíacos (*Hazard ratio* [HR]: 1,79 [1,48-2,17]; $p < 0{,}001$)[29] e incluso se ha relacionado de manera directa en algunos estudios con la presión de la arteria pulmonar con cateterismo, lo que permite un tamizaje adecuado con un ecocardiograma hecho de manera detallada[30].

El requerimiento transfusional en el postrasplante tuvo una relación con disfunción del injerto, y en el árbol de regresión se relacionó con lesión renal aguda en estadios iniciales y progresión a diálisis. En estudios previos ya se han relacionado estos hallazgos con desenlaces adversos postrasplante[31]. Otra variable relacionadas con mortalidad y lesión renal aguda fue la presencia de infección en el postrasplante, dato que se relaciona con los de la literatura debido al estado de inmunosupresión por la patología y el nivel de activación inmunológica al estímulo infeccioso en un paciente con un estado inflamatorio crónico y con desregulación hemodinámica, lo cual lleva a tasas de mortalidad cercanas al 50%[32].

Dentro del análisis de regresión en árbol (CART), los datos importantes relacionados con mortalidad y disfunción del injerto son IMC bajos, con corte en nuestro estudio < 19, incluso relacionado o no con terapia de reemplazo renal, datos indicativos indirectos de sarcopenia, ya que se muestra que el 30%-70% de los cirróticos padecen

esta condición debido al grado de inflamación del paciente, traslocación bacteriana crónica, resistencia a la insulina, hiperamonemia y disminución de testosterona; datos anteriores condicionan una mayor mortalidad (19 ± 6 meses con sarcopenia frente a 34 ± 11 meses sin sarcopenia; $p = 0{,}005$)[33, 34]. Incluso, datos ya relacionados con desenlaces postrasplante de los índices de músculo esquelético medido por tomografía se relacionaron con una menor supervivencia postrasplante[35].

CONCLUSIONES

Las consideraciones de variables pretrasplante, desde ayudas a nivel del ecocardiograma, condiciones previas asociadas como sarcopenia e incluso consideraciones durante el trasplante hepático y el requerimiento o no de terapia de reemplazo renal, relacionados con la presentación de lesión renal aguda, son puntos de intervención y seguimiento para disminuir complicaciones a largo plazo e incluso impactar en la mortalidad de estos pacientes.

LIMITACIONES

Los datos son de un estudio retrospectivo de un solo hospital. La valoración ecocardiográfica muestra muchos datos incompletos con respecto al detalle del componente diastólico, sin presencia de medición de GLS, regurgitación tricúspidea, entre otros; además de la protocolización según la ASE, sin tomarse en cuenta el detalle de la última evidencia según la clasificación de la CCC. Al ser una cohorte retrospectiva hasta la fecha, hay ausencia de seguimiento a largo plazo de los pacientes.

No se incluyó la causa de muerte postrasplante, ni la medicación postrasplante ni el tipo de inmunosupresión como variables que posiblemente se relacionen con lesión renal aguda. Sin embargo, en nuestra institución la inmunosupresión es seguida en su mayoría con niveles séricos y es guiada por un grupo experto.

Agradecimientos

A la Fundación Cardioinfantil y a la Universidad del Rosario.

Consideraciones éticas

El estudio fue aproado por el comité de ética institucional de la Fundación Cardioinfantil-La Cardio, con acta número 06-2021.

Conflictos de interés

No hay conflictos de interés de los autores.

Fuentes de financiación

El estudio no fue financiado.

Contribuciones de los autores

Todos los autores realizaron la concepción del trabajo, la adquisición, el análisis, la interpretación de los datos, la redacción del trabajo o la revisión crítica del contenido intelectual importante y la aprobación final de la versión que se publicará.

REFERENCIAS

1. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: Incidence, risk factors, and impact on outcome. Hepatology. 1998;28(3):638-45. https://doi.org/10.1002/hep.510280306
2. Rdmji A, Yosbidu EM, Buin VG, Knetemun NM, Erb SR, Purtovi N, et al. The Western Canada Experience. Liver Transpl. 2002;8(10):945-51. https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34969
3. Mittal C, Qureshi W, Singla S, Ahmad U, Huang MA. Pretransplant left ventricular diastolic dysfunction is associated with post transplant acute graft rejection and graft failure. Dig Dis Sci. 2014;59(3):674-80. https://doi.org/10.1007/s10620-013-2955-8
4. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. Liver Transplant. 2004;10(12):1441-53. https://doi.org/10.1002/lt.20298
5. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, Dewolf AM, Shah SJ, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. J Am Coll Cardiol. 2011;58(3):223-31. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.026
6. Aghaulor B, VanWagner LB. Cardiac and Pulmonary Vascular Risk Stratification in Liver Transplantation. Clin Liver Dis. 2021;25(1):157-77. https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.08.008
7. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2006;44(5):994-1002. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.034
8. Liu H, Lee SS. Diagnostic Criteria of Cirrhotic Cardiomyopathy: Out With the Old, in With the New?

Hepatology. 2021;74(6):3523-3525. https://doi.org/10.1002/hep.32021
9. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, et al. Diastolic Dysfunction in Patients With End-Stage Liver Disease is Associated With Development of Heart Failure Early After Liver Transplantation. 2012;94(6):646-51. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31825f0f97
10. Moon YJ, Kim JW, Bang YS, Lim YS, Ki Y, Sang BH. Prediction of all-cause mortality after liver transplantation using left ventricular systolic and diastolic function assessment. PLoS One. 2019;14(1):e0209100. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209100
11. Josefsson A, Fu M, Allayhari P, Björnsson E, Castedal M, Olausson M, et al. Impact of peri-transplant heart failure & left-ventricular diastolic dysfunction on outcomes following liver transplantation. Liver Int. 2012;32(8):1262-9. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02818.x
12. Rayes N, Bechstein WO, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. Changing patterns of causes of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. Transplant Proc. 1995;27(1):1237-8.
13. Raevens S, De Pauw M, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, Troisi RI, et al. Prevalence and outcome of diastolic dysfunction in liver transplantation recipients. Acta Cardiol. 2014;69(3):273-80. https://doi.org/10.1080/AC.69.3.3027830
14. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011
15. Therneau T, Atkinson B, Ripley B. Rpart: Recursive Partitioning. R Package Version 4.1-3. 2013. Disponible en: http://CRAN.R-project.org/package=rpart
16. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(12):2650-2666. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.060
17. Escorcia Charris EJ, Marrugo Balceiro WR. Caracterización epidemiológica y clínica de la cirrosis hepática en un centro regional del caribe colombiano: clínica general del norte. Enero 2012 a marzo 2017. Biociencias. 2018;13(1):17-30. https://doi.org/10.18041/2390-0512/bioc.1.2242
18. Axelrod DA, Schnitzler M, Salvalaggio PR, Swindle J, Abecassis MM. The economic impact of the utilization of liver allografts with high donor risk index. Am J Transplant. 2007;7(4):990-7. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01724.x
19. Qureshi W, Mittal C, Ahmad U, Alirhayim Z, Hassan S, Qureshi S, et al. Clinical predictors of post-liver transplant new-onset heart failure. Liver Transplant. 2013;19(7):701-10. https://doi.org/10.1002/lt.23654
20. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, et al. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 2014;20(11):1306-16. https://doi.org/10.1002/lt.23950
21. Chen Y, Chan AC, Chan S, Chok S, Sharr W, Fung J, et al. Original article A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. J Cardiol. 2016;67(2):140-6. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.08.001
22. Ruíz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. Hepatology. 2013;58(5):1732-41. https://doi.org/10.1002/hep.26509
23. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 2008;14(11):1648-54. https://doi.org/10.1002/lt.21588
24. Leithead JA, Kandiah K, Steed H, Gunson BK, Steeds RP, Ferguson JW. Tricuspid regurgitation on echocardiography may not be a predictor of patient survival after liver transplantation. Am J Transplant. 2014;14(9):2192-3. https://doi.org/10.1111/ajt.12821
25. Batra S, Machicao VI, Bynon JS, Mehta S, Tanikella R, Krowka MJ, et al. The impact of left ventricular hypertrophy on survival in candidates for liver transplantation. Liver Transpl. 2014;20(6):705-12. https://doi.org/10.1002/lt.23875
26. Sonny A, Ibrahim A, Schuster A, Jaber WA, Cywinski JB. Impact and persistence of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation. Clin Transplant. 2016;30(9):986-93. https://doi.org/10.1111/ctr.12778
27. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. Gut. 2010;59(1):105-10. https://doi.org/10.1136/gut.2009.180570
28. Chaney A. A Review for the Practicing Clinician: Hepatorenal Syndrome, a Form of Acute Kidney Injury, in Patients with Cirrhosis. Clin Exp Gastroenterol. 2021;14:385-96. https://doi.org/10.2147/CEG.S323778
29. Bushyhead D, Kirkpatrick JN, Goldberg D. Pretransplant echocardiographic parameters as markers of posttransplant outcomes in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2016;(3):316-23. https://doi.org/10.1002/lt.24375
30. Habash F, Gurram P, Almomani A, Duarte A, Hakeem A, Vallurupalli S, et al. Correlation between echocardiographic pulmonary artery pressure estimates and right heart catheterization measurement in liver transplant candidates.

J Cardiovasc Imaging. 2018;26(2):75-84. https://doi.org/10.4250/jcvi.2018.26.e2
31. Hsieh CE, Hsu YL, Lin KH, Lin PY, Hung YJ, Lai YC, et al. Association between surgical volumes and hospital mortality in patients: a living donor liver transplantation single center experience. BMC Gastroenterol. 2021;21(1):228. https://doi.org/10.1186/s12876-021-01732-6
32. Bajaj JS, Kamath PS, Reddy KR. The Evolving Challenge of Infections in Cirrhosis. N Engl J Med. 2021;384(24):2317-30. https://doi.org/10.1056/NEJMra2021808
33. Dhaliwal A, Armstrong MJ. Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview. Clin Med (Lond). 2020;20(5):489-492. https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0089
34. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(2):166-73, 173.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.028
35. Lee J, Jeong WK, Kim JH, Kim JM, Kim TY, Choi GS, et al. Serial Observations of Muscle and Fat Mass as Prognostic Factors for Deceased Donor Liver Transplantation. Korean J Radiol. 2021;22(2):189-97. https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0750

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.938

Utilidad de la coloración de Giemsa para diagnosticar *Helicobacter pylori* en pacientes con lesiones preneoplásicas

The usefulness of Giemsa staining to diagnose *Helicobacter pylori* in patients with preneoplastic lesions

Santiago García-Carmona,[1] Juan Carlos Arango-Viana,[2] Enoc Ahumada-Rodríguez,[3] Jessenia Agudelo-Mesa,[4] Tania Pérez-Cala,[5] Alonso Martínez,[5] Sigifredo Ospina-Ospina,[6] Beatriz Eugenia Salazar.[5*]

ACCESO ABIERTO

Citación:
García-Carmona S, Arango-Viana JC, Ahumada-Rodríguez E, Agudelo-Mesa J, Pérez-Cala T, Martínez A, Ospina-Ospina S, Salazar BE. Utilidad de la coloración de Giemsa para diagnosticar *Helicobacter pylori* en pacientes con lesiones preneoplásicas. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):402-409. https://doi.org/10.22516/25007440.938

[1] Residente de Patología, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
[2] Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Grupo de investigación de Biología y Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
[3] Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
[4] Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
[5] Grupo Bacterias & Cáncer, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
[6] Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

***Correspondencia:** Beatriz Eugenia Salazar.
beatriz.salazar@udea.edu.co

Fecha recibido: 12/07/2022
Fecha aceptado: 26/09/2022

Resumen

Introducción: *Helicobacter pylori* es una bacteria asociada con enfermedades gastroduodenales inflamatorias y neoplásicas. La histopatología es uno de los métodos diagnósticos empleados para su detección, la cual tiene sensibilidad del 90% al 95% cuando hay alta densidad de *H. pylori*; sin embargo, la bacteria puede pasar desapercibida en infecciones de baja densidad porque la coloración de rutina de hematoxilina y eosina (H&E) no es una tinción específica para su detección y presenta variabilidad interobservador. El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad de la tinción complementaria de Giemsa para el diagnóstico de *H. pylori* en lesiones preneoplásicas en las que la bacteria se encuentra en baja densidad. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo que incluyó a 65 pacientes con diagnóstico de lesiones preneoplásicas. Las biopsias gástricas se tiñeron con H&E y Giemsa, y fueron evaluadas por dos patólogos. **Resultados:** la coloración de Giemsa diagnosticó 20,3% de casos más de infección por *H. pylori* que la H&E, la mayoría de ellos con baja densidad de la bacteria. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de *H. pylori* de acuerdo con el tipo de muestra. **Conclusión:** este estudio encontró que la tinción de Giemsa mejora el diagnóstico histopatológico de *H. pylori* en pacientes con lesiones preneoplásicas.

Palabras clave

Técnicas histológicas, *Helicobacter pylori*, diagnóstico, lesiones preneoplásicas, enfermedades gastrointestinales.

Abstract

Introduction: *Helicobacter pylori* is a bacterium associated with inflammatory and neoplastic gastroduodenal diseases. Histopathology is one of the diagnostic methods used for its detection, which has a sensitivity of 90% to 95% when there is a high density of *H. pylori*; however, the bacterium may be missed in low-density infections because routine hematoxylin and eosin (H&E) staining is not specific for its detection and has interobserver variability. This study aimed to determine the usefulness of complementary Giemsa staining for diagnosing *H. pylori* in preneoplastic lesions where the bacterium was found in low density. **Materials and methods:** A retrospective/prospective descriptive study was carried out that included 65 patients diagnosed with preneoplastic lesions. Gastric biopsies were stained with H&E and Giemsa and evaluated by two pathologists. **Results:** Giemsa staining analyzed 20.3% more cases of *H. pylori* than H&E, most with a low density of the bacteria. There were no statistically significant differences in the diagnosis of *H. pylori* according to the sample type. **Conclusion**: This study found that Giemsa staining improves the histopathological diagnosis of *H. pylori* in patients with preneoplastic lesions.

Keywords

Histological techniques, *Helicobacter pylori*, diagnosis, preneoplastic lesions, gastrointestinal diseases.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es un bacilo gramnegativo helicoidal que tiene una prevalencia mundial mayor del 50% en países de medianos a bajos ingresos y menor del 50% en países de altos ingresos[1]. En Colombia, la frecuencia es variable según diferentes estudios (41,7%-99,1%)[2-4]. *H. pylori* se asocia con enfermedades gastroduodenales inflamatorias y neoplásicas y fue reconocido como carcinógeno gástrico definitivo desde 1994, de acuerdo con la IARC (International Agency for Research on Cancer)[5]. En 2020 en Colombia el cáncer gástrico (CG) ocupó el segundo lugar de incidencia en hombres (4989) y el quinto en mujeres (3225)[6]. La infección crónica por *H. pylori* conduce a gastritis atrófica y metaplasia intestinal (MI), ambas consideradas lesiones preneoplásicas (LPN) del CG, las cuales son potencialmente reversibles cuando se instaura un tratamiento precoz y efectivo para erradicar la bacteria[7, 8]; por tanto, el diagnóstico y manejo terapéutico temprano de la infección permiten reducir el riesgo de CG.

Para el diagnóstico de *H. pylori* existen métodos no invasivos e invasivos. Los primeros detectan indirectamente la bacteria o sus productos e incluyen la serología (sensibilidad [S] = 76%-84% y especificidad [E] = 79%-90%), antígenos fecales (S = 69%-95% y E = 97,6%)[9] y la prueba de ureasa en el aliento (S = 96%-100% y E = 93%-100%)[10]. Los segundos están basados en la realización de endoscopia digestiva superior (EDS) con toma de biopsias e incluyen la prueba de la ureasa rápida (S = 80%-95% y E = 95%-100%), el cultivo microbiológico (S = 70% y E = 100%), las pruebas moleculares (S = 91% y E = 100%) e histopatología (S = 90%-95% y E = 95%-98%)[11]. Esta última tiene varias ventajas porque permite el diagnóstico de la infección, determina el grado de inflamación de la mucosa gástrica y permite evaluar la presencia de LPN[12].

Por una parte, para el estudio histopatológico de *H. pylori* se recomienda realizar muestreos estandarizados (protocolo de Sydney) en los que se toman varias biopsias de sitios específicos del estómago. Lo anterior se recomienda dada la distribución heterogénea de la bacteria que puede conducir a falsos negativos cuando se selecciona un solo sitio de muestreo[11]. Por otra parte, la coloración empleada de rutina para el diagnóstico histopatológico es la hematoxilina y eosina (H&E), esta coloración suele ser suficiente en infecciones con alta densidad, aunque tiene sensibilidad variable entre el 69% y 93%; sin embargo, la densidad de *H. pylori* disminuye con el aumento de las LPN[13], por lo que en pacientes con LPN, la sensibilidad de la H&E es menor del 70%[14] y se ha reportado que el uso exclusivo de H&E pasa por alto infecciones por *H. pylori* con escasa densidad[15].

La implementación del protocolo de Sydney mejora la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de *H. pylori*[16]. Este consiste en evaluar 5 muestras, dos del antro, dos del cuerpo gástrico y una de la incisura *angularis*, lo cual aumenta la probabilidad de encontrar la presencia de la bacteria. Un estudio previo publicado por nuestro grupo determinó la presencia de *H. pylori* no solo en el antro gástrico, sino también en otras de las muestras empleadas en el protocolo de Sydney[17].

La evaluación de atrofia y metaplasia intestinal se determinan mejor en la región de la incisura *angularis*, que es también el sitio con mayor probabilidad de revelar los cambios displásicos, de ahí la importancia de esta biopsia. Este protocolo sumado al uso de coloraciones especiales como Giemsa, Alcian Blue, ácido peryódico de Schiff (PAS) o Warthin-Starry mejoran el diagnóstico especialmente en pacientes con LPN[1, 14, 18].

Chahuan y colaboradores demostraron que, adicionalmente al uso de H&E, se prefiere la coloración de Giemsa por ser sensible (42,6%-94%), fácil de realizar, económica, ampliamente disponible y no produce precipitados que se puedan confundir con la bacteria[15]. Varios estudios muestran la superioridad de la coloración de Giemsa frente a la H&E, cuya sensibilidad oscila entre 28,7% y 83,9% para la detección de la bacteria[15, 18, 19]. Además, la coloración de Giemsa reduce la variabilidad interobservador en el diagnóstico de la infección porque facilita su visualización[17, 20].

Hasta el 75% de los casos de gastritis atrófica se encuentran asociados con la presencia de *H. pylori*, pero la detección de la bacteria puede pasar inadvertida[21]. Lo anterior ocasiona resultados falsos negativos en el diagnóstico y no permite que el paciente tenga la oportunidad de recibir tratamiento oportuno para la erradicación[22], lo cual se ha demostrado en estudios previos[22-26].

En Colombia no se encontraron estudios que determinen la utilidad de las coloraciones especiales como el Giemsa para el diagnóstico de *H. pylori* en pacientes con LPN gástricas. Por lo anterior, el propósito de este estudio fue determinar la utilidad de la coloración de Giemsa para el diagnóstico de *H. pylori* en biopsias gástricas de pacientes con LPN que consultaron a 7 instituciones de salud de tres regiones de Antioquia, Colombia, durante los años 2016-2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Descriptivo, retrospectivo, prospectivo.

Población de estudio y criterios de elegibilidad

Este estudio deriva del proyecto CODI 2014-1062 aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad

de Medicina de la Universidad de Antioquia. Se incluyeron individuos ≥ 18 años que asistieron a 7 instituciones de salud de tres subregiones de Antioquia (área metropolitana del Valle de Aburrá, Oriente y Urabá Antioqueño). Los participantes acudieron para la realización de EDS y la participación en el proyecto fue voluntaria mediante la firma del consentimiento.

Se excluyeron a individuos que recibieron inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas de los receptores de histamina H_2 durante los 15 días previos a la EDS o antibióticos en el último mes; individuos con diagnóstico de hemorragia digestiva superior; pacientes anticoagulados o con trastornos de coagulación; embarazadas; personas con antecedentes quirúrgicos previos en el tracto digestivo superior; diagnóstico previo de enfermedades crónicas graves (renal, hepática, insuficiencia cardíaca descompensada y diabetes *mellitus* descompensada) y personas con antecedentes de radioquimioterapia. De 272 individuos incluidos en el estudio anterior, se seleccionó una muestra de 65 pacientes con diagnóstico histopatológico de LPN (gastritis atrófica o metaplasia intestinal) para este estudio. No se incluyeron pacientes con displasia dado que este hallazgo histopatológico no fue reportado en los pacientes incluidos en este estudio[17].

Recolección de las biopsias y procesamiento

Se tomaron 5 muestras a cada participante siguiendo las recomendaciones del protocolo de Sydney actualizado que incluyen una muestra de la curvatura mayor del antro (A1), curvatura menor del antro (A2), incisura *angularis* (I), curvatura mayor del cuerpo (C1) y curvatura menor del cuerpo (C2); una sexta muestra fue tomada en los casos en que se evidenció tumor. Las muestras se almacenaron y transportaron a la Unidad de Citología y Patología de la Clínica las Vegas para su procesamiento. Las muestras de cada paciente fueron teñidas con H&E y Giemsa modificado-Diff Quick.

Lectura de las biopsias y diagnóstico histopatológico de *H. pylori*

Se evaluaron las cinco biopsias teñidas con Giemsa y se realizó una lectura ciega y aleatoria por parte de uno de dos patólogos y un residente de patología de tercer año. La presencia o ausencia de la bacteria se determinó como positiva o negativa mediante la observación directa de bacilos gramnegativos helicoidales con un microscopio de luz (Leica® DM500), y para su cuantificación se utilizó la escala visual análoga del protocolo de Sydney actualizado (ausente, escaso, moderado y abundante)[16]. La búsqueda de la bacteria se realizó en las áreas no atróficas y sin metaplasia intestinal de la mucosa. Las características tintoriales de la bacteria para especificar en la coloración de H&E fueron el monocromatismo similar al epitelio foveolar y en la coloración especial de Giemsa, la tinción azul oscura que se resalta. En los casos en que se presentó discordancia para la presencia o cuantificación de la bacteria, se realizó una tercera lectura por el segundo patólogo y el residente de patología y los resultados fueron consensuados.

Análisis de datos

Se utilizó el paquete estadístico SPSS (IBM) v. 27. Para las variables cualitativas se usó la distribución de frecuencias absolutas y relativas de las categorías de las variables. Para la variable cuantitativa de edad se utilizó la media ± desviación estándar (DE), ya que se observó una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La proporción entre las dos coloraciones se definió con base en una tabla de 2 x 2 dividiendo la cantidad de coincidencias tanto positivas como negativas por el total.

RESULTADOS

En el estudio se evaluaron 325 biopsias gástricas de 65 pacientes con LPN. La edad promedio fue de 54,4 años (DE: 16,4) y el 63% (41) eran del sexo femenino. El 69,2% (45) de los participantes vivían en el área metropolitana de Medellín, el 23,1% (15) en el Oriente y el 7,7% (5) en el Urabá Antioqueño.

En cuanto al diagnóstico histopatológico de la infección por *H. pylori*, la coloración de Giemsa tuvo una proporción de positividad del 98,5%, que fue menor con H&E (**Figura 1**).

Al analizar la presencia de la bacteria por el sitio de toma de la biopsia se encontró que *H. pylori* fue más frecuente en A1, A2 e I. La positividad para el diagnóstico de *H. pylori* fue mayor con la coloración de Giemsa en todos los sitios anatómicos (61,5%-72%), mientras que con H&E varió entre 41,5% y 49% (**Figura 2**).

La proporción para los resultados positivos y negativos entre la coloración de H&E y la coloración de Giemsa fue mayor en las muestras de C1, con 86,1%, y menor en A1, con 73,8% (**Figura 3**).

La proporción de muestras positivas para *H. pylori* evaluadas con la coloración de Giemsa fue mayor en comparación con H&E. La diferencia fue mayor en las muestras con escasa cantidad de bacterias, con una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,035) (**Tabla 1**).

DISCUSIÓN

Varios métodos invasivos y no invasivos están disponibles para la detección de *H. pylori*, pero si se tiene en cuenta la

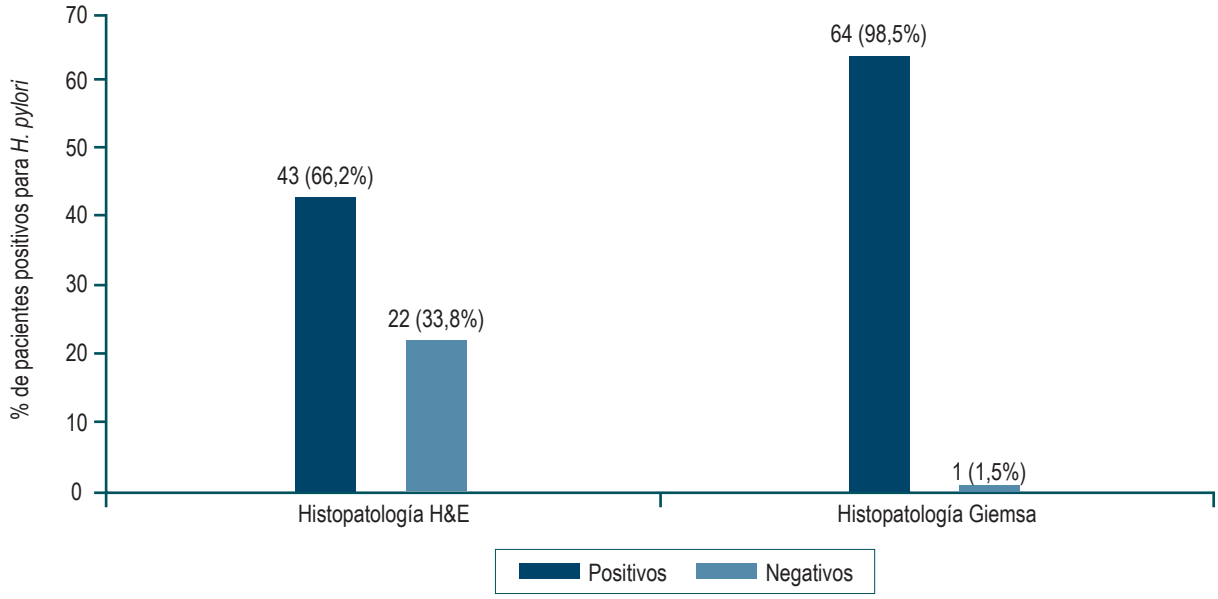


Figura 1. Distribución de los pacientes según los resultados de las coloraciones histopatológicas para *H. pylori*. Fuente: elaboración propia.

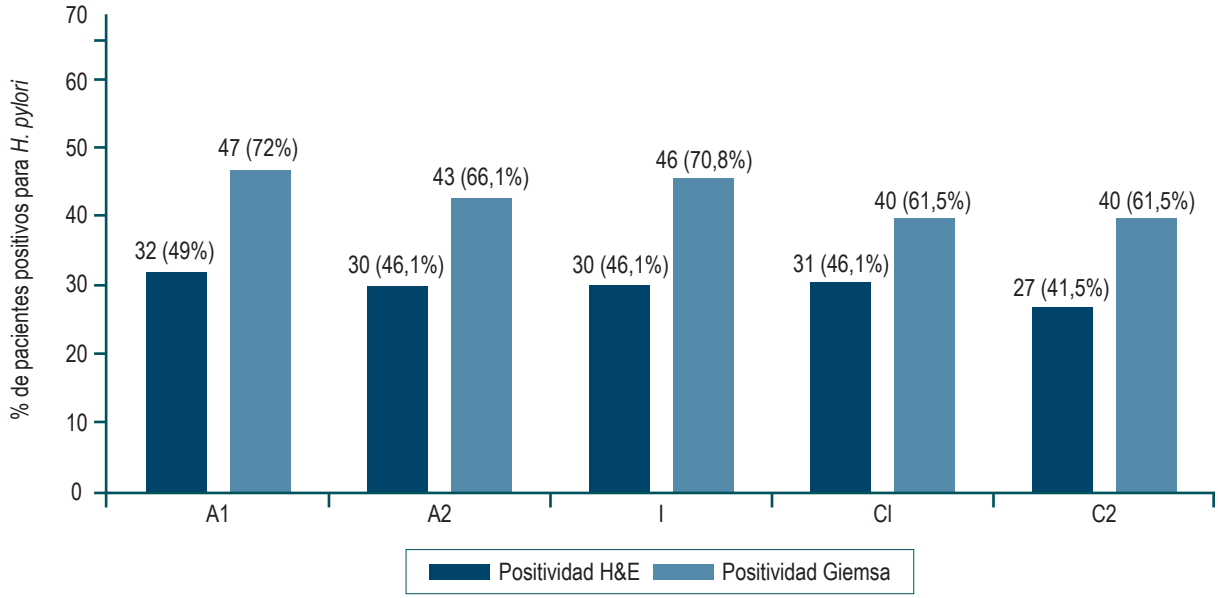


Figura 2. Distribución de los resultados positivos de H&E y Giemsa para *H. pylori* por el sitio anatómico. A1: curvatura mayor del antro; A2: curvatura menor del antro; I: incisura *angularis*; C1: curvatura mayor del cuerpo; C2: curvatura menor del cuerpo. Fuente: elaboración propia.

sensibilidad, la especificidad, el costo, la reproducibilidad y la rapidez, no existe una prueba que se considere el estándar de oro para el diagnóstico[11]. En este estudio, se utilizaron dos técnicas histológicas (H&E y Giemsa) para el diagnóstico de *H. pylori* en pacientes con LPN (gastritis atrófica y metaplasia intestinal), cuya densidad bacteriana es baja. Según los resultados obtenidos, la coloración de Giemsa tuvo mayor proporción de positividad en cada uno de los 5 sitios anatómicos evaluados según el protocolo de Sydney actualizado y esta proporción fue consistentemente más elevada en el grupo de muestras con escasa cantidad de bacterias.

El uso de coloraciones complementarias se ha evaluado en estudios previos, Khan H y colaboradores reportaron la necesidad de tinciones adicionales como Giemsa,

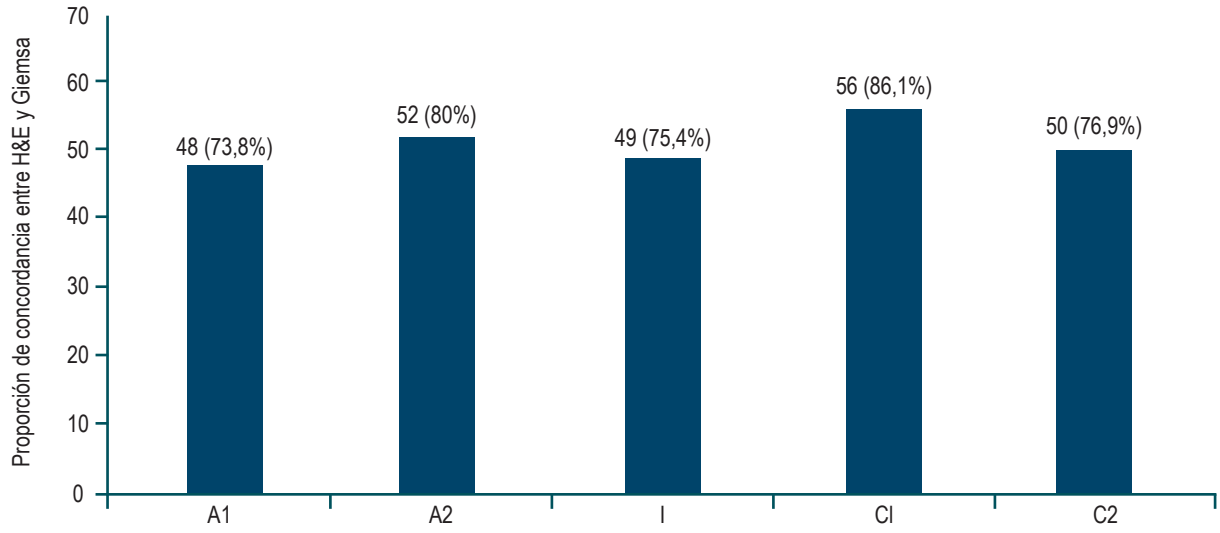


Figura 3. Proporción de acuerdo entre H&E y Giemsa. Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Proporción de positividad para *H. pylori* de acuerdo con la densidad de la infección y coloración utilizada en cada sitio anatómico

Sitio de muestreo	Cantidad de *H. pylori*											
	Escasa				Moderada				Abundante			
	H&E		Giemsa		H&E		Giemsa		H&E		Giemsa	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A1	13	8,5	23	10,5	11	7,2	12	5,5	8	5,2	12	5,5
A2	8	5,2	21	9,6	13	8,5	10	4,6	9	5,9	12	5,5
I	10	6,5	25	11,4	10	6,5	12	5,5	10	6,5	9	4,1
C1	15	9,8	18	8,2	9	5,9	13	5,9	9	5,9	11	5,0
C2	14	9,1	19	8,7	8	5,2	13	5,9	6	3,9	9	4,1
Total	60	39,1	106	48,4	51	33,3	60	27,4	42	27,4	53	24,2

A1: curvatura mayor del antro; A2: curvatura menor del antro; I: Incisura *angularis*; C1: curvatura mayor del cuerpo; C2: curvatura menor del cuerpo. Cantidad de casos positivos para H&E: 153 y para Giemsa: 219. Fuente:elaboración propia.

PAS-AB, Warthin-Starry e inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes que presenten baja carga bacteriana (inflamación leve) asociada a mucosa atrófica o posterior a la terapia de erradicación[27]. En nuestra experiencia se seleccionó la coloración de Giemsa como complementaria, por ser una coloración reportada en la literatura para la detección de *H. pylori* dadas sus características: económica, sensible, fácil de realizar y reproducible[9]. En un estudio de 2014, Boldt y colaboradores encontraron que la tinción de Giemsa presentó mayor sensibilidad y especificidad al compararse con H&E[28]. Alkhamiss AS y colaboradores encontraron que la especificidad de la H&E para *H. pylori* es alta (91,18%), pero su sensibilidad es baja (66,67%), en contraste con la tinción de Giemsa, cuya sensibilidad y especificidad fueron altas (93,33% y 100%, respectivamente), lo que sugiere que Giemsa es una mejor opción al compararla con H&E[29].

En este estudio se observó que la tinción de H&E tuvo una proporción de positividad menor (66,2%) en com-

paración con la coloración complementaria de Giemsa (98,5%), similar a lo registrado por Alkhamiss AS y colaboradores[29]. Por su parte, Mawlood y colaboradores reportaron hallazgos similares para Giemsa con una proporción de positividad de 93,5% y para H&E de 83,9%[17]. Laine y colaboradores encontraron una sensibilidad similar entre las dos coloraciones (H&E: 92% y Giemsa: 88%) y resaltan que la especificidad de Giemsa fue significativamente mayor que la coloración de H&E (98% y 89%, respectivamente), por lo cual la recomiendan para el diagnóstico de *H. pylori*[18].

La proporción de muestras positivas para *H. pylori* con Giemsa fue consistentemente más elevada que la de H&E en muestras con cantidad escasa de bacterias (p = 0,035); diagnostica en promedio 20,3% más casos positivos. Lo anterior sugiere que la coloración de H&E debe ser complementada con una coloración adicional como Giemsa cuando la cantidad de bacterias es escasa. Esto se demostró también por Moayyedi y colaboradores[30] y por Vaira D y colaboradores, quienes determinaron que el examen histológico, en particular, si se realiza solo con H&E, puede pasar por alto infecciones de baja densidad[31], debido a que en estas circunstancias la bacteria puede ser fácilmente confundida con detritos celulares ya que la tinción con H&E no es específica para *H. pylori*. Sabbagh P y colaboradores demostraron que la precisión del diagnóstico histopatológico de *H. pylori* depende de la cantidad y la ubicación de las biopsias recogidas[11].

En este estudio fue posible realizar el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en muestras provenientes de los 5 sitios anatómicos, lo cual es congruente con lo reportado por Lee JY y colaboradores, quienes mencionan que en los casos de gastritis atrófica y metaplasia intestinal existe un cambio en la colonización habitual del antro hacia el estómago proximal (cuerpo y fondo gástrico) como resultado de condiciones antrales hostiles, incluido el aumento del pH, en el que la atrofia y la metaplasia ocurren con mayor frecuencia, y reportaron que el sitio de biopsia apropiado para detectar la infección por *H. pylori* en pacientes con estas lesiones es el cuerpo gástrico[32].

En Colombia no existe un consenso sobre el diagnóstico histológico de la infección por *H. pylori*. Sabbagh P y colaboradores refieren que por este método se podría hacer el diagnóstico con una sola muestra de biopsia gástrica, pero se recomiendan biopsias múltiples para aumentar la precisión diagnóstica y la sensibilidad[11], y por lo general, se utilizan dos métodos de tinción diferentes: H&E para la evaluación de células inflamatorias y Giemsa para la visualización de la bacteria[11]. Alkhamiss AS y colaboradores, Makristathis y colaboradores, y Batts KP y colaboradores sugirieron que los estudios complementarios a la H&E, como la coloración del Giemsa para el diagnóstico de *H. pylori*, se deben realizar solo para los casos en los que existe alta sospecha de la presencia de una infección por la bacteria que no se puede visualizar con H&E, como los casos con gastritis activa o con formación de centros germinales[29, 33, 34].

Lee JY y colaboradores también refieren que la especificidad de la histología puede mejorarse mediante tinciones especiales como Giemsa y tinciones inmunohistoquímicas[32], esta última se utiliza en otros países en casos de baja densidad bacteriana, gastritis atrófica con metaplasia intestinal extensa y gastritis activa crónica sin identificación de *H. pylori* por la tinción estándar. La IHQ es más específica; sin embargo, es más costosa, de mayor dificultad técnica y no está disponible en todos los laboratorios[9].

Según la guía de práctica clínica de la Asociación Colombiana de Gastroenterología para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* en adultos se recomienda la coloración básica de rutina con H&E y la coloración especial con Giemsa para determinar la presencia o no de *H. pylori*; la IHQ se reserva para casos que presentan negatividad con las coloraciones, inflamación activa, biopsias postratamiento de linfomas MALT y cuando las formas cocoides u otros organismos no se pueden identificar con certeza[35]. Según Kocsmár É y colaboradores, el uso de IHQ es razonable en casos negativos con la coloración de Giemsa y no presentan actividad inflamatoria, en los que el papel etiológico de *H. pylori* se sugiere por datos clínicos, anamnésicos u otros[36].

CONCLUSIÓN

En los países de medianos a bajos ingresos, como Colombia, cada vez es más crítico que los sistemas de salud encuentren alternativas de diagnóstico rentables y eficientes para diagnosticar la infección por *H. pylori*. La coloración de Giemsa demostró tener utilidad en el estudio histopatológico de *H. pylori* en muestras con baja densidad bacteriana, como en las provenientes de los pacientes con LPN; sin embargo, no se descarta su utilidad en la evaluación de la mucosa gástrica no atrófica, en úlceras y en neoplasias. El uso de la coloración de Giemsa podría aumentar la sensibilidad del diagnóstico de la infección y, con ello, optimizar el tratamiento de erradicación para la bacteria con miras a reducir o revertir la progresión a enfermedad.

Agradecimientos

A la doctora Ana María Cock Botero y a la Unidad De Citología y Patología de la Clínica las Vegas (Medellín, Colombia) por el procesamiento de las muestras. Al grupo

de investigación Bacterias & Cáncer y al Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Fuentes de financiación

Este estudio fue financiado por el Comité Para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia, código 2014-1062, y el programa de Doctorado Nacional del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias), código 617-2013.

REFERENCIAS

1. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri- Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(7):868-76. https://doi.org/10.1111/apt.14561
2. Roldán IJ, Castaño R, Navas MC. Mutaciones del gen ARN ribosómico 23S de Helicobacter pylori asociadas con resistencia a claritromicina en pacientes atendidos en una unidad de endoscopia de Medellín, Colombia. Biomedica. 2019;39(Supl. 2):117-29. https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i4.4377
3. Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS, Bravo PE. Helicobacter pylori: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. Colomb Médica. 2003;34(3):124-31.
4. Correa GS, Cardona A, Correa GT, García G, 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 Colomb Gastroenterol. 2016;31(1):9-15. https://doi.org/10.22516/25007440.67
5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 1994. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 61.) INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487794/
6. Colombia: source: Globocan 2020 [Internet]. Iarc.fr.; 2021 [citado el 31 de marzo de 2022]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf
7. Weng C-Y, Xu J-L, Sun S-P, Wang K-J, Lv B. Helicobacter pylori eradication: Exploring its impacts on the gastric mucosa. World J Gastroenterol. 2021;27(31):5152-70. https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i31.5152
8. Basso L, Gallo G, Biacchi D, Carati MV, Cavallaro G, Esposito L, et al. Role of new anatomy, biliopancreatic reflux, and Helicobacter pylori status in postgastrectomy stump cancer. J Clin Med. 2022;11(6):1498. https://doi.org/10.3390/jcm11061498
9. Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. Current Helicobacter pylori diagnostics. Diagnostics (Basel). 2021;11(8):1458. https://doi.org/10.3390/diagnostics11081458
10. Chahuán AJ, La DP, Villalón FA. Métodos de diagnóstico para la detección de la infección por Helicobacter pylori. Rev Gastroenterol Latinoam. 2020;31(2):98-106. https://doi.org/10.46613/gastrolat202002-08
11. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, et al. Diagnostic methods for Helicobacter pylori infection: ideals, options, and limitations. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(1):55-66. https://doi.org/10.1007/s10096-018-3414-4
12. Nizeyimana T, Rugwizangoga B, Manirakiza F, Laga AC. Occurrence of Helicobacter pylori in specimens of chronic gastritis and gastric adenocarcinoma patients: A retrospective study at university teaching hospital, Kigali, Rwanda. East Afr Health Res J. 2021;5(2):159-63. https://doi.org/10.24248/eahrj.v5i2.667
13. Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. World J Gastroenterol. 2005;11(6):791-796. https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i6.791
14. Chahuan J, Pizarro M, Riquelme A. Métodos diagnósticos para la detección de infección por Helicobacter pylori. ¿Cuál y cuándo deben solicitarse? Acta Gastroenterol Latinoam. 2022;52(1):36-46. https://doi.org/10.52787/agl.v52i1.176
15. Loor A, Dumitraşcu DL. Helicobacter pylori Infection, Gastric Cancer and Gastropanel. Rom J Intern Med. 2016;54(3):151-6. https://doi.org/10.1515/rjim-2016-0025
16. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996;20(10):1161-81. https://doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001
17. Salazar BE, Pérez-Cala T, Gomez-Villegas SI, Cardona-Zapata L, Pazos- Bastidas S, Cardona-Estepa A, et al. The

OLGA-OLGIM staging and the interobserver agreement for gastritis and preneoplastic lesion screening: a cross-sectional study. Virchows Arch. 2022;480(4):759-769. https://doi.org/10.1007/s00428-022-03286-8
18. Mawlood AH, Kawther RS, Balaky S. Evaluation of Invasive and Non-Invasive Methods for the Diagnosis of H. pylori in Dyspepsia Patients. Diyala J Med. 2019;16(2):55-63. https://doi.org/10.26505/DJM.16024460122
19. Laine L, Lewin DN, Naritoku W, Cohen H. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of Helicobacter pylori. Gastrointest Endosc. 1997;45(6):463-7. https://doi.org/10.1016/S0016-5107(97)70174-3
20. Miwata T, Quach DT, Hiyama T, Aoki R, Le HM, Tran PLN, et al. Interobserver and intraobserver agreement for gastric mucosa atrophy. BMC Gastroenterol. 2015;15:95. https://doi.org/10.1186/s12876-015-0327-x
21. Gastritis atrófiaca y Helicobacter pylori. Rev Gastroenterol Peru. 2002;22(3):197-8.
22. Kong Y-J, Yi H-G, Dai J-C, Wei M-X. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20(19):5903-11. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5903
23. Sung JJY, Coker OO, Chu E, Szeto CH, Luk STY, Lau HCH, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after Helicobacter pylori eradication. Gut. 2020;69(9):1572-80. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319826
24. Hwang Y-J, Kim N, Lee HS, Lee JB, Choi YJ, Yoon H, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication - a prospective study for up to 10 years. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(3):380-90. https://doi.org/10.1111/apt.14424
25. Chiang T-H, Chang W-J, Chen SL-S, Yen AM-F, Fann JC-Y, Chiu SY-H, et al. Mass eradication of Helicobacter pylori to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. Gut. 2021;70(2):243-50. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322200
26. Shah DK, Jain SS, Mohite A, Amarapurkar AD, Contractor QQ, Rathi PM. Effect of H. pylori density by histopathology on its complications and eradication therapy. Trop Gastroenterol. 2015;36(2):101-6. https://doi.org/10.7869/tg.261
27. Khan H, Rauf F, Muhammad N, Javaid M, Alam S, Nasir S. Comparación de tinciones especiales (tinción de Giemsa y tinción de azul de toluidina modificada) con inmunohistoquímica como estándar de oro para la detección de H. pylori en biopsias gástricas. Arab J Gastroenterol. 2022;23(2):75-81.
28. Boldt MS, Pereira RD, Barbosa AJA. Identificación histológica de H. pylori stained por hematoxilina-eosina y Giemsa: revisión para el control de calidad. J Bras Patol Med Lab. 2015;51(2):108-12.
29. Alkhamiss AS. Evaluation of better staining method among hematoxylin and eosin, Giemsa and periodic acid Schiff-Alcian blue for the detection of Helicobacter pylori in gastric biopsies. Malays J Med Sci. 2020;27(5):53-61. https://doi.org/10.21315/mjms2020.27.5.6
30. Moayyedi P, Dixon MF. Any role left for invasive tests? Histology in clinical practice. Gut. 1998;43 Suppl 1:S51-5. https://doi.org/10.1136/gut.43.2008.S51
31. Vaira D, Ricci C, Holton J. Diagnosis of Helicobacter pylori: invasive and non- invasive tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(2):299-313. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.11.002
32. Lee JY, Kim N. Diagnosis of Helicobacter pylori by invasive test: histology. Ann Transl Med. 2015;3(1):10. Disponible en: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03
33. Makristathis A, Hirschl AM, Mégraud F, Bessède E. Review: Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2019;24 Suppl 1(S1):e12641. https://doi.org/10.1111/hel.12641
34. Batts KP, Ketover S, Kakar S, Krasinskas AM, Mitchell KA, Wilcox R, et al. Appropriate use of special stains for identifying Helicobacter pylori: Recommendations from the Rodger C. Haggitt Gastrointestinal Pathology Society. Am J Surg Pathol. 2013;37(11):e12-22. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000097
35. Sabbagh LC, Otero W, Hani A, Galindo A, Leguízamo A, Maldonado C, et al. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por Helicobacter pylori en adultos [Internet]. Asociación Colombiana de Gastroenterología; 2016-2017 [citado el 9 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.gastrocol.com/wp-content/uploads/2020/04/GPC3_Helicobacter.pdf
36. Kocsmár É, Szirtes I, Kramer Z, Szijártó A, Bene L, Buzás GM, et al. Sensitivity of Helicobacter pylori detection by Giemsa staining is poor in comparison with immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization and strongly depends on inflammatory activity. Helicobacter. 2017;22(4):e12387. https://doi.org/10.1111/hel.12387

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.936

Factores asociados a la masa y la fuerza muscular en pacientes con cirrosis hepática: un estudio transversal

Factors associated with muscle mass and strength in patients with liver cirrhosis: A cross-sectional study

Juan David Vélez-Aguirre,[1*] Ismael de Jesús Yepes-Barreto.[2]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Vélez-Aguirre JD, Yepes-Barreto IJ. Factores asociados a la masa y la fuerza muscular en pacientes con cirrosis hepática: un estudio transversal. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):410-419. https://doi.org/10.22516/25007440.936

[1] Pharos, Grupo de investigación en Ciencia, Tecnología y Salud. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.
[2] Centro de Investigaciones Clínicas Gastropack. Cartagena, Colombia.

***Correspondencia:** Juan David Vélez-Aguirre. jdavidze@outlook.com

Fecha recibido: 08/07/2022
Fecha aceptado: 27/09/2022

Resumen

Introducción: la sarcopenia es una complicación frecuente de cirrosis y se ha relacionado con progresión de insuficiencia hepática y aumento de las complicaciones, incluida la mortalidad. El objetivo del presente estudió fue determinar los factores asociados a la masa y la fuerza muscular en pacientes cirróticos. **Métodos:** estudio de corte transversal, descriptivo y analítico. Se incluyó a todos los adultos que acudieron a valoración ambulatoria por hepatología con diagnóstico de cirrosis hepática. A todos se les realizó una valoración nutricional que incluyó mediciones antropométricas, bioimpedanciometría, fuerza de agarre y la escala de tamización Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT). Se realizó un análisis de regresión lineal o logística, según correspondiera. **Resultados:** se incluyó a 40 pacientes. La frecuencia de malnutrición fue de 17,5% de acuerdo con la fuerza de agarre. Los principales determinantes de la masa muscular en el análisis lineal multivariable fueron la edad, el valor de proteína corporal total y el agua corporal total. La fuerza de agarre también fue un predictor significativo en la regresión lineal univariable. Las variables relacionadas con fuerza muscular disminuida fueron el puntaje Child-Pugh, la historia de ascitis y de encefalopatía hepática, el consumo de terapias de disminución de amonio, la puntuación en la escala RFH-NPT y la masa libre de grasa. **Conclusiones:** la masa muscular esquelética del paciente cirrótico se asoció con la edad, cambios en la composición corporal y la fuerza de agarre. Los determinantes de la fuerza muscular fueron el estadio de la enfermedad, el consumo de terapias de disminución de amonio y la puntuación en la escala RFH-NPT.

Palabras clave

Sarcopenia, cirrosis hepática, evaluación nutricional, fuerza muscular.

Abstract

Introduction: Sarcopenia is a frequent complication of cirrhosis and has been related to the progression of liver failure and increased complications, including mortality. This study aimed to determine the factors associated with muscle mass and strength in cirrhotic patients. **Materials and methods:** Cross-sectional, descriptive, analytical study. All adults who attended outpatient hepatology assessment with a diagnosis of liver cirrhosis were included. They underwent a nutritional examination that included anthropometric measurements, bioimpedanciometry, grip strength, and the Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT) screening scale. A linear or logistic regression analysis was performed as appropriate. **Results:** 40 patients were included. The frequency of malnutrition was 17.5%, according to grip strength. The main determinants of muscle mass in the multivariate linear analysis were age, total body protein value, and total body water. Grip strength was also a significant predictor in univariate linear regression. Variables related to decreased muscle strength were the Child-Pugh score, history of ascites and hepatic encephalopathy, consumption of ammonium-lowering therapies, RFH-NPT score, and fat-free mass. **Conclusions:** The skeletal muscle mass of the cirrhotic patient was associated with age, changes in body composition, and grip strength. The muscle strength determinants were the disease's stage, the consumption of ammonium-lowering therapies, and the score on the RFH-NPT scale.

Keywords

Sarcopenia, hepatic cirrhosis, nutritional assessment, muscular strength.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

La sarcopenia es una complicación frecuente de cirrosis y se ha relacionado con progresión de insuficiencia hepática y aumento de la tasa de complicaciones, incluida la mortalidad[1]. A pesar de la importancia clínica manifiesta, los factores de riesgo relacionados con disminución de la masa y la fuerza muscular en el paciente cirrótico han sido poco evaluados.

Esto, sumado a que no existe ningún método absolutamente superior a los otros, hace que la evaluación de este grupo de pacientes aún sea tema de controversia[1]. Entre las herramientas disponibles, la fuerza de agarre se ha configurado como un método simple, de bajo costo y efectivo para detectar malnutrición en pacientes cirróticos, que predice adecuadamente la incidencia de complicaciones mayores, la necesidad de trasplante y mortalidad, al compararlo contra algunos índices clínicos[2].

El presente estudio utilizó una combinación de diferentes métodos de valoración nutricional, incluida la fuerza de agarre, para tratar de responder cuáles son los factores asociados a la masa y la fuerza muscular del paciente cirrótico en nuestro medio.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio de corte transversal, descriptivo y analítico. Se definió un muestreo por conveniencia. La población estuvo constituida por pacientes mayores de 18 años que acudieron a seguimiento con hepatología ambulatoria en un centro médico en Cartagena de Indias, Colombia, en el período comprendido entre enero de 2022 y marzo de 2022, con un diagnóstico inequívoco de cirrosis hepática por criterios clínicos (signos de descompensación y hallazgos de laboratorio o endoscopia de vías digestivas superiores [EVDS] que demostraran la presencia de várices esofágicas), ecográficos (aumento de la nodularidad de superficie hepática, aumento de la ecogenicidad hepática en la ecografía, atrofia del lóbulo derecho, hipertrofia de los lóbulos izquierdo o caudado, disminución del tamaño hepático, colaterales portosistémicas), elastográficos (se usó la definición de Baveno VI > 15 KPa independiente de la etiología)[3] o anatomopatológicos (biopsia hepática con evidencia de fibrosis grave o cirrosis establecida).

Se excluyeron aquellos pacientes en quienes se presumieron factores asociados a malnutrición (pacientes con diagnóstico de infección por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma, pacientes con enfermedad renal crónica estadio V, en terapia de reemplazo renal, pacientes con deterioro cognitivo que impidiera una adecuada ingesta calórica, pacientes que hubieran consumido esteroides orales de forma crónica en el mes previo a la realización de las pruebas) o aquellos a los que, por alguna limitación física, no se les pudiera realizar alguna de las pruebas requeridas en el estudio.

Todos los sujetos de estudio se encontraban en un protocolo de seguimiento que incluía el cribado de hepatocarcinoma[4] y de várices esofágicas con EVDS, de acuerdo con lo propuesto en Baveno VI[3]. Se utilizó la clasificación de Calès[5] para describir las várices esofágicas. El diagnóstico etiológico de cirrosis se realizó siguiendo los lineamientos de las guías internacionales de práctica clínica actuales[6-12]. Se determinó cirrosis de causa criptogénica en aquellos casos en los que no fue posible determinar ninguna etiología atribuible. Posteriormente, se citaron a todos los sujetos a una jornada de valoración nutricional que incluyó medición del peso, talla, índice de masa corporal (IMC), índice de masa corporal corregido (IMCC), bioimpedanciometría, circunferencia de mitad de brazo (MAC), pliegue del tríceps (TSF), circunferencia muscular de mitad de brazo (MAMC), fuerza de agarre, determinación de ascitis y edema periférico, y realización de la escala de tamización Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT).

Se utilizó el analizador de composición corporal DSM-BIA Multifrecuencia Segmental InBody 270® para determinar el peso. El peso seco se calculó siguiendo las indicaciones de las guías de práctica clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) para la nutrición en el paciente con enfermedad hepática crónica[1]. Se utilizó el tallímetro portátil PHR, marca DETECTO®, con una precisión de ± 0,005 m para cada medida. Se calculó el IMC seco con base en la siguiente fórmula: peso seco/(talla)^2. Para el IMC corregido se utilizaron los puntajes de corte propuestos por Campillo y colaboradores con respecto a malnutrición[13].

Un médico experto midió el TSF (mm) y la MAC (cm) en el brazo no dominante de cada paciente con una cinta métrica y un plicómetro. Las medidas se realizaron en el punto medio entre la punta del acromion y el proceso olecraniano, con el paciente sentado en posición relajada. Se registró el promedio de dos mediciones consecutivas para cada una de las variables.

Se calculó la MAMC (cm) de acuerdo con la siguiente fórmula: MAMC = MAC - (TSF * 0,314) [14]. Los valores se clasificaron de acuerdo con las tablas de TSF y MAMC estandarizadas para edad y sexo propuestas por Bishop y colaboradores en 1981[15] (**Anexo 1**) y se realizó el diagnóstico de malnutrición moderada y grave según los criterios de Campillo y colaboradores en 2004[16]. Un médico entrenado realizó la bioimpedanciometría con el analizador de composición corporal DSM-BIA Multifrecuencia Segmental InBody 270® de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Se midió la fuerza de agarre en el brazo no dominante. Se hizo el reporte del promedio (en kilogramos) de dos medi-

ciones consecutivas. Los resultados se compararon con los valores de referencia propuestos por Budziareck y colaboradores en 2008[17] y se definió la malnutrición como un valor por debajo del percentil 5 de acuerdo con su grupo por edad y sexo. Se utilizó el dinamómetro hidráulico de Jamar, para garantizar la comparabilidad de las mediciones.

Un médico experto diligenció la escala RFH-NPT de tamización nutricional que consiste en un cuestionario de preguntas básicas que incluye: la vía de alimentación del paciente, la presencia de hepatitis aguda, el estado de sobrecarga hídrica, el IMC seco, el grado de pérdida de peso no intencionada y la presencia de alguna comorbilidad aguda que modifique la ingesta dietética. Se calculó el riesgo nutricional con base en los puntajes establecidos por Borhofen y colaboradores[18].

Se registraron los resultados de los exámenes de laboratorio de cada paciente con máximo tres meses de anterioridad con respecto a la fecha de la valoración nutricional para calcular los índices pronósticos de la enfermedad.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas y categóricas se describieron utilizando la media (desviación estándar [DE]) y los porcentajes, respectivamente. Para la identificación de los factores asociados a la masa muscular y la fuerza de agarre se utilizó un análisis de regresión logística o regresión lineal, según correspondiera. Los resultados se expresaron en forma de *odds ratio* (OR) o como coeficientes de regresión (B). Se consideró como estadísticamente significativo una *p* menor o igual a 0,05.

Aspectos éticos

Se cumplieron todas las normas éticas de investigación en humanos dada por la resolución colombiana 8430 de octubre 4 de 1993, que califica a la presente investigación con riesgo mínimo pues ninguna intervención realizada fue invasiva. Se diseñó un formato de consentimiento informado por escrito que fue socializado y aprobado por el comité de ética de la institución. Todos los pacientes aceptaron participar del estudio de manera libre e independiente.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

Se incluyeron a 40 pacientes con diagnóstico previo de cirrosis hepática. Ningún diagnóstico se hizo *de novo*, debido a que todos los pacientes venían remitidos de otras instituciones. La mayoría eran mujeres (65%) y la edad media fue de 66 años. Se confirmó el diagnóstico mayoritariamente por método elastográfico (72,5%) y ecográfico (17,5%), y únicamente 4 pacientes (10%) tuvieron el estudio anatomopatológico definitivo. Las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica avanzada fueron cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en el 42,5% (17 pacientes) y criptogénica en el 25% (10 pacientes) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características de base de los pacientes

	Total de la muestra n = 40
Edad (años)	66 (4,58)
Promedio (DE)	
Identificación	
- Mujeres, n (%)	26 (65)
- Urbano, n (%)	39 (97,5)
Antecedentes personales	18 (45)
- Hipertensión arterial, n (%)	15 (37,5)
- Diabetes *mellitus* tipo 2, n (%)	6 (15)
- Enfermedad renal crónica, n (%)	5 (12,5)
- Tabaquismo, n (%)	2 (5)
- Osteoporosis, n (%)	22 (84)
- Menopausia*, n (%)	14 (35)
- Historia de ascitis, n (%)	10 (25)
- Historia de encefalopatía hepática, n (%)	4 (10)
- Historia de sangrado varicoso, n (%)	
Información del diagnóstico	
Etiología	
- NASH, n (%)	17 (42,5)
- Criptogénica, n (%)	10 (25)
- Sobreposición HAI/CBP, n (%)	4 (10)
- Infección por VHC, n (%)	3 (7,5)
- HAI, n (%)	3 (7,5)
- Alcohólica, n (%)	2 (5)
- CBS, n (%)	1 (2,5)
Várices	
- Sí, n (%)	20 (50)
Tamaño de las várices	
- Pequeñas, n (%)	5 (25)
- Medianas, n (%)	6 (30)
- Grandes, n (%)	9 (45)
Puntaje Child-Pugh	
- A, n (%)	31 (77,5)
- B, n (%)	9 (22,5)
- C, n (%)	0
- MELD modificado, n (%)	13,37 (1,16)

CBP: colangitis biliar primaria; CBS: colangitis biliar secundaria; HAI: hepatitis autoinmune; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; VHC: infección crónica por el virus de la hepatitis C. Fuente: elaborada por los autores.

El 77,5% se clasificó como categoría A (31 pacientes) en la escala pronóstica Child-Pugh y el 22,5%, categoría B (9 pacientes). Ninguno fue categoría C. El 42,5% (17 pacientes) tuvo historia de descompensación, y las principales causas fueron la ascitis en el 35% (14 episodios) y la encefalopatía hepática en el 25% (10 episodios). El 50% (20 pacientes) tuvo várices esofágicas, de las cuales el 45% (9 pacientes) fueron grandes. El puntaje MELD modificado promedio fue de 13,37 puntos (**Tabla 1**).

En cuanto a las variables antropométricas, el IMC promedio de la población fue de 27,36 kg/m^2, la masa muscular esquelética fue de 25,18 kg y la fuerza de agarre promedio fue de 15,62 kg (**Tabla 2**).

Factores asociados a la masa muscular esquelética

En la regresión lineal univariable, se encontró una asociación entre la masa muscular esquelética, el sexo masculino y el valor de proteína corporal total. La fuerza de agarre también tuvo una relación estadísticamente significativa (b = 0,55; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,36-3,04; p = 0,0001) (**Tabla 3**).

Se realizó una regresión lineal multivariable con las variables que tuvieron asociación significativa con la masa muscular en la regresión lineal univariable. Se encontró asociación con la edad, el valor de proteína corporal total, el IMC, el agua corporal total, el porcentaje de masa grasa y la masa libre de grasa. En este análisis, no se encontró asociación significativa con la fuerza muscular ni el sexo masculino (**Tabla 4**).

Factores asociados a la fuerza muscular

Se realizó una regresión lineal univariable y se observó que los principales factores asociados con la fuerza muscular fueron el sexo masculino (b = 11,94; IC 95%: 8,5 a 15,3; p = 0,0001), la edad (b = -0,28; IC 95%: -0,46 a -0,096; p = 0,004), la enfermedad renal crónica (b = -6,11; IC 95%: -10,92 a -1,31; p = 0,016) y la masa libre de grasa (b = 4,01; IC 95%: 0,095 a 7,93; p = 0,045). Se realizó una regresión lineal multivariable con las variables que tuvieron una asociación significativa con la fuerza muscular en la regresión lineal univariable. En este análisis, el sexo masculino fue el único predictor independiente de fuerza muscular (b = 10,79; IC 95%: 7,17 a 14,42; p = 0,0001).

Teniendo en cuenta este resultado, se analizaron los datos sobre el sexo y la edad de acuerdo con las tablas propuestas por Budziareck y colaboradores[17], y se encontró que las variables relacionadas con la disminución de la fuerza muscular fueron el puntaje Child-Pugh, la historia de ascitis y de encefalopatía hepática, el consumo de terapias de disminución de amonio, la puntuación en la escala RFH-NPT y la masa libre de grasa (**Tabla 5**).

Tabla 2. Resultados de la valoración nutricional

Antropometría	
Pliegue del tríceps (mm) Promedio (DE)	20,18 (3,88)
Circunferencia de mitad de brazo (cm) Promedio (DE)	27,37 (1,46)
Circunferencia muscular de mitad de brazo (cm) Promedio (DE)	21,03 (0,78)
Fuerza de agarre (kg) Promedio (DE)	15,62 (2,23)
Bioimpedanciometría	
Peso (kg) Promedio (DE)	74,21 (5,23)
Talla (m) Promedio (DE)	1,65 (0,02)
IMC (m/kg^2) Promedio (DE)	27,36 (2,16)
Agua corporal total (kg) Promedio (DE)	39,06 (3,24)
Contenido mineral óseo (kg) Promedio (DE)	3,78 (0,36)
Masa grasa corporal (kg) Promedio (DE)	19,37 (4,97)
Porcentaje de masa grasa (%) Promedio (DE)	25,18 (5,78)
Masa del músculo esquelético (kg) Promedio (DE)	27,36 (2,80)
Masa libre de grasa (kg) Promedio (DE)	54,83 (4,80)
Proteína corporal total (kg) Promedio (DE)	9,73 (0,91)
Fuerza muscular	
Normal, n (%)	33 (82,5)
Disminuida, n (%)	7 (17,5)

Fuente: elaborada por los autores.

Tabla 3. Regresión lineal univariable: masa muscular esquelética

Relación de las variables con la masa muscular esquelética			
Regresión lineal univariable			
Variable	B	IC	*p*
Sexo masculino	10,56	7,98 a 13,14	0,0001
Edad	-0,205	-0,36 a -0,04	0,01
Hipertensión arterial	2,49	-2,44 a 7,43	0,3
Diabetes *mellitus* tipo 2	-1,23	-5,67 a 3,21	0,56
Enfermedad renal crónica	1,49	-4,70 a 7,68	0,61
Tabaquismo	-1,07	-9,45 a 7,29	0,78
Osteoporosis	-4,4	-11,68 a 2,87	0,21
Menopausia	-0,75	-6,69 a 5,18	0,79
Historia de ascitis	0,57	-6,78 a 7,94	0,87
Historia de encefalopatía hepática	-2,4	-10,79 a 5,98	0,55
Historia de sangrado varicoso	1,57	-6,43 a 9,58	0,68
Clasificación KDIGO de enfermedad renal crónica	-0,04	-0,11 a 0,02	0,22
Puntaje Child-Pugh	-0,02	-0,15 a 0,10	0,71
IMC	-0,03	-0,06 a -0,006	0,01
Bioimpedanciometría			
- Agua corporal total	0,39	0,17 a 0,60	0,001
- Mineral	0,17	-0,04 a 0,39	0,11
- Masa grasa corporal	-0,02	-0,06 a 0,009	0,13
- Porcentaje de grasa corporal	0,061	0,01 a 0,11	0,017
- Masa libre de grasa	-0,16	-0,24 a -0,07	0,0001
- Proteína corporal total	2,43	2,07 a 2,8	0,0001
Antropometría			
- TSF	-0,002	-0,009 a 0,005	0,57
- MAMC	0,024	-0,003 a 0,05	0,08
- Fuerza de agarre	0,55	0,36 a 0,74	0,0001
- RFH-NPT	-1,38	-5,82 a 3,047	0,52

MAMC: circunferencia muscular de mitad de brazo; RFH-NPT: *Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool*; TSF: pliegue del tríceps. Fuente: elaborada por los autores.

Tabla 4. Regresión lineal multivariable: masa muscular esquelética

Relación de las variables con la masa muscular esquelética			
Variable	B	IC	*p*
Sexo masculino	0,13	-0,01 a 0,27	0,07
Edad	-0,005	-0,009 a -0,001	0,01
IMC	-0,048	-0,07 a -0,02	0,001
Agua corporal total	0,52	0,33 a 0,70	0,0001
Proteína corporal total	2,22	1,89 a 2,54	0,0001
Porcentaje de masa grasa corporal	0,28	0,01 a 0,04	0,0001
Masa libre de grasa	-0,21	-0,29 a -0,14	0,0001

Fuente: elaborada por los autores.

Prevalencia de malnutrición

Teniendo en cuenta los puntajes obtenidos en la RFH-NPT, el 40% (16 pacientes) tuvo riesgo moderado y alto de malnutrición. En cuanto a las tablas estandarizadas de la MAMC propuestas por Bishop y colaboradores[15], el 37,5% (15 pacientes) tuvo algún grado de desnutrición. El 17,5% (7 pacientes) se presentó con fuerza muscular disminuida, de acuerdo con las tablas por edad y sexo elaboradas por Budziareck y colaboradores[17]. De acuerdo con el IMCC, el 15% (6 pacientes) tuvo malnutrición.

DISCUSIÓN

El presente estudio identificó que los principales determinantes de la masa muscular esquelética en el paciente cirrótico fueron el sexo masculino, la edad, el IMC, el agua corporal total, el porcentaje de masa grasa, la masa libre de grasa, el valor de proteína corporal total y la fuerza de agarre.

Pocos trabajos han tratado de responder este interrogante. En 2019, un estudio realizado por Sung y colaboradores[19], demostró que la fuerza de agarre (< 18 kg para mujeres; < 26 kg para hombres), la edad (≥ 60 años), el antecedente de encefalopatía hepática y niveles elevados de proteína ligadora de Mac-2 positiva para aglutinina de *Wisteria floribunda* (WFA$^+$ -M2BP ≥ 1,86 COI; un marcador reciente de fibrosis hepática)[20] fueron los principales predictores de pérdida de masa muscular esquelética en una población de pacientes cirróticos.

Otro estudio, realizado por Hiraoka y colaboradores, concluyó que el aumento del puntaje Child-Pugh y la disminu-

Tabla 5. Regresión lineal univariable: fuerza muscular de acuerdo con las tablas de sexo y edad propuestas por Budziareck y colaboradores[17]

Regresión lineal univariable			
Variable	**OR**	**IC**	***p***
Sexo masculino	3,06	0,57 a 16,30	0,189
Edad	1,01	0,94 a 1,08	0,686
Hipertensión arterial	1,81	0,34 a 9,40	0,48
Diabetes *mellitus* tipo 2	1,31	0,25 a 6,87	0,74
Enfermedad renal crónica	2,9	0,41 a 20,27	0,283
Tabaquismo	1,2	0,11 a 12,81	0,87
Historia de ascitis	6,66	1,09 a 40,7	0,04
Historia de encefalopatía hepática	6	1,05 a 34,14	0,04
Presencia de várices	8,1	0,87 a 75,47	0,06
Clasificación KDIGO de enfermedad renal crónica	2,49	0,83 a 7,39	0,1
Terapia de disminución de amonio	6	1,05 a 34,14	0,04
Albúmina sérica	0,85	0,2 a 3,6	0,82
Puntaje Child-Pugh	7,46	1,26 a 44	0,02
IMC	1,2	0,98 a 1,5	0,07
IMC corregido	0,93	0,09:9,50	0,95
Bioimpedanciometría			
- Masa muscular esquelética	1,06	0,93 a 1,20	0,35
- Masa grasa corporal	1	0,92 a 1,08	0,97
- Porcentaje de grasa corporal	0,97	0,90 a 1,04	0,42
- Masa libre de grasa	1,08	1 a 1,18	0,05
- Proteína corporal total	1,21	0,82 a 1,79	0,32
Antropometría			
- TSF	1	0,91 a 1,09	0,98
- MAC	1,03	0,84 a 1,27	0,752
- MAMC	1,07	0,79 a 1,45	0,65
Escalas			
- Estado nutricional de acuerdo al MAMC	0,49	0,49 a 2,43	0,813
- RFH-NPT	5,69	1,09 a 29,71	0,039

Fuente: elaborada por los autores.

ción de los niveles de albúmina sérica fueron los factores de riesgo más importantes relacionados con disminución de la masa y la fuerza muscular en el paciente con enfermedad hepática crónica[21]. Nuestro estudio no encontró relación significativa entre los niveles de albúmina sérica y la masa ni la fuerza muscular.

Con respecto a los demás resultados, la relación que se encontró entre la masa muscular y el agua corporal total podría explicarse por el hecho de que el contenido de agua de la masa muscular esquelética es de aproximadamente entre el 70% y el 75%, lo que hará que el volumen de agua corporal total aumente a expensas del agua intracelular presente en las fibras del músculo esquelético[22].

Llama la atención el hecho de que, en nuestros resultados, se encontró una asociación negativa entre la masa muscular esquelética y la masa libre de grasa. Podría especularse que el mayor componente de la masa libre en estos pacientes está dado por el aumento del agua extracelular como resultado de los procesos fisiopatológicos propios de la enfermedad hepática crónica avanzada[23].

También logró demostrarse una relación significativa entre la masa y la fuerza muscular, cuya medición indirecta a través de la fuerza de agarre se ha venido perfilando en los últimos años como una herramienta no invasiva y costo-efectiva en la identificación temprana de la malnutrición en el paciente cirrótico[24] e incluso como predictor de mortalidad[25].

En cuanto a la fuerza muscular, nuestro análisis reveló resultados similares a los reportados en los estudios anteriores pues se encontraron relaciones significativas con el sexo masculino, la edad, la presencia y la gravedad de la enfermedad renal crónica y la masa libre de grasa; y el sexo fue el único predictor independiente en la regresión lineal multivariable.

En un estudio realizado por Nishikawa y colaboradores en 2021 se observó que en hombres los principales determinantes de pérdida de fuerza muscular fueron la edad, el diagnóstico de cirrosis, la tasa de filtración glomerular y la proporción entre el agua extracelular y el agua corporal total; mientras que en mujeres lo fueron el diagnóstico de cirrosis, las concentraciones de albúmina sérica, la proporción albúmina:bilirrubina, el tiempo de protrombina, el recuento plaquetario y la proporción entre el agua extracelular y el agua corporal total[26].

Por todo lo anterior, y teniendo en cuenta que existen claras diferencias entre ambos sexos con respecto a la fuerza muscular, de acuerdo con las tablas propuestas por Budziareck y colaboradores[17], se discriminó la población por sexo y edad y se demostró que las variables más relacionadas con la fuerza muscular fueron el puntaje Child-Pugh, la historia de ascitis, el antecedente de encefalopatía hepática, el consumo de terapias de disminución de amonio, la puntuación en la escala RFH-NPT y la masa libre de grasa. Algunos de estos factores, como el puntaje Child-Pugh y la historia de encefa-

lopatía también fueron reportados en los trabajos de Sung y colaboradores[19] e Hiraoka y colaboradores[21].

El uso de terapias de amonio se relacionó con disminución de la fuerza muscular. Este hallazgo no es sorpresivo y puede explicarse por el hecho de que en la actualidad, la indicación de estas terapias se limita al manejo de la encefalopatía manifiesta y a la profilaxis secundaria para evitar las recurrencias[27], lo que supone estadios más avanzados de enfermedad hepática crónica.

Con respecto a la escala RFH-NPT, su uso se ha correlacionado con deterioro clínico, gravedad de la enfermedad (de acuerdo a los puntajes Child-Pugh y MELD) y aparición de diferentes complicaciones clínicas como ascitis, síndrome hepatorrenal y encefalopatía hepática. Además, se ha demostrado que su aplicación es un predictor independiente de deterioro clínico y sobrevida libre de trasplantes, y que las mejorías en esta escala se asocian con mejoría de la sobrevida[18]. Las guías de la EASL más recientes respaldan su uso[1]. Nuestro estudio demostró que es la única escala de tamización que se asocia con la fuerza muscular de forma significativa, por lo que pareciera ser una herramienta válida para la identificación del paciente cirrótico con riesgo de malnutrición.

En el presente estudio, la prevalencia de malnutrición osciló entre el 15% y el 40% dependiendo del método utilizado, lo que refleja la falta de uniformidad entre los instrumentos disponibles y manifiesta la necesidad de herramientas precisas que puedan ser utilizadas en la práctica diaria. Todo esto, sumado a la heterogeneidad de los grupos incluidos en los estudios, la gravedad de la enfermedad, la etiología de la cirrosis y las comorbilidades presentadas, hace que la prevalencia de malnutrición en la literatura muestre una gran variación: entre el 10% y el 100%[28].

Teniendo en cuenta que en nuestro estudio la fuerza de agarre fue la única herramienta de valoración nutricional que se asoció de forma significativa con la masa muscular, se podría determinar que la prevalencia de malnutrición más exacta fue del 17,5%. La alta prevalencia evidenciada por la puntuación RFH-NPT (40%) no le resta validez, sino que, por el contrario, la posiciona como una buena herramienta de tamización con una muy buena sensibilidad.

Las demás mediciones que se han utilizado en la valoración nutricional del paciente cirrótico no tuvieron una asociación significativa entre sí ni con la RFH-NPT. Por tal motivo, nuestros resultados no apoyan el uso de ninguno de ellos (IMCC, MAMC, TSF, MAC) en la práctica diaria.

La principal limitación de nuestro estudio fue el tamaño muestral, teniendo en cuenta que la recolección de pacientes se vio restringida por la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). Además, no se cuenta con tablas nacionales estandarizadas para las medidas antropométricas (MAC, TSF, MAMC) ni de los valores de fuerza de agarre utilizados en el presente estudio. Para realizar una adecuada interpretación de los resultados, se deberían diseñar unas tablas locales que den cuenta de las características propias de nuestra población.

Como principal fortaleza está el hecho de que es el primer estudio que evalúa el estado nutricional del paciente cirrótico de forma integral en Latinoamérica.

CONCLUSIONES

La masa muscular esquelética del paciente cirrótico se asoció principalmente con la edad, cambios en la composición corporal y la fuerza de agarre.

Los principales determinantes de la fuerza muscular fueron el estadio de la enfermedad, el consumo de terapias de disminución de amonio y la puntuación en la escala RFH-NPT. Esta última parece ser una herramienta útil para la tamización del estado nutricional del paciente cirrótico en la práctica diaria.

ANEXO 1

Tablas de TSF y MAMC estandarizadas para edad y sexo propuestas por Bishop y colaboradores en 1981[15]

Valores de referencia de TSF distribuidos por edad en hombres estadounidenses

Grupo etario	Tamaño de la muestra	Población estimada	Media	Percentil						
Edad		Millones	mm	5	10	25	50	75	90	95
18-74	5261	61,18	12,0	4,5†	6,0	8,0	11,0	15,0	20,0	23,0
18-24	773	11,78	11,2	4,0	5,0	7,0	9,5	14,0	20,0	23,0
25-34	804	13,00	12,6	4,5	5,5	8,0	12,0	16,0	21,5	24,0
35-44	664	10,68	12,4	5,0	6,0	8,5	12,0	15,5	20,0	23,0
45-54	765	11,15	12,4	5,0	6,0	8,0	11,0	15,0	20,0	25,5
55-64	598	9,07	11,6	5,0	6,0	8,0	11,0	14,0	18,0	21,5
65-74	1657	5,50	11,8	4,5	5,5	8,0	11,0	15,0	19,0	22,0

†Los valores están dados en unidades de mm. Tabla desarrollada a partir de los datos recolectados durante el NHANES I de 1971 a 1974.

Valores de referencia de TSF distribuidos por edad en mujeres estadounidenses

Grupo etario	Tamaño de la muestra	Población estimada	Media	Percentil						
Edad		Millones	mm	5	10	25	50	75	90	95
18-74	8410	67,84	23,0	11,0†	13,0	17,0	22,0	28,0	34,0	37,5
18-24	1523	12,89	19,4	9,4	11,0	14,0	18,0	24,0	30,0	34,0
25-34	1896	13,93	21,9	10,5	12,0	16,0	21,0	26,5	33,5	37,0
35-44	1664	11,59	24,0	12,0	14,0	18,0	23,0	29,5	35,5	39,0
45-54	836	12,16	25,4	13,0	15,0	20,0	25,0	30,0	36,0	40,0
55-64	669	9,98	24,9	11,0	14,0	19,0	25,0	30,5	35,0	39,0
65-74	1822	7,28	23,3	11,5	14,0	18,0	23,0	28,0	33,0	36,0

†Los valores están dados en unidades de mm. Tabla desarrollada a partir de los datos recolectados durante el NHANES I de 1971 a 1974.

Valores de referencia de MAMC distribuidos por edad en hombres estadounidenses

Grupo etario	Tamaño de la muestra	Población estimada	Media	Percentil						
Edad		Millones	cm	5	10	25	50	75	90	95
18-74	5261	61,18	28,0	23,8†	24,8	26,3	27,9	29,6	31,4	32,5
18-24	773	11,78	27,4	23,5	24,4	25,8	27,2	28,9	30,8	32,3
25-34	804	13,00	28,3	24,2	25,3	26,5	28,0	30,0	31,7	32,9
35-44	664	10,68	28,8	25,0	25,6	27,1	28,7	30,3	32,1	33,0
45-54	765	11,15	28,2	24,0	24,9	26,5	28,1	29,8	31,5	32,6
55-64	598	9,07	27,8	22,8	24,4	26,2	27,9	29,6	31,0	31,8
65-74	1657	5,50	26,8	22,5	23,7	25,3	26,9	28,5	29,9	30,7

†Los valores están dados en unidades de cm. Tabla desarrollada a partir de los datos recolectados durante el NHANES I de 1971 a 1974.

Valores de referencia de MAMC distribuidos por edad en mujeres estadounidenses

Grupo etario	Tamaño de la muestra	Población estimada	Media	Percentil						
Edad		Millones	cm	5	10	25	50	75	90	95
18-74	8410	67,84	22,2	18,4†	19,0	20,2	21,8	23,6	25,8	27,4
18-24	1523	12,89	20,9	17,7	18,5	19,4	20,6	22,1	23,6	24,9
25-34	1896	13,93	21,7	18,3	18,9	20,0	21,4	22,9	24,9	26,6
35-44	1664	11,59	22,5	18,5	19,2	20,6	22,0	24,0	26,1	27,4
45-54	836	12,16	22,7	18,8	19,5	20,7	22,2	24,3	26,6	27,8
55-64	669	9,98	22,8	18,6	19,5	20,8	22,6	24,4	26,3	28,1
65-74	1822	7,28	22,8	18,6	19,5	20,8	22,5	24,4	26,5	28,1

†Los valores están dados en unidades de cm. Tabla desarrollada a partir de los datos recolectados durante el NHANES I de 1971 a 1974.

REFERENCIAS

1. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019;70(1):172-93. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024
2. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. Nutrition. 2005;21(2):113-7. https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.02.002
3. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015;63(3):743-52. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022
4. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;68(2):723-50. https://doi.org/10.1002/hep.29913
5. Calès P, Zabotto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. Gastroenterology. 1990;98(1):156-62. https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)91305-P
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57. https://doi.org/10.1002/hep.29367
7. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2020;71(2):686-721. https://doi.org/10.1002/hep.31060
8. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560-99. https://doi.org/10.1002/hep.29800
9. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72(2):671-722. https://doi.org/10.1002/hep.31065
10. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;71(1):306-33. https://doi.org/10.1002/hep.30866
11. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019;69(1):394-419. https://doi.org/10.1002/cld.874
12. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2010;51(2):660-78. https://doi.org/10.1002/hep.23294

13. Campillo B, Richardet J-P, Bories P-N. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. Gastroenterol Clin Biol. 2006;30(10):1137-43. https://doi.org/10.1016/S0399-8320(06)73491-1
14. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abraldes JG, et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(10):1473-1480.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.04.040
15. Bishop CW, Bowen PE, Ritchey SJ. Norms for nutritional assessment of American adults by upper arm anthropometry. Am J Clin Nutr. 1981;34(11):2530-9. https://doi.org/10.1093/ajcn/34.11.2530
16. Campillo B, Paillaud E, Uzan I, Merlier I, Abdellaoui M, Perennec J, et al. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. Clin Nutr. 2004;23(4):551-9. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2003.10.003
17. Budziareck MB, Pureza Duarte RR, Barbosa-Silva MCG. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. Clin Nutr. 2008;27(3):357-62. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.03.008
18. Sung JH, Uojima H, Hidaka H, Tanaka Y, Wada N, Kubota K, et al. Risk factors for loss of skeletal muscle mass in patients with cirrhosis. Hepatol Res. 2019;49(5):550-8. https://doi.org/10.1111/hepr.13308
19. Ito K, Murotani K, Nakade Y, Inoue T, Nakao H, Sumida Y, et al. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein levels and liver fibrosis: A meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(12):1922-30. https://doi.org/10.1111/jgh.13802
20. Hiraoka A, Michitaka K, Izumoto H, Ueki H, Kitahata S, Aibiki T, et al. Relative changes in handgrip strength and skeletal muscle volume in patients with chronic liver disease over a 2-year observation period. Hepatol Res. 2018;48(7):502-8. https://doi.org/10.1111/hepr.13051
21. Lorenzo I, Serra-Prat M, Yébenes JC. The Role of Water Homeostasis in Muscle Function and Frailty: A Review. Nutrients. 2019;11(8):1857. https://doi.org/10.3390/nu11081857
22. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006;44(1):217-31. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013
23. Devapriya Rejeev, Nagaraja BS, Kiran S, Chaitra KR. Handgrip strength is a better tool for assessing early malnutrition than subjective global assessment in liver cirrhosis. Int J Heal Clin Res. 2021;4(13 SE-Articles):354-7.
24. Daphnee DK, John S, Vaidya A, Khakhar A, Bhuvaneshwari S, Ramamurthy A. Hand grip strength: A reliable, reproducible, cost-effective tool to assess the nutritional status and outcomes of cirrhotics awaiting liver transplant. Clin Nutr ESPEN. 2017;19:49-53. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.01.011
25. Nishikawa H, Yoh K, Enomoto H, Ikeda N, Takashima T, Aizawa N, et al. Predictors for Grip Strength Loss in Patients With Chronic Liver Diseases. In Vivo. 2021;35(1):363-71. https://doi.org/10.21873/invivo.12267
26. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60(2):715-35. https://doi.org/10.1002/hep.27210
27. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. Dig Dis Sci. 2016;61(6):1735-43. https://doi.org/10.1007/s10620-015-4015-z
28. Rivera Irigoin R, Abilés J. Soporte nutricional en el paciente con cirrosis hepática. Gastroenterol Hepatol. 2012;35(8):594-601. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.03.001

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.952

Artículo de revisión

Hígado graso (parte 1): aspectos generales, epidemiología, fisiopatología e historia natural

Non-alcoholic fatty liver disease part 1: general aspects, epidemiology. pathophysiology and natural history

Jhon Edison Prieto-Ortiz,[1*] Carlos Bernardo Sánchez-Luque,[2] Rolando Ortega-Quiroz.[3]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Prieto-Ortiz JE, Sánchez-Luque CB, Ortega-Quiroz R. Hígado graso (parte 1): aspectos generales, epidemiología, fisiopatología e historia natural. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):420-433. https://doi.org/10.22516/25007440.952

[1] Médico especialista en Medicina interna, Gastroenterología y Hepatología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de enfermedades hepáticas y digestivas (CEHYD). Bogotá, Colombia.
[2] Médico especialista en Medicina interna y Gastroenterología, Universidad del Rosario, Universidad Nacional de Colombia. Organización Sanitas, Centro de enfermedades hepáticas y digestivas (CEHYD). Bogotá, Colombia.
[3] Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Hepatología, Universidad de Cartagena, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Clínic de Barcelona. Jefe del servicio de gastroenterología y hepatología, Clínica del Norte. Barranquilla, Colombia.

***Correspondencia:** Jhon Edison Prieto-Ortiz.
prieto.jhon@gmail.com

Fecha recibido: 02/08/2022
Fecha aceptado: 23/09/2022

Resumen

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) se define por la presencia de grasa o esteatosis en los hepatocitos y abarca un espectro que va desde la esteatosis simple, pasa por la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con inflamación y fibrosis, y finaliza en la cirrosis. Se considera una prevalencia mundial global cercana al 25% en la población general y se diagnóstica entre los 40 y 50 años, con variaciones respecto al sexo predominante y con diferencias étnicas (la población hispana es la más afectada). El hígado graso está asociado al síndrome metabólico (SM), y la obesidad se considera el principal factor de riesgo con su presencia y con su progresión.

El hígado graso es un trastorno complejo y muy heterogéneo en su fisiopatología, que resulta de la interacción de múltiples elementos: factores genéticos, epigenéticos, ambientales, culturales, entre otros. Todo ello en conjunto lleva a incremento paulatino de grasa hepática, resistencia a la insulina y alteraciones hormonales y de la microbiota intestinal, lo que genera un daño hepatocelular a través de la formación de radicales libres de oxígeno y activación de la fibrogénesis hepática.

La historia natural del hígado graso es dinámica: los pacientes con esteatosis simple tienen bajo riesgo de progresión a cirrosis, mientras que en los pacientes con NASH este riesgo se aumenta; sin embargo, el proceso puede ser reversible y algunas personas tendrán una mejoría espontánea. La fibrosis parece ser el determinante de la mortalidad global y de los desenlaces asociados a la enfermedad hepática; se considera que en todos los pacientes la fibrosis empeora una etapa cada 14 años y en NASH empeora en una etapa cada 7 años. Estudios previos concluyen que aproximadamente 20% de los casos de esteatosis simple progresan a NASH y que, de ellos, aproximadamente el 20% progresan a cirrosis, con presencia de hepatocarcinoma (HCC) en el 5% a 10% de ellos.

Palabras clave

Hígado graso, fisiopatología, historia natural.

Abstract

Fatty liver or NAFLD is defined by the presence of fat or steatosis in hepatocytes and covers a spectrum that goes from simple steatosis, through steatohepatitis (NASH), with inflammation and fibrosis and ending in cirrhosis. It is considered a global world prevalence close to 25% in the general population and is diagnosed between 40 and 50 years, with variations regarding the predominant sex and with ethnic differences, affecting more the Hispanic population. Fatty liver is associated with metabolic syndrome (MS), and obesity is considered the main risk factor for its presence and progression.

Fatty liver is a complex and very heterogeneous disorder in its pathophysiology, resulting from the interaction of multiple elements, genetic, epigenetic, environmental, cultural factors, etc. All this together leads to an accumulation of hepatic fat, insulin resistance, hormonal and intestinal microbiota alterations, generating hepatocellular damage through the formation of free oxygen radicals and activation of hepatic fibrogenesis.

The natural history of fatty liver is dynamic, patients with simple steatosis have a low risk of progression to cirrhosis, in patients with NASH this risk is increased, however, the process may be reversible, and some people will have spontaneous improvement. Fibrosis seems to be the determinant of overall mortality and outcomes associated with liver disease, it is considered that in all patients fibrosis worsens one stage every 14 years, in NASH it worsens one stage every seven years. Previous studies conclude that approximately 20% of cases of simple steatosis progress to NASH and that approximately 20% of them progress to cirrhosis, with the presence of hepatocellular carcinoma (HCC) in 5 to 10% of them.

Keywords

Non-alcoholic Fatty liver disease, pathophysiology, natural history.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

Las primeras observaciones de pacientes con hígado graso datan del siglo XIX[1], la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), o hígado graso, como se le denomina frecuentemente, fue descrita por primera vez por Zelman en 1952, al observar la presencia de enfermedad hepática en pacientes muy obesos[2]. Ludwig en 1980 describió el término de *esteatohepatitis no alcohólica* (NASH), al evidenciar una enfermedad con cambios histológicos similares a los observados en pacientes con hepatitis alcohólica, pero con consumo de alcohol insignificante o ausente[3], concepto que continua vigente. El hígado graso es la primera causa de consulta en los servicios de hepatología y es frecuente en otras consultas de especialistas clínicos y médicos de atención primaria, debido por un lado, a cambios de hábitos en la vida moderna, dietas hipercalóricas y sedentarismo, y por otro lado, a un mayor acceso a los sistemas de salud, con el uso creciente de ayudas diagnósticas que llevan a frecuentes hallazgos ocasionales de "un hígado graso "en una imagen (usualmente ecografía) o unas transaminasas elevadas en pacientes asintomáticos[4], razón por la cual todos los médicos debemos estar preparados para su atención. Por lo anterior se desarrollan estas 2 revisiones de tema.

DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

El hígado graso, o NAFLD, se define por la presencia de grasa o esteatosis en los hepatocitos y abarca un espectro que va desde la etapa inicial, la esteatosis simple sin inflamación y fibrosis, pasando por la esteatohepatitis (NASH), con inflamación y fibrosis, hasta la cirrosis, la etapa más avanzada[5]. Recientemente se ha propuesto el término *MAFLD* (Metabolic-Associated Fatty Liver Disease) para englobar las alteraciones metabólicas asociadas a hígado graso[6]. Se debe esperar hasta un consenso con respecto a esta nueva definición que surge, en parte, debido a que el hígado graso es una enfermedad muy heterogénea con múltiples subgrupos.

El hígado graso se diagnostica ante la presencia de esteatosis hepática en cualquier imagen, (usualmente una ecografía), o en una biopsia hepática en el 5% o más del tejido examinado, con o sin inflamación o fibrosis. Se deben descartar causas secundarias de esteatosis hepática como:

- Consumo de alcohol mayor de 20 g/día para hombres y mayor de 10 g/día para mujeres.
- Ingesta de medicamentos hepatotóxicos en los últimos 6 meses previo al estudio.
- Virus de la hepatitis B y C, hemocromatosis, autoinmunidad y otras causas de hepatopatía crónica[5].

EPIDEMIOLOGÍA

Younossi evidenció una prevalencia mundial global cercana al 25% en la población general, con variaciones importantes según la región del mundo evaluada; el Medio Oriente y Suramérica mostraron las mayores prevalencias, 32% y 31%, respectivamente, Norteamérica 24%, Europa 23% y África 13%[7]. En Estados Unidos, otros estudios han mencionado prevalencias de NAFLD del 10% al 46%[8, 9]. En Latinoamérica, en un estudio mexicano con 2503 individuos se detectó NAFLD en 14,3%, asociado a sobrepeso, obesidad y dislipidemia[10]. En Chile, otro estudio con 832 pacientes evidenció hígado graso en el 23,4%[11]. En Colombia no tenemos datos exactos de prevalencia, pero la encuesta nacional de la situación nutricional del 2015 (ENSIN) informó sobrepeso en el 19,1% de los encuestados entre 13 y 17 años y en el 38,4% de los adultos[12].

Es importante anotar que la prevalencia de NAFLD ha ido aumentando con el tiempo, hecho demostrado al comparar tres períodos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES): entre 1988 y 1994, la prevalencia de NAFLD (definida como niveles elevados de aminotransferasas séricas en ausencia de una explicación, lo que podría llevar a subdiagnóstico) fue del 5,5% , entre 1999 y 2004 fue del 9,8% y entre 2005 y 2008 fue del 11%, lo que representa el 47%, 63% y 75% de las enfermedades hepáticas crónicas durante esos períodos. respectivamente[13].

El hígado graso se diagnostica usualmente entre los 40 y los 50 años[14], con variación respecto al sexo predominante: en unos estudios son las mujeres[3, 15-17] y en otros, los hombres[18-20].

Existen diferencias étnicas en la prevalencia de NAFLD[18, 21]. Un estudio del contenido de triglicéridos hepáticos en 2287 sujetos de una muestra poblacional multiétnica de Estados Unidos encontró una mayor prevalencia de esteatosis hepática en hispanoamericanos (45%) en comparación con blancos (33%) o negros (24%)[18]. La mayor prevalencia en los hispanos se explicó por una mayor prevalencia de obesidad.

El hígado graso y más la NASH están asociados al síndrome metabólico (SM)[5, 20-23]. La obesidad se considera el principal factor de riesgo, ya que el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura se correlacionan positivamente tanto con la presencia de hígado graso como con la progresión de la enfermedad[22]. El 80% de los pacientes son obesos[24, 25], 72% presentan dislipidemia[25-27], la diabetes tipo 2 (DM2) se encuentra en 45% a 65% de pacientes con NAFLD y se asocia directa y fuertemente con gravedad y progresión del hígado graso[5, 25-28]. La combinación de obesidad, hipertensión sistémica, dislí-

pidemia y resistencia a la insulina o diabetes incrementa el riesgo de fibrosis grave y de enfermedad cardiovascular de forma independiente[25, 28-30].

El hígado graso es la enfermedad hepática más frecuente en niños y adolescentes obesos y se asocia con trastornos sistémicos crónicos como hipertensión, dislipidemia y mayor riesgo de DM2 y enfermedades cardiovasculares, en la población pediátrica se calcula una prevalencia del hígado graso entre 7,6% y 34%[31-33].

Las epidemias de hígado graso y obesidad son un problema de salud pública a nivel mundial[5, 23, 27] y, de hecho, el hígado graso es la indicación de más rápido crecimiento para el trasplante hepático por cirrosis descompensada o HCC[34, 35].

FISIOPATOLOGÍA

El hígado graso es un trastorno complejo y muy heterogéneo en su fisiopatología, que resulta de la interacción de múltiples elementos, factores genéticos, epigenéticos, ambientales, culturales, entre otros. Todo ello en conjunto produce acumulación de grasa hepática, resistencia a la insulina, alteraciones hormonales y de la microbiota intestinal, lo que genera un daño hepatocelular a través de la formación de radicales libres de oxígeno y activación de la fibrogénesis hepática.

Genética

El primer estudio de asociación del genoma completo en hígado graso (GWAS) mostró la importancia de la herencia en la acumulación de grasa hepática y resaltó la susceptibilidad a la enfermedad según el estado genético de los individuos[36]; posteriormente, estudios en gemelos confirmaron el componente hereditario de la esteatosis y la fibrosis[37], y otros estudios de asociación informaron variantes genéticas asociadas con el riesgo de hígado graso, responsables de codificar proteínas reguladoras del metabolismo de los lípidos hepáticos que llevan a la acumulación de grasa hepática y asociadas al desarrollo y progresión de fibrosis[38, 39], y cuya expresión fenotípica se desencadena por factores dietéticos y la adiposidad[39]. Los genes y sus variantes o polimorfismos (SNP) más importantes se presentan a continuación.

Gen PNPLA3

Codifica una fosfolipasa, la adiponutrina, reguladora del metabolismo de los triglicéridos y retinoides[33, 39]. Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) del gen, el rs738409 (C > G), resulta en una variación de sentido (I148M) que inhibe la enzima mediante un represor que se une competitivamente al coactivador de lipasa adipocítica de triglicéridos (ATGL), lo que provoca una mayor acumulación de lípidos (hasta un 75% más)[36, 40, 41]. Los individuos con variante en el nucleótido G tienen un riesgo 3,2 veces mayor de desarrollar fibrosis hepática, y la NASH es más prevalente en los individuos GG que en los CC (*odds ratio* [OR]: 3,49)[41]. La variante se ha asociado con esteatohepatitis, fibrosis y cáncer, y se ha encontrado que igualmente promueve el daño hepático en hígado graso alcohólico, hepatitis C crónica e infecciones que promueven la esteatosis hepática[39].

La frecuencia de la variante PNPLA3-I148M se correlacionó con el origen étnico y la prevalencia de hígado graso en la población, siendo común en la población mezclada (frecuencia del 26%), más prevalente en población hispana (49%) y menos prevalente en la africana (12–17%)[36]. Además, la penetrancia de esta variante en la población europea es comparable a los efectos de la mutación de la enfermedad hepática monogénica, con la homocigota GG, que tiene una probabilidad alta hasta 12 veces mayor, de desarrollar HCC en pacientes con NAFLD[42, 43].

Gen TM6SF2 o miembro 2 de la superfamilia transmembrana 6

El gen regula el contenido de lípidos de los hepatocitos codificando una proteína transmembrana del retículo endoplásmico (RE), asociada con la eliminación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)[44]. Su polimorfismo (SNP), rs58542926 (G > A) que resulta en la variante E167K, se relacionó con niveles altos de triglicéridos hepáticos y riesgo de fibrosis avanzada incrementado[45]. Por el contrario, esta variante disminuye la secreción de VLDL por los hepatocitos y reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular[46].

Gen MBOAT7, dominio 7 de O-aciltransferasa unido a la membrana (MBOAT7)

La expresión del gen MBOAT7 produce la enzima lisofosfatidilinositol (LPI) aciltransferasa, una proteína de la endomembrana que cataliza la producción de fosfatidilinositol (PI), componente de las membranas celulares y su SNP rs641738 se ha asociado también con incremento de la fibrosis en hígado graso[47, 48].

Gen GCKR, gen regulador de la glucocinasa (GCKR)

Se expresa en el hígado y codifica una proteína que actúa como inhibidor alostérico de la GCK, enzima responsable de la homeostasis de la glucosa en sangre. Su variante genética SNP rs780094 se asocia a un mayor nivel sérico de triacilglicerol en ayunas en hígado graso[49].

Gen HSD17B13, hidroxiesteroide 17-deshidrogenasa (HSD17B13)

Su SNP rs72613567 es protector y reduce el riesgo en hígado graso, se asoció a niveles reducidos de alanina-aminotransferasa (ALT)[50, 51].

Base genética de la resistencia a la insulina

Se ha asociado con polimorfismos en el gen de la apolipoproteína C3, interleucina 6 (IL-6) y adiponutrina[52-55], con alteraciones en la actividad transcripcional del promotor del coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPARGC1A)[52]; adicionalmente, otras citocinas y adipocinas involucradas en la señalización del receptor de insulina parecen estar alteradas en el tejido adiposo omental de los pacientes con NASH[55].

Otros elementos genéticos: ARN no codificantes (ARNnc)

Son ARN que no codifican proteínas funcionales y se agrupan según su tamaño, pequeños (micro-ARN) y grandes, incluidos los ARN largos y los circulares. Regulan múltiples vías biológicas, captación de lípidos, lipogénesis *de novo*, oxidación de lípidos, exportación de lípidos hepáticos, apoptosis, proliferación celular o fibrosis[56]. Por lo menos una docena de micro-ARN se han asociado fuertemente con el desarrollo de hígado graso[56, 57]. A medida que aumenta la muerte celular con la progresión de la esteatohepatitis, se liberan directamente o empaquetados en exosomas a la circulación, lo que también los convierte en biomarcadores potenciales para el estado del hígado graso[58].

Acúmulo excesivo de lípidos en el hígado

El desequilibrio hepático en la entrada y salida de grasas, debido a cambios en el estilo de vida por el alto consumo de calorías, sedentarismo, síndrome metabólico, alteraciones hormonales y genéticas resulta en la esteatosis hepática con exceso de triglicéridos, ácidos grasos libres (AGL), ceramidas y colesterol libre. Esto puede ocurrir por la importación excesiva de AGL del tejido adiposo, por una disminución de la exportación hepática de AGL (secundaria a una reducida síntesis o secreción de VLDL), o por una alteración de la β-oxidación de AGL. Las principales fuentes de triglicéridos son los ácidos grasos almacenados en el tejido adiposo y los ácidos grasos recién elaborados en el hígado mediante lipogénesis *de novo*[59, 60]. Adicionalmente, se ha informado que la lipogénesis *de novo* (LDN) está regulada al alza en los pacientes con hígado graso, es tres veces mayor en comparación con los pacientes de control y esta vía puede ser patogénicamente más relevante en pacientes mayores y hombres[61, 62].

El aumento del tejido adiposo visceral y la grasa intrahepática se correlacionan con un aumento de la gluconeogénesis, un aumento de los niveles de AGL y resistencia a la insulina; la grasa visceral también se ha asociado con inflamación y fibrosis hepática en pacientes con NASH independientemente de la resistencia a la insulina, un efecto posiblemente mediado por la IL-6 (citocina proinflamatoria)[63, 64].

Resistencia a la insulina

Es uno de los mecanismos básicos en la fisiopatología del hígado graso, se presenta en la mayoría de los pacientes obesos y diabéticos, aunque se puede encontrar también en pacientes delgados no diabéticos[65-67]. La resistencia a la insulina desencadena múltiples eventos en el metabolismo de los lípidos: aumento en la lipólisis periférica y en la síntesis de triglicéridos, mayor captación hepática de AGL y, por todo lo anterior, acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, lo que a su vez resulta en un cambio preferencial de los carbohidratos a la β-oxidación de AGL[65, 68, 69]. Las vías moleculares que conducen a la resistencia a la insulina son complejas y no se han dilucidado por completo, pero varias moléculas parecen interferir con las acciones de la insulina a nivel celular; por ejemplo, se ha demostrado que los ácidos biliares lipofílicos promueven la sensibilidad a la insulina y disminuyen la gluconeogénesis y la trigliceridemia hepática mediante la unión al receptor nuclear farnesoide X[70].

Microbiota intestinal

El microbioma intestinal humano se compone de 10 a 100 billones de microorganismos, principalmente bacterias; tiene diez veces más microorganismos intestinales que células eucariotas humanas[71] y es susceptible a alteraciones ambientales y fisiopatológicas, por lo cual desempeña un papel fundamental en la fisiopatología del hígado graso. La microbiota se ha asociado a lesión directa e indirecta de la célula hepática a través de varios mecanismos que producen lipotoxicidad, daño oxidativo y fibrosis secundaria[72-79]:

- Cambios de la microbiota normal: sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado o cambios en la composición de la microbiota intestinal (por ejemplo, composición de macronutrientes en dietas ricas en fructosa y grasas saturadas).
- Aumento de la permeabilidad intestinal asociada posiblemente a sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, cambios en la composición de la microbiota y traslocación bacteriana.
- Mayor producción de endotoxinas.

- Generación de productos tóxicos como el alcohol y acetaldehído endógenos a nivel colónico por bacterias y levaduras, y otros metabolitos de la microbiota intestinal como el ácido N, N, N-trimetil-5-aminovalérico (TMAVA), que reduce la síntesis de carnitina y la oxidación de ácidos grasos hepáticos, y lleva a esteatosis hepática.
- Deconjugación de sales biliares e inactivación de los lipótropos hepáticos, como la colina.

En la disbiosis intestinal, definida como el desequilibrio entre las comunidades microbianas residentes y el huésped, un aumento de la permeabilidad intestinal puede conducir a una translocación patológica de productos microbianos al hígado a través de la vena porta[73-75]; en este proceso se producen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), que son reconocidos por receptores selectivos en el hígado, principalmente receptores tipo Toll, y generan una respuesta inmunitaria innata crónica que libera patrones moleculares asociados al daño (DAMP)[80]. Además, los metabolitos derivados de la microbiota, como los ácidos biliares modificados, la colina y el etanol, alteran el metabolismo hepático y desencadenan una respuesta inflamatoria[72, 75, 77-80].

Péptidos y hormonas

Leptina

Es un péptido producido en el tejido adiposo, su ausencia se asocia con obesidad masiva en ratones (ob/ob) y en humanos. La leptina induce la desfosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina, lo que hace que los hepatocitos sean más resistentes a la insulina[81]. Parece que la resistencia a la leptina en el sistema nervioso central, más que en el hígado, puede ser importante en la patogenia de la NASH, lo que se dedujo al observar que la infusión de leptina en el sistema nervioso central de ratones con hígado graso corrigió la resistencia a la insulina y el hígado graso, mientras que la administración periférica no lo hizo[82].

Adiponectina

Es otra hormona secretada únicamente en el tejido adiposo con efectos beneficiosos en el metabolismo de los lípidos, mejora la β-oxidación de los ácidos grasos en el músculo y la depuración de lípidos plasmáticos, además mediante la inhibición de la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en el hígado, produce efectos antiinflamatorios directos[83]. La adiponectina parece tener alguna relación con la modulación de la sensibilidad a la insulina y niveles circulantes bajos de la hormona se han correlacionado con la gravedad de los hallazgos histopatológicos en NASH[84].

Resistina

Es una proteína derivada del tejido adiposo asociada al desarrollo de resistencia a la insulina. En una investigación con ratones, la sobreexpresión de resistina llevó a niveles de AGL alterados, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia[85].

Incretinas

Son hormonas derivadas del intestino, como el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), que potencian la secreción de insulina después de la ingestión de alimentos y desempeñan un papel importante en la homeostasis de la glucosa[86].

Otros factores asociados propuestos

Factores ambientales

Los factores de riesgo modificables, como el trabajo por turnos y los viajes que perturban la alimentación normal y los ciclos de sueño y vigilia, promueven la adiposidad, el síndrome metabólico y la enfermedad del hígado graso no alcohólico[87]. La interrupción prolongada de los ritmos circadianos normales en ratones con hígado graso induce el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica al desregular la comunicación cruzada entre dos receptores de hormonas nucleares: el receptor X farnesoide (FXR) y el receptor de androstano constitutivo (CAR), lo que lleva a la supresión de FXR, acumulación hepática de ácidos biliares, sobreactivación de CAR inducida por ácidos biliares y eventual lesión hepática, fibrosis y neoplasia dependientes del CAR[88-90]. También se han implicado como factores patogénicos las toxinas ambientales[91] y la apnea obstructiva del sueño, que generan inflamación[92, 93].

Daño hepatocelular

Se produce finalmente por la formación de radicales libres generados por:

- Inducción de lipoxigenasas microsomales del citocromo p-450, a partir de los AGL.
- El cambio a β-oxidación de los AGL más defectos preexistentes en la fosforilación oxidativa mitocondrial (anomalías estructurales mitocondriales significativas), que se han demostrado por microscopía electrónica de hepatocitos de pacientes con NASH, no observados en pacientes con esteatosis hepática simple[22, 64-70].

Estas 2 vías conjuntamente llevan a daño hepatocelular y fibrosis, mediante la activación de múltiples procesos como el factor nuclear kappa B (NF-κB), aumento en la producción de citocinas, activación del TNF-α, el sistema del

complemento, la mieloperoxidasa plasmática y las células asesinas naturales[65, 94-96].

La formación de radicales libres de oxígeno y la peroxidación lipídica pueden agotar las enzimas antioxidantes como el glutatión, la vitamina E, el betacaroteno y la vitamina C, lo que vuelve al hepatocito más susceptible a la lesión oxidativa, y en este proceso los niveles séricos de xantina oxidasa que producen las especies reactivas de oxígeno se encuentran aumentados al compararlos con pacientes controles, mientras que, por el contrario, los niveles de múltiples enzimas antioxidantes se encuentran disminuidos[97, 98].

Se ha descrito una correlación entre la gravedad de la enfermedad y el aumento de la expresión de los receptores depuradores oxidativos[99]. La serotonina se ha implicado como fuente de especies reactivas de oxígeno en NASH, el aumento del catabolismo de la serotonina, resultó en un aumento de los niveles de especies oxidativas reactivas y necroinflamación en un modelo animal[100].

El hierro contribuye al daño hepatocelular mediante la formación de especies de radicales libres de oxígeno generados en su proceso de reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+}[101], asociado al desarrollo de NASH; también se ha observado un aumento del hierro en los pacientes con resistencia a la insulina de forma independiente[102]. Una mayor concentración de hierro hepático parece correlacionarse con la gravedad de la fibrosis en la NASH[103].

El sistema inmunitario innato juega un papel en la progresión del hígado graso[104, 105]. Una respuesta inmunitaria fisiológica y adecuada es fundamental para la resolución de un daño hepático y la regeneración normal del hígado, mientras que una respuesta exagerada y persistente del sistema inmunitario innato puede conducir a una inflamación crónica del hígado y a las consecuencias de ello. Los PAMP y los DAMP activan y mantienen una respuesta inmunitaria innata mediada por un receptor de reconocimiento de patrones, característica del hígado graso y una compleja comunicación cruzada intercelular entre las diferentes células inmunitarias innatas, células asesinas naturales, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos, hepatocitos y células estrelladas hepáticas (HSC); el resultado de esto define la progresión a esteatohepatitis y fibrosis[105].

Figura 1. Fisiopatología del hígado graso. Fuente: elaboración propia.

Fuera de la muerte de los hepatocitos por la lipotoxicidad directa y la liberación de DAMP, se ha identificado la piroptosis como una nueva forma de muerte celular programada en hígado graso, caracterizada por la activación y ensamblaje de complejos multiproteicos, llamados *inflamasomas*[106, 107], el más estudiado es el dominio de unión a nucleótidos, una familia de repeticiones ricas en leucina (NLR), dominio de pirina que contiene 3 inflamasomas (NLRP3). Una vez activado, el inflamasoma NLRP3 escinde la procaspasa 1 a su forma madura (caspasa-1) que posteriormente escinde IL-1β, IL-18 y gasdermina D. La IL-1 y la IL-18 son citocinas altamente proinflamatorias que se liberan en el espacio extracelular en parte a través de los poros transmembrana formados por gasdermina D[108, 109]. Todos los factores fisiopatológicos se resumen en la **Figura 1**.

La fibrosis hepática es la característica patológica que predice los diferentes resultados asociados a la lesión hepática en el hígado graso[110, 111] y su génesis, fibrogénesis hepática o formación de cicatriz; es un proceso dinámico de acumulación de matriz extracelular (MEC) en la que la célula estrellada hepática (anteriormente denominada *lipocito*, *célula de Ito*, o *célula perisinusoidal*) es su principal fuente en el hígado normal y fibrótico[112].

Un daño hepático crónico estimula de forma paracrina las células vecinas, como las células endoteliales sinusoidales, células de Kupffer, monocitos y plaquetas, entre otras, lo que produce un estímulo angiogénico con formación de nuevos vasos sanguíneos, remodelación sinusoidal y liberación de múltiples mediadores como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y sus receptores afines, mediadores vasoactivos que incluyen el óxido nítrico y el monóxido de carbono[113]. Todo ello en conjunto produce una activación de las células estrelladas que aumentan la producción de colágenos (tipos I, III y IV), varias glicoproteínas (fibronectina celular, laminina, osteonectina, tenascina, factor de Von Willebrand), proteoglicanos y glucosaminoglicanos (perlecán, decorina, entre otras), llevando a una acumulación progresiva y un cambio en la composición de la MEC, que activa vías de retroalimentación positiva y amplifican aún más la fibrosis mediante procesos que involucran a los receptores de la membrana celular y a una amplia variedad de otras citocinas y proteínas de adhesión. Una de estas vías bien caracterizada es la de las integrinas, una familia de proteínas de membrana que controlan varias funciones celulares, incluida la expresión génica, el crecimiento y la diferenciación celular[114].

Por su parte, la fibrosis refleja un equilibrio entre la producción y la degradación de la MEC, un delicado balance entre enzimas dependientes de calcio que degradan específicamente colágenos y sustratos no colágenos, conocidas como *metaloproteinasas de la matriz* (MMP, o matrixinas) y sus respectivos inhibidores específicos, conocidos como inhibidores *tisulares de metaloproteinasas* (TIMP). La sustitución de la matriz de baja densidad por la de tipo intersticial, característica de la fibrosis, tiene consecuencias sobre la función de los hepatocitos, las células estrelladas hepáticas y las células endoteliales, lo que explica en parte la disfunción sintética y metabólica observada en pacientes con fibrosis avanzada[112-114].

HISTORIA NATURAL

Estudios de biopsia pareados evidenciaron que la historia natural del hígado graso es muy dinámica: los pacientes con esteatosis simple tienen bajo riesgo de progresión a cirrosis, mientras que en los pacientes con NASH este riesgo aumenta; sin embargo, el proceso puede ser reversible y algunas personas tendrán una mejoría espontánea[16, 115-120]. La fibrosis parece ser el determinante de la mortalidad global y de los desenlaces asociados a la enfermedad hepática[113, 114, 121, 122]. El daño causado por NAFLD puede tardar muchos años en progresar y se describe con mayor frecuencia en 5 etapas, de 0 a 4, según la cantidad y el patrón de distribución de la fibrosis encontrada, semejante a la clasificación METAVIR (F0-F4)[123].

En hígado graso, teniendo en cuenta que los datos son cifras promedio y que no son lineales, se considera que en todos los pacientes la fibrosis empeora una etapa cada 14 años, mientras que en NASH empeora una etapa cada 7 años[120]. Estudios previos concluyen que aproximadamente 20% de los casos de esteatosis simple progresan a NASH y que, de ellos, aproximadamente el 20% progresan a cirrosis, con presencia de hepatocarcinoma (HCC) en el 5% a 10% de ellos[120, 124-126]. Análisis recientes mostraron que el 20% de los pacientes con F3 progresaron a cirrosis en 2 años y, de ellos, el 20% de los pacientes con cirrosis compensada se descompensaron[127, 128]. Estas cifras se denominan "la regla" del 20% y corroboran los datos anteriores. En algunos casos, el hígado puede dañarse mucho más rápido que estas cifras promedio y hasta 1 de cada 5 pacientes con fibrosis son progresores rápidos[120]; esto podría deberse a fluctuaciones en la gravedad de los factores de riesgo metabólicos, así como al impacto de diversos estilos de vida (poco saludables), además de factores genéticos. En la actualidad, se reconoce que la NASH es la principal causa de cirrosis criptogénica (**Figura 2**)[129]. Teniendo en cuenta que en Colombia no hay datos exactos de nuestra historia natural y con base en los datos internacionales, en la **Figura 3** planteamos una proyección de la enfermedad para nuestro país.

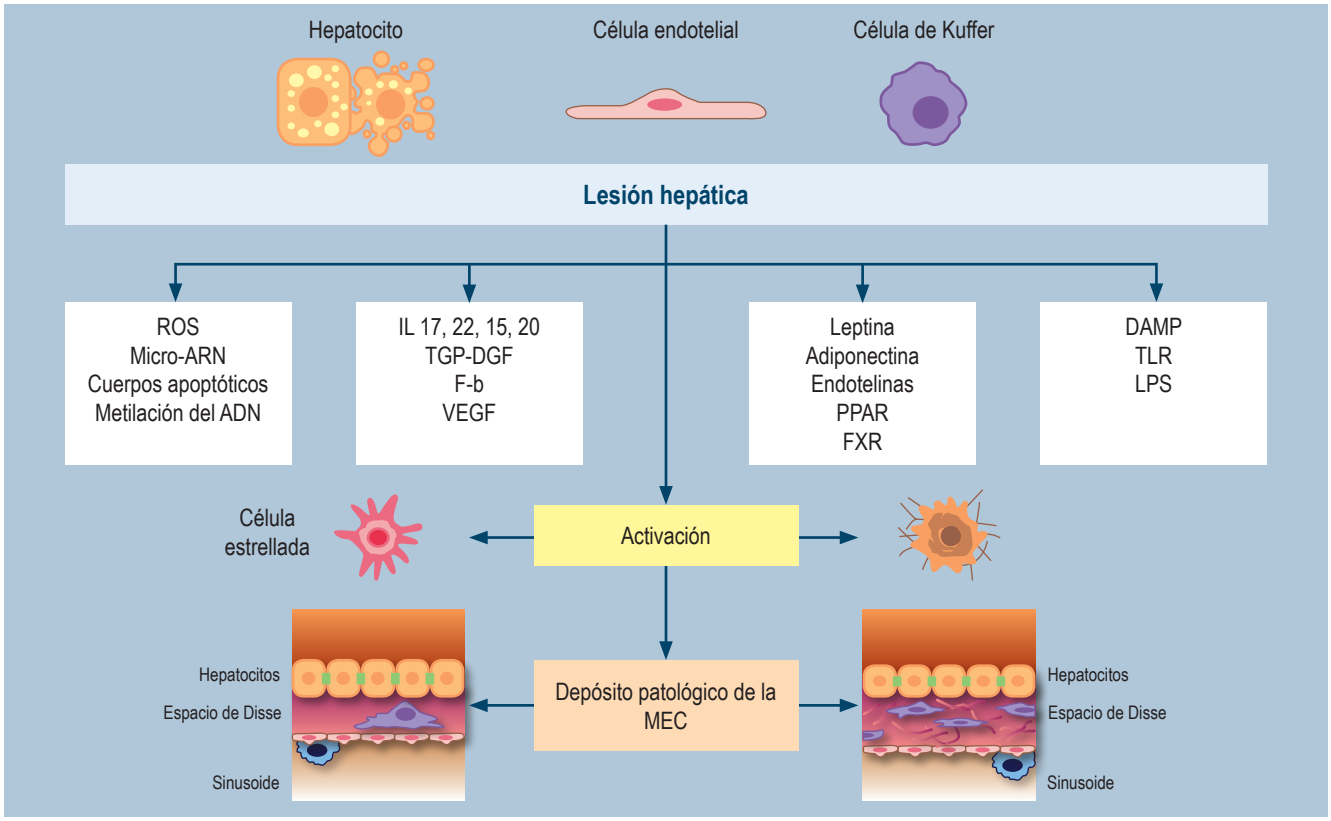


Figura 2. Fibrogénesis hepática. Modificado de: Tsuchida T et al. 2017;14(7):397-411; Friedman SL. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(8):425-36; Kisseleva T et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(3):151-166.

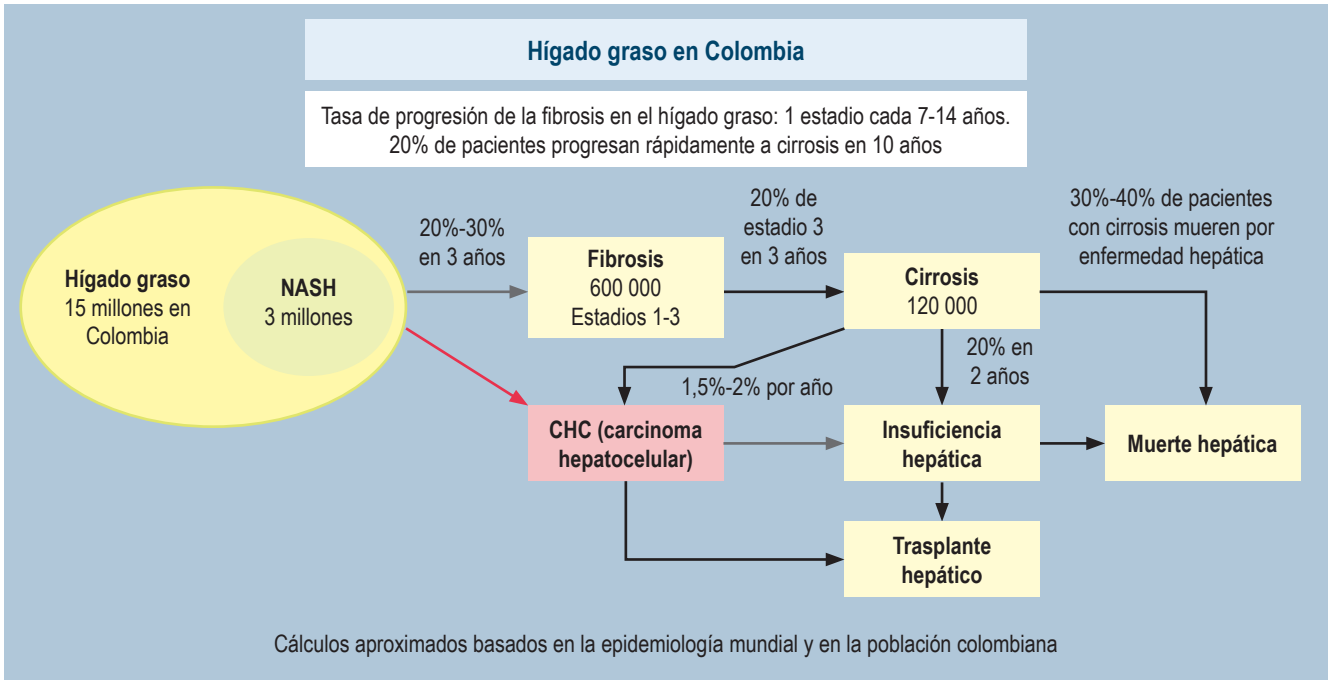


Figura 3. Hígado graso en Colombia (aproximación con datos internacionales). Fuente: adaptada de[120, 125-128].

REFERENCIAS

1. Ayonrinde OT. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD - Reconciling the present with the past. JHEP Rep. 2021;3(3):100261. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100261
2. Zelman S. The liver in obesity. AMA Arch Intern Med. 1952;90(2):141-56. https://doi.org/10.1001/archinte.1952.00240080007002
3. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55(7):434-8.
4. Patel V, Sanyal AJ, Sterling R. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Review Clin Liver Dis. 2016;20(2):277-92. https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.006
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-357. https://doi.org/10.1002/hep.29367
6. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1999-2014. e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312
7. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(1):11-20. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109
8. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology. 2011;140(1):124-31. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.038
9. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(3):274-85. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
10. Lizardi-Cervera J, Laparra IB, Chávez-Tapia NC, Ostos MER, Uribe Esquivel M. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. Rev Gastroenterol México 2006;71(4):453-9.
11. Riquelme A, Arrese M, Soza A, Morales A, Baudrand R, Pérez-Ayuso RM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resis-tance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. Liver Int. 2009;29(1):82-8. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01823.x
12. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional ENSIN 2015. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.
13. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(6):524-530.e1; quiz e60. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.020
14. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin Liver Dis. 2001;21(1):17-26. https://doi.org/10.1055/s-2001-12926
15. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999;30(6):1356-62. https://doi.org/10.1002/hep.510300604
16. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology. 1999;116(6):1413-9. https://doi.org/ 0.1016/s0016-5085(99)70506-8
17. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? Clin Nutr. 1999;18(6):353-8. https://doi.org/10.1016/S0261-5614(99)80015-6
18. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004;40(6):1387-95. https://doi.org/10.1002/hep.20466
19. Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, Leeth RR, Abrams GA. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. Obes Surg. 2006;16(10):1351-8. https://doi.org/10.1381/096089206778663715
20. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003;37(4):917-23. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50161
21. Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. Hepatology. 2005;41(2):372-9. https://doi.org/10.1002/hep.20554
22. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2002;346(16):1221-31. https://doi.org/10.1056/NEJMra011775
23. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. JAMA. 2015;313(22):2263-73. https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370

24. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2019;71(04):793-801. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021
25. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and impact on world health. Hepatology. 2016;64(1):19-22. https://doi.org/10.1002/hep.28524
26. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. PLoS Med. 2020;17(4):e1003100. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003100
27. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, Barrera F, Benítez C, Castellanos-Fernandez M, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2020;19(6):674-690. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.006
28. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. Hepatology. 2012;56(3):943-51. https://doi.org/10.1002/hep.25772
29. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. J Hepatol. 2017;66(2):390-397. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.022
30. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(6):646-50. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.12.039
31. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatricnon alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. BMC Pediatr. 2013;13:40. https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-40
32. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JPT, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(10):e0140908. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140908
33. Yu EL, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durelle J, Goyal NP, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. J Pediatr. 2019;207:64-70. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.11.021
34. Majumdar A, Tsochatzis EA. Changing trends of liver transplantation and mortality from non-alcoholic fatty liver disease. Metabolism. 2020;111S:154291. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154291
35. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. Transplantation. 2019;103(1):22-27. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002484
36. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet. 2008;40(12):1461-5. https://doi.org/10.1038/ng.257
37. Loomba R, Schork N, Chen CH, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. Gastroenterology. 2015;149(7):1784-93. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.011
38. Jonas W, Schürmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. Mol Metab. 2021;50:101111. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101111
39. Carlsson B, Lindén D, Brolén G, Liljeblad M, Bjursell M, Romeo S, et al. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(12):1305-1320. https://doi.org/10.1111/apt.15738
40. Wang Y, Kory N, BasuRay S, Cohen JC, Hobbs HH. PNPLA3, CGI-58, and Inhibition of Hepatic Triglyceride Hydrolysis in Mice. Hepatology. 2019;69(6):2427-2441. https://doi.org/10.1002/hep.30583
41. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2011;53(6):1883-94. https://doi.org/10.1002/hep.24283
42. Krawczyk M, Stokes CS, Romeo S, Lammert F. HCC and liver disease risks in homozygous PNPLA3 p.I148M carriers approach monogenic inheritance. J Hepatol. 2015;62(4):980-1. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.048
43. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, Piguet AC, Burt AD, Dufour JF, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2014;61(1):75-81. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.030
44. Ehrhardt N, Doche ME, Chen S, Mao HZ, Walsh MT, Bedoya C, et al. Hepatic Tm6sf2 overexpression affects cellular ApoB-trafficking, plasma lipid levels, hepatic steatosis and atherosclerosis. Hum Mol Genet. 2017;26(14):2719-2731. https://doi.org/10.1093/hmg/ddx159
45. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty

liver disease. Nat Commun. 2014;5:4309. https://doi.org/10.1038/ncomms5309
46. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. Hepatology. 2015;61(2):506-14. https://doi.org/10.1002/hep.27490
47. Caddeo A, Jamialahmadi O, Solinas G, Pujia A, Mancina RM, Pingitore P, et al. MBOAT7 is anchored to endomembranes by six transmembrane domains. J Struct Biol. 2019;206(3):349-360. https://doi.org/10.1016/j.jsb.2019.04.006
48. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, Pingitore P, Meroni M, Rametta R, et al. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. Gastroenterology. 2016;150(5):1219-1230.e6. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.032
49. Zain SM, Mohamed Z, Mohamed R. Common variant in the glucokinase regulatory gene rs780094 and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(1):21-7. https://doi.org/10.1111/jgh.12714
50. Luukkonen PK, Tukiainen T, Juuti A, Sammalkorpi H, Haridas PAN, Niemelä O, et al. Hydroxysteroid 17-β dehydrogenase 13 variant increases phospholipids and protects against fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. JCI Insight. 2020;5(5):e132158. https://doi.org/10.1172/jci.insight.132158
51. Yang J, Trépo E, Nahon P, Cao Q, Moreno C, Letouzé E, et al. A 17-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 Variant Protects From Hepatocellular Carcinoma Development in Alcoholic Liver Disease. Hepatology. 2019;70(1):231-240. https://doi.org/10.1002/hep.30623
52. Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C, Burgueño AL, Fernández Gianotti T, Castaño GO, et al. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α promoter. Hepatology. 2010;52(6):1992-2000. https://doi.org/10.1002/hep.23927
53. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, Daly AK, Nobili V, Mozzi E, et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut. 2010;59(2):267-73. https://doi.org/10.1136/gut.2009.190801
54. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhang XM, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2010;362(12):1082-9. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907295
55. Carulli L, Canedi I, Rondinella S, Lombardini S, Ganazzi D, Fargion S, et al. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis. Dig Liver Dis. 2009;41(11):823-8. https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.03.005
56. Shabgah AG, Norouzi F, Hedayati-Moghadam M, Soleimani D, Pahlavani N, Navashenaq JG. A comprehensive review of long non-coding RNAs in the pathogenesis and development of non-alcoholic fatty liver disease. Nutr Metab (Lond). 2021;18(1):22. https://doi.org/10.1186/s12986-021-00552-5
57. Tsagakis I, Douka K, Birds I, Aspden JL. Long non-coding RNAs in development and disease: conservation to mechanisms. J Pathol. 2020;250(5):480-495. https://doi.org/10.1002/path.5405
58. Khalifa O, Errafii K, Al-Akl NS, Arredouani A. Noncoding RNAs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Potential Diagnosis and Prognosis Biomarkers. Dis Markers. 2020;2020:8822859. https://doi.org/10.1155/2020/8822859
59. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. J Hepatol. 2018;68(2):280-295. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.014
60. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest. 2005;115(5):1343-51. https://doi.org/10.1172/JCI23621
61. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2014;146(3):726-35. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.049
62. Pramfalk C, Pavlides M, Banerjee R, McNeil CA, Neubauer S, Karpe F, et al. Sex-Specific Differences in Hepatic Fat Oxidation and Synthesis May Explain the Higher Propensity for NAFLD in Men. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(12):4425-33. https://doi.org/10.1210/jc.2015-2649
63. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. Gastroenterology. 2007;133(2):496-506. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.068
64. van der Poorten D, Milner KL, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, et al. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. Hepatology. 2008;48(2):449-57. https://doi.org/10.1002/hep.22350
65. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology. 2001;120(5):1183-92. https://doi.org/10.1053/gast.2001.23256
66. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology.

2002;35(2):373-9.
https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30692
67. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. Am J Gastroenterol. 2001;96(10):2957-61. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04667.x
68. Kral JG, Lundholm K, Björntorp P, Sjöström L, Scherstén T. Hepatic lipid metabolism in severe human obesity. Metabolism. 1977;26(9):1025-31. https://doi.org/10.1016/0026-0495(77)90020-8
69. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. J Clin Invest. 1983;72(5):1737-47. https://doi.org/10.1172/JCI111133
70. Porez G, Prawitt J, Gross B, Staels B. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. J Lipid Res. 2012;53(9):1723-37. https://doi.org/10.1194/jlr.R024794
71. Moschen AR, Kaser S, Tilg H. Non-alcoholic steatohepatitis: a microbiota-driven disease. Trends Endocrinol Metab. 2013;24(11):537-45. https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.05.009
72. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2009;49(6):1877-87. https://doi.org/10.1002/hep.22848
73. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. Hepatology. 2016;63(3):764-75. https://doi.org/10.1002/hep.28356
74. Caussy C, Hsu C, Lo MT, Liu A, Bettencourt R, Ajmera VH, et al. Link between gut-microbiome derived metabolite and shared gene-effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD. Hepatology. 2018;68(3):918-932. https://doi.org/10.1002/hep.29892
75. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Cell Metab. 2017;25(5):1054-1062.e5. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.001
76. Rahman K, Desai C, Iyer SS, Thorn NE, Kumar P, Liu Y, et al. Loss of Junctional Adhesion Molecule A Promotes Severe Steatohepatitis in Mice on a Diet High in Saturated Fat, Fructose, and Cholesterol. Gastroenterology. 2016;151(4):733-746.e12. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.06.022
77. Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. Gastroenterology. 2000;119(5):1340-7. https://doi.org/10.1053/gast.2000.19267
78. Mezey E, Imbembo AL, Potter JJ, Rent KC, Lombardo R, Holt PR. Endogenous ethanol production and hepatic disease following jejunoileal bypass for morbid obesity. Am J Clin Nutr. 1975;28(11):1277-83. https://doi.org/10.1093/ajcn/28.11.1277
79. Zhao M, Zhao L, Xiong X, He Y, Huang W, Liu Z, et al. TMAVA, a Metabolite of Intestinal Microbes, Is Increased in Plasma From Patients With Liver Steatosis, Inhibits γ-Butyrobetaine Hydroxylase, and Exacerbates Fatty Liver in Mice. Gastroenterology. 2020;158(8):2266-2281.e27. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.033
80. Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7381-91. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7381
81. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. Science. 1996;274(5290):1185-8. https://doi.org/10.1126/science.274.5290.1185
82. Asilmaz E, Cohen P, Miyazaki M, Dobrzyn P, Ueki K, Fayzikhodjaeva G, et al. Site and mechanism of leptin action in a rodent form of congenital lipodystrophy. J Clin Invest. 2004;113(3):414-24. https://doi.org/ 10.1172/JCI19511
83. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. J Clin Invest. 2003;112(1):91-100. https://doi.org/10.1172/JCI200317797
84. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Fagà E, et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. Hepatology. 2005;42(5):1175-83. https://doi.org/10.1002/hep.20896
85. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic «hyper-resistinemia» leads to in vivo insulin resistance in normal rats. J Clin Invest. 2004;114(2):224-31. https://doi.org/10.1172/JCI20785
86. Keyhani-Nejad F, Barbosa Yanez RL, Kemper M, Schueler R, Pivovarova-Ramich O, Rudovich N, et al. Endogenously released GIP reduces and GLP-1 increases hepatic insulin extraction. Peptides. 2020;125:170231. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170231
87. Dibner C, Gachon F. Circadian Dysfunction and Obesity: Is Leptin the Missing Link? Cell Metab. 2015;22(3):359-60. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.008
88. Fleet T, Stashi E, Zhu B, Rajapakshe K, Marcelo KL, Kettner NM, et al. Genetic and Environmental Models of Circadian Disruption Link SRC-2 Function to Hepatic Pathology. J Biol Rhythms. 2016;31(5):443-60. https://doi.org/10.1177/0748730416657921
89. Kettner NM, Voicu H, Finegold MJ, Coarfa C, Sreekumar A, Putluri N, et al. Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis. Cancer Cell. 2016;30(6):909-924. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.007

90. Yamamoto Y, Moore R, Goldsworthy TL, Negishi M, Maronpot RR. The orphan nuclear receptor constitutive active/androstane receptor is essential for liver tumor promotion by phenobarbital in mice. Cancer Res. 2004;64(20):7197-200. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1459
91. Wahlang B, Beier JI, Clair HB, Bellis-Jones HJ, Falkner KC, McClain CJ, et al. Toxicant-associated steatohepatitis. Toxicol Pathol. 2013;41(2):343-60. https://doi.org/10.1177/0192623312468517
92. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Lévy P, Bouillot JL, Basdevant A, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. J Hepatol. 2012;56(1):225-33. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.04.022
93. Benotti P, Wood GC, Argyropoulos G, Pack A, Keenan BT, Gao X, et al. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity. Obesity (Silver Spring). 2016;24(4):871-7. https://doi.org/10.1002/oby.21409
94. Chen J, Schenker S, Frosto TA, Henderson GI. Inhibition of cytochrome c oxidase activity by 4-hydroxynonenal (HNE). Role of HNE adduct formation with the enzyme subunits. Biochim Biophys Acta. 1998;1380(3):336-44. https://doi.org/10.1016/s0304-4165(98)00002-6
95. Rensen SS, Slaats Y, Driessen A, Peutz-Kootstra CJ, Nijhuis J, Steffensen R, et al. Activation of the complement system in human nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2009;50(6):1809-17. https://doi.org/10.1002/hep.23228
96. Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, Driessen A, et al. Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Pathol. 2009;175(4):1473-82. https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080999
97. Sastre J, Pallardó FV, Llopis J, Furukawa T, Viña JR, Viña J. Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. Life Sci. 1989;45(2):183-7. https://doi.org/10.1016/0024-3205(89)90293-2
98. Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Clin Biochem. 2007;40(11):776-80. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.02.006
99. Ikura Y, Ohsawa M, Suekane T, Fukushima H, Itabe H, Jomura H, et al. Localization of oxidized phosphatidylcholine in nonalcoholic fatty liver disease: impact on disease progression. Hepatology. 2006;43(3):506-14. https://doi.org/10.1002/hep.21070
100. Nocito A, Dahm F, Jochum W, Jang JH, Georgiev P, Bader M, et al. Serotonin mediates oxidative stress and mitochondrial toxicity in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2007;133(2):608-18. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.019
101. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N, O›Neill R, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 1999;30(4):847-50. https://doi.org/10.1002/hep.510300407
102. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. Gastroenterology. 1999;117(5):1155-63. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70401-4
103. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, Dongiovanni P, Galmozzi E, Vanni E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2010;138(3):905-12. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.013
104. Cai J, Zhang XJ, Li H. The Role of Innate Immune Cells in Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology. 2019;70(3):1026-1037. https://doi.org/10.1002/hep.30506
105. Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. Dig Dis Sci. 2016;61(5):1294-303. https://doi.org/10.1007/s10620-016-4049-x
106. Schuster S, Cabrera D, Arrese M, Feldstein AE. Triggering and resolution of inflammation in NASH. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(6):349-364. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6
107. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. Hepatol Commun. 2020;4(4):478-492. https://doi.org/10.1002/hep4.1479
108. Wree A, Holtmann TM, Inzaugarat ME, Feldstein AE. Novel Drivers of the Inflammatory Response in Liver Injury and Fibrosis. Semin Liver Dis. 2019;39(3):275-282. https://doi.org/10.1055/s-0039-1685515
109. Wree A, Eguchi A, McGeough MD, Pena CA, Johnson CD, Canbay A, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice. Hepatology. 2014;59(3):898-910. https://doi.org/10.1002/hep.26592
110. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology. 2015;61(5):1547-54. https://doi.org/10.1002/hep.27368
111. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. Gastroenterology. 2018;155(2):443-457.e17. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.034
112. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(7):397-411. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38
113. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(8):425-36. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.97

114. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(3):151-166. https://doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7
115. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Netw Open. 2019;2(10):e1912565. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12565
116. Pais M, Franzén LE, Mathiesen UL, Kechagias S. Low clinical relevance of the nonalcoholic fatty liver disease activity score (NAS) in predicting fibrosis progression. Scand J Gastroenterol 2012;47(1):108-115. https://doi.org/10.3109/00365521.2011.634024
117. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. J Hepatol. 2013;59(3):550-6. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.027
118. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. Gut. 2010;59(7):969-74. https://doi.org/10.1136/gut.2009.205088
119. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2009;51(2):371-9. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.03.019
120. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014
121. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2015;149(2):389-97.e10. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043
122. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlouf H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. Hepatology. 2011;53(6):1874-82. https://doi.org/10.1002/hep.24268
123. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1996;24(2):289-93. https://doi.org/10.1002/hep.510240201
124. Rahman RN, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease without cirrhosis is an emergent and independent risk factor of hepatocellular carcinoma: a population based study. Hepatology. 2012;56:241A.
125. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology. 1990;11(1):74-80. https://doi.org/10.1002/hep.1840110114
126. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. Gut. 2004;53(5):750-5. https://doi.org/10.1136/gut.2003.019984
127. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. Hepatology. 2019;70(6):1913-1927. https://doi.org/10.1002/hep.30664
128. Loomba R, Adams LA. The 20% Rule of NASH Progression: The Natural History of Advanced Fibrosis and Cirrhosis Caused by NASH. Hepatology. 2019;70(6):1885-1888. https://doi.org/10.1002/hep.30946
129. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2004;40(4):578-84. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.02.013

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.917

Artículo de revisión

Reinfección por virus de la hepatitis C: revisión de tema y presentación de un caso

Hepatitis C virus reinfection: A review of the topic and case report

Víctor De La Espriella,[1] Johanna M. Urán,[1] Mauricio Orrego,[2] María Cristina Navas.[1*]

ACCESO ABIERTO

Citación:
De La Espriella V, Urán JM, Orrego M, Navas MC. Reinfección por virus de la hepatitis C: revisión de tema y presentación de un caso. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):434-443. https://doi.org/10.22516/25007440.917

[1] Grupo Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
[2] Clínica Las Américas AUNA. Medellín, Colombia.

***Correspondencia:** María Cristina Navas.
maria.navas@udea.edu.co

Fecha recibido: 31/05/2022
Fecha aceptado: 21/09/2022

Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) afecta a 58 millones de personas y es una importante causa de morbimortalidad alrededor del mundo. La reinfección por VHC es un problema creciente en personas con factores de riesgo como consumo pesado de alcohol, sexo anal, sexo grupal y compartir agujas y jeringas; este tipo de infección se define como un nuevo contagio de VHC con un genotipo viral diferente al de la primera infección en un paciente luego de lograr una respuesta viral sostenida (RVS). La reinfección se presenta, en parte, debido a la ausencia de estrategias de promoción y prevención. Teniendo en cuenta estos antecedentes, se han propuesto estrategias más pragmáticas para controlar la infección por VHC y evitar la reinfección, tales como la microeliminación.

En el presente artículo se presenta un caso de un paciente que presenta alteración en los marcadores de la bioquímica hepática, por lo que se solicita una prueba diagnóstica de infección por VHC y luego genotipificación viral, y se evidenció una infección por VHC genotipo 1, subgenotipo 1A. Se inició el manejo con antivirales de acción directa y se documentó una adecuada RVS12. Tres meses después el paciente regresó a consulta y en los exámenes de control se evidenció una carga viral elevada de VHC, por lo que se solicitó genotipificación y se demostró una nueva infección por VHC genotipo 4.

Palabras clave

Antivirales de acción directa, virus de la hepatitis C, respuesta virológica sostenida, reinfección, coinfección VIH/VHC.

Abstract

Chronic hepatitis C (HCV) infection affects 58 million people and is a significant cause of morbidity and mortality worldwide. HCV reinfection is a growing problem in people with risk factors such as heavy alcohol use, anal sex, group sex, and sharing needles and syringes. This type of infection is defined as a new HCV infection with a different viral genotype than the first infection in a patient after achieving a sustained viral response (SVR). Reinfection occurs, in part, due to the absence of promotion and prevention strategies. Taking this background into account, more pragmatic approaches have been proposed to control HCV infection and avoid reinfection, such as micro elimination.

This article reports the case of a patient with alterations in biochemical liver markers, for which a diagnostic test for HCV infection and then viral genotyping was requested. Infection by HCV genotype 1, subgenotype 1A, was evidenced. Management with direct-acting antivirals was started, and an adequate SVR12 was documented. Three months later, the patient returned, and the control tests showed a high HCV viral load, for which genotyping was requested, showing a new HCV genotype 4 infection.

Keywords

Direct-acting antivirals, hepatitis C virus, sustained virological response, reinfection, HIV/HCV coinfection.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C crónica es un importante desafío para la salud pública. Se estima que en 2019 aproximadamente 290 000 personas murieron de hepatitis C, principalmente por el desarrollo de hepatopatías terminales (cirrosis y carcinoma hepatocelular). Actualmente existen 58 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) y se reportan aproximadamente 1,5 millones de nuevas infecciones al año[1].

La infección crónica por VHC desencadena un proceso inflamatorio que puede evolucionar a fibrosis hepática, cirrosis, carcinoma hepatocelular y la muerte[2]. La cirrosis y descompensación hepática están asociadas a un riesgo anual del 2% a 5% de muerte, y del 15%-20% de las personas con enfermedad hepática mueren durante el primer año luego de la descompensación[3]. Además, la hepatitis C crónica es una de las principales causas de trasplante hepático en Occidente (**Figura 1**)[4-6].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una estrategia mundial contra la hepatitis viral; entre sus objetivos están el diagnóstico del 90% de los casos y el tratamiento del 80% de los pacientes, y así lograr la reducción del 65% en la mortalidad asociada a las hepatitis virales para el 2030[7]. Para lograr estos objetivos es necesario realizar una búsqueda activa de casos con un adecuado ingreso al sistema de salud. Igualmente, es imperativo conocer las tasas de infección y la posibilidad de recurrencia, ya que esta información puede orientar intervenciones enfocadas a reducir esta situación en grupos de riesgo[8].

Además de una búsqueda activa y una adecuada caracterización de la población, es necesario contar con el esquema de tratamiento antiviral para cumplir la meta de la OMS de control y eliminación. Es un indicativo de curación de la infección por VHC cuando se demuestra una respuesta viral sostenida (RVS), la cual es definida como ausencia del genoma de VHC en suero o plasma mediante un ensayo (LLOD ≤ 15 UI/mL) a la semana 12 (SVR12) o semana 24 (SVR24) luego de finalizar el esquema de tratamiento. El aclaramiento viral también se asocia con la normalización de los niveles séricos de las enzimas hepáticas, mejoría o desaparición de la necroinflamación hepática y fibrosis, así como la disminución de las manifestaciones extrahépaticas de la infección por VHC[9].

Para lograr esta RVS se requieren medicamentos altamente efectivos. Durante mucho tiempo la única terapia disponible para los pacientes con hepatitis C era basada en el interferón tipo I, con muchas limitaciones por los efectos secundarios y por la resistencia viral, lo que conducía al fracaso de la terapia en un porcentaje importante de los pacientes[10]. Sin embargo, actualmente hay antivirales de acción directa (AAD) que van dirigidos contra las proteínas virales como NS3 y su cofactor NS4A (inhibidores de proteasa), NS5B (inhibidores de la polimerasa viral tipo

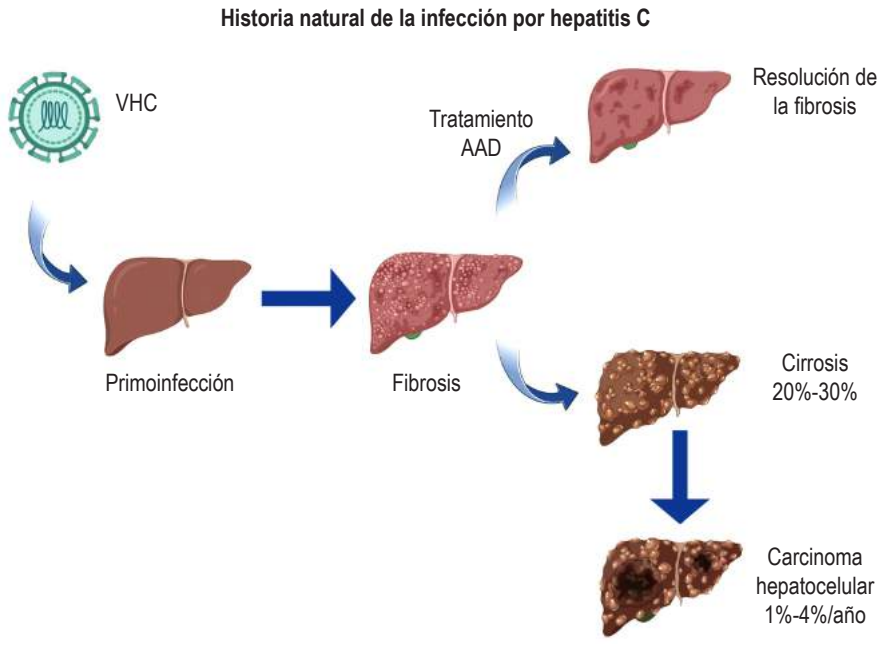


Figura 1. Historia natural de la infección por hepatitis C. AAD: antivirales de acción directa. Adaptado de Lingala y colaboradores[3].

nucleósidos o no nucleósidos) y NS5A (inhibidores de la formación del complejo de replicación viral)[11]. Estos antivirales tienen una tasa de aclaramiento viral cercana al 95%, incluso en casos de coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cirrosis hepática descompensada y enfermedad renal terminal[12, 13]. Los esquemas de tratamiento con AAD pueden ser dirigidos contra un genotipo específico o de tipo pangenómico, el cual es la preferencia actual. La secuenciación del genoma viral (NS3, NS5A y NS5B) antes del tratamiento se recomienda en algunos casos puntuales en los que el riesgo de resistencia es elevado para ciertos esquemas con AAD[10].

Se debe sospechar una recurrencia (recaída o reinfección) en caso de una reaparición de la viremia después de RVS[14]. Si se presenta luego de RVS12, puede ser debido a una recaída, en la que el VHC persiste en el individuo y reaparece debido a una selección de una variante viral minoritaria; esta variante es el resultado de la actividad de la ARN polimerasa viral dependiente de ARN del VHC que no tiene actividad de corrección y, por tanto, tiene una alta tasa de error, lo que conduce a la heterogeneidad genética y la generación de cuasiespecies (**Figura 2**)[15]. Además, se ha descrito en algunos casos recaída tardía, en los cuales se han documentado niveles indetectables de carga viral luego del tratamiento (SVR) y reaparición del genoma viral en sangre 24 semanas después de finalizado el esquema de tratamiento con AAD. Los casos de recaída tardía se han documentado mediante la secuenciación de nueva generación o *deep sequencing*; esta metodología permite calcular la diversidad genética en términos de cantidad de mutaciones por sitio en las cuasiespecies del genoma de VHC aislado de un paciente antes del tratamiento y durante la recaída tardía. Este análisis es necesario para demostrar una recaída tardía o una reinfección con el mismo genotipo de VHC de la primera infección y por las implicaciones en el esquema de tratamiento, y plantea la necesidad de reconsiderar el tiempo de seguimiento de un paciente luego de cumplir con el esquema de tratamiento[16, 17]. La recaída tardía es un fenómeno facilitado por la infección por VHC de sitios extrahepáticos, como se ha documentado en células mononucleares de sangre periférica y células dendríticas[18, 19], así como células de la mucosa gastrointestinal[20].

La posibilidad de reinfección se debe considerar en un individuo luego de completar el esquema de tratamiento y con aclaramiento viral. Uno de los factores más importantes asociados a la reinfección es una respuesta inmune humoral y celular con poca actividad contra el VHC; además, es de anotar que la respuesta es específica del genotipo viral y, por tanto, existe susceptibilidad a los otros genotipos de VHC diferentes al de la primera infección[21-23]. Por esta razón, es indispensable caracterizar el genotipo viral pre- y postratamiento para distinguir entre una recaída y una reinfección. Dado que la reinfección corresponde a un nuevo contagio por otro genotipo del VHC, el diagnóstico de reinfección se establece por la detección de un genotipo de VHC diferente al de la primera infección[24-26].

Con los AAD, las tasas de recaída virológica después de la RVS12 son muy bajas. Los casos de una recaída virológica generalmente se presentan en las primeras 4 semanas luego de terminar el esquema de tratamiento, mientras que la

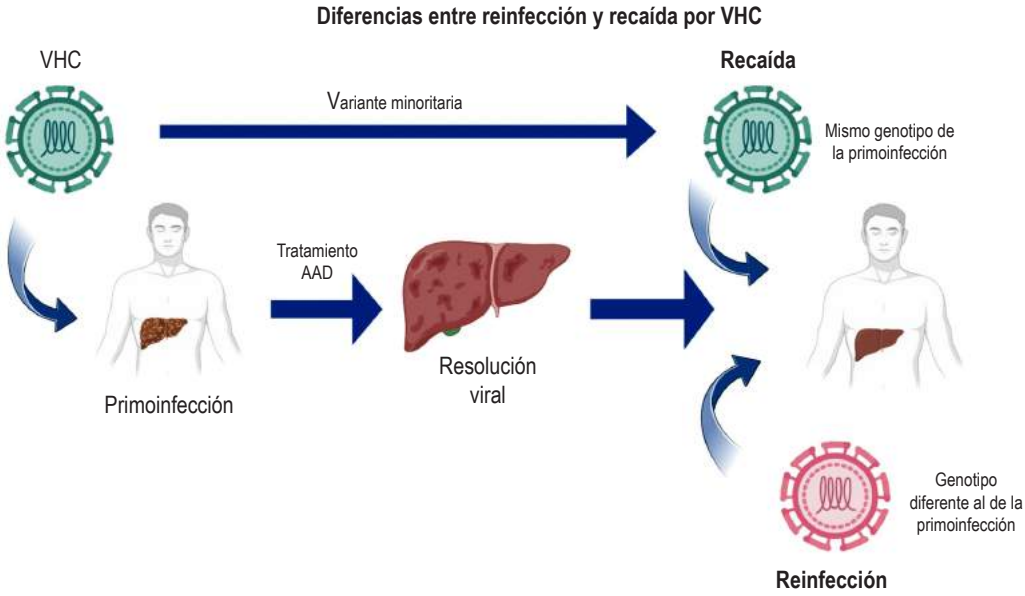


Figura 2. Diferencias entre reinfección y recaída por VHC. Fuente: elaboración propia.

reinfección se puede definir como la detección de viremia por VHC en personas con una RVS12 después de completar el tratamiento con un régimen de AAD y que tienen factores de riesgo[8].

Según la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), se recomienda que los pacientes que alcancen una RVS deben someterse a seguimiento de carga viral 24 semanas después de completar el tratamiento, principalmente en poblaciones con factores de riesgo, como personas que se inyectan (PID) y hombres que tienen sexo con hombres (HSH). La curación de la infección se puede considerar definitiva cuando el genoma del VHC es indetectable a ese tiempo[27].

Por su parte, la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomienda hacer controles cada 6-12 meses en personas con factores de riesgo o con disfunción hepática inexplicable para evaluar si hay recaída o reinfección por VHC[28].

En este artículo se presenta el primer caso de reinfección por VHC en un paciente luego de RVS luego de tratamiento con AAD.

VIRUS DE LA HEPATITIS C

El VHC fue descubierto en 1989 y, desde entonces, la investigación clínica y en ciencias básicas ha permitido el progreso en la comprensión de la fisiopatogénesis y el desarrollo de herramientas para el diagnóstico y tratamiento[29, 30]. Hasta el momento se han caracterizado 8 genotipos de VHC y más de 90 subgenotipos[31, 32]. El VHC es un miembro de la familia *Flaviviridae,* género *Hepacivirus*. El genoma viral es un ARN monocatenario de sentido positivo de 9,6 kb, aproximadamente, que codifica una sola poliproteína que se escinde en 10 proteínas, a saber: 3 proteínas estructurales, proteína de la cápside (Core) y 2 glicoproteínas presentes en la envoltura (E1 y E2), así como 7 proteínas no estructurales que incluyen 2 proteínas necesarias para el ensamblaje de viriones (p7 y NS2), y 5 proteínas que forman el complejo de replicación viral (NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B)[10].

TRANSMISIÓN Y FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR HEPATITIS C

El VHC se transmite fundamentalmente por vía parenteral. Generalmente requiere una exposición a la sangre a través de transfusiones, vía iatrogénica, reutilización de agujas y jeringas y transmisión vertical[33, 34].

Adicionalmente, se ha documentado la transmisión sexual del VHC y está asociada a factores como relaciones sexuales sin condón, *fisting* y sexo en grupo. Por otro lado, existen factores de riesgo biológicos que se han descrito en la literatura como una ulceración o infecciones de transmisión sexual concurrentes e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)[35, 36]. Se ha observado un aumento de casos de VHC adquiridos por esta ruta desde la década del 2000, particularmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y en personas con infección por VIH[37].

La importancia del conocimiento de los factores de riesgo asociados se ha demostrado en el estudio realizado por Knick y colaboradores, en el que identificaron que los habitantes de regiones con alta incidencia de VHC tenían menos información de los factores de riesgo en comparación con los habitantes de regiones de baja incidencia[38].

HISTORIA NATURAL DEL VIRUS DE HEPATITIS C

La hepatitis C se caracteriza por el desarrollo de una infección transitoria en 15% a 40% de los casos y de infección crónica en 60%-85% de los casos. El aclaramiento espontáneo de la infección se caracteriza por una respuesta inmune celular y humoral temprana, funcional, sostenida y dirigida contra múltiples epítopos de las proteínas virales y está asociado a variables del hospedero y del virus[21-23].

La gran mayoría de pacientes desarrolla anticuerpos específicos contra el VHC en una fase temprana de la infección, aunque aún es controversial el papel de los anticuerpos neutralizantes dirigidos contra epítopos conformacionales ubicados en las glicoproteínas E1 y E2 en el aclaramiento viral[23].

Una de las estrategias de evasión de la respuesta inmune por parte del virus es la alta variabilidad genética del VHC representada en la cantidad de cuasiespecies a lo largo de la evolución de la infección en un individuo. Además, el fenotipo de agotamiento de las células T CD8+ ($CD127^{low}$ $PD\text{-}1^{high}$), la actividad disminuida de las células T CD4 para expresar moléculas inhibitorias como la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), inmunorreceptor de células T con dominios IgE "*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*" (TIGIT), el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y la producción de citocinas inmunomoduladoras como IL-10 y TGF-β por los linfocitos Treg son mecanismos descritos en la infección persistente por VHC[21-23].

Luego del tratamiento con AAD, se ha descrito un aumento en la frecuencia de células T CD8 + específicas para VHC, así como una capacidad proliferativa parcialmente restaurada. Estos cambios se deben al mantenimiento de una población celular T CD8+ *memory-like* y desaparición de los linfocitos T CD8+ con perfil de agotamiento terminal después del aclaramiento del VHC. Sin embargo, las células *memory-like* no se restauran completamente al nivel de las células T CD8+ de memorias convencionales, lo que configura un patrón de agotamiento funcional[21-23].

FACTORES DE RIESGO DE REINFECCIÓN

En un metaanálisis de 61 estudios se estimaron tasas de reinfección de 0,95%, 10,67% y 15,02% de reinfección a 5 años en los grupos de bajo riesgo, de alto riesgo y con coinfección por VIH, respectivamente[34]. Es importante destacar que la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión evaluó la recurrencia después del tratamiento con terapias basadas en interferón.

No existen muchos estudios que evalúen las tasas de reinfección en la era de los AAD; sin embargo, algunos expertos especulan que el tratamiento con AAD puede estar asociado con tasas más altas de reinfección debido a la disponibilidad de los antivirales, a menos efectos adversos y la alta probabilidad de curación, lo que puede favorecer comportamientos de riesgo en las personas luego de la curación de una primera infección[8]. Ingilis P y colaboradores publicaron un estudio de cohorte retrospectivo que evaluaba la reinfección en HSH en pacientes tratados con AAD; los autores encontraron que el riesgo de reinfección en la población de estudio era mayor que en el del grupo control (1,89 por 100 personas-año; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,41-2,48); así como la tasa de reinfección era mayor en esta población tratada con AAD en comparación con pacientes con tratamiento con interferón, aunque sin significancia estadística (*Hazard ratio* [HR]: 1,05; IC 95%: 0,64-1,74; $p = 0,831$)[39].

Por su parte, en un estudio de cohorte del Registro de Madrid (Estudio Madrid-CoRe) de pacientes con coinfección por VIH/VHC tratados con AAD se detectaron 12/177 casos de reinfección en HSH (6,8%), que corresponde a una tasa de incidencia de 5,93 por 100 personas/año (IC 95%: 3,37-10,44). En la misma cohorte se presentaron 5/1459 casos de reinfección en PID (0,21 por 100 personas/año)[40]. En un estudio similar, Smit y colaboradores describieron los hallazgos del estudio ATHENEA de 2000 a 2019. ATHENEA es un registro nacional de observación de la infección por VIH establecido en 1998 que recopila datos clínicos de adultos y niños en los Países Bajos. De un total de 23 590 casos se documentaron 1269 diagnósticos de infección primaria por VHC (incidencia: 5,2 por 1000 personas/año [IC 95%: 5,0-5,5]) y 274 reinfecciones por VHC (incidencia: 26,9 por 1000 personas/año [IC del 95%: 23,9-30,3])[41, 42].

Se ha descrito que factores como el consumo pesado de alcohol, reutilización de agujas y jeringas, sexo anal y sexo grupal están asociados a la reinfección por VHC en pacientes con infección por VIH y HSH. Por otra parte, se ha demostrado que la consejería de salud mental permite la reducción del riesgo de reinfección por el VHC (HRa: 0,24; IC 95%: 0,13-0,46)[43].

PREVENCIÓN DE REINFECCIÓN POR HEPATITIS C

Una de las condiciones que facilita la reinfección es la ausencia de estrategias de promoción y prevención; por consiguiente, esta problemática representa una carga importante para el sistema de salud y para los pacientes. Teniendo en cuenta que no está disponible una vacuna, la piedra angular del control y la eliminación de la infección por VHC es el tratamiento con los AAD y, por tanto, se han propuesto estrategias más pragmáticas para evitar la reinfección. Estrategias como la microeliminación, que consiste en adaptar los objetivos de eliminación de la OMS a grupos pequeños de la población para ir abordando segmentos de la población en forma individual y específica. De este modo, las intervenciones de tratamiento y prevención se podrían realizar de manera más rápida y eficiente, y lograr la microeliminación del VHC en subpoblaciones determinadas, como las personas con coinfección por VIH o las personas privadas de libertad[44]. Un ejemplo de esta estrategia es el ensayo Swiss HCVree, cuyo objetivo era evaluar esta estrategia en pacientes con coinfección VHC/VIH y HSH. La alta tasa de persistencia de la infección por VHC en combinación con el alto riesgo de transmisión en estos grupos hacen que el tratamiento antiviral sea una intervención de prevención y una forma de lograr la microeliminación del VHC en HSH. Este programa de microeliminación condujo en un período de 2 años a una disminución de 57% y 84% de las infecciones por VHC incidentes y prevalentes, respectivamente[45].

En las estrategias de prevención de la reinfección también se encuentra el adecuado seguimiento a los pacientes luego del tratamiento con AAD, como se puede evidenciar en un estudio en Japón. El seguimiento a 1392 pacientes con RVS se realizó mediante carga viral en una muestra obtenida cada 6 meses. Del total de pacientes en seguimiento, 434 pacientes (31,2%) continuaron con las visitas regulares por más de 10 años; ninguno de los pacientes del seguimiento fue positivo durante el estudio, lo que evidencia la importancia de una vigilancia clínica estricta[46].

La estrategia ideal de prevención de la infección por VHC es la vacunación; sin embargo, los diferentes mecanismos del VHC de evasión de la respuesta inmune, incluida la variabilidad genética, han sido un gran impedimento para el desarrollo de una vacuna[21-23].

Por otro lado, se ha descrito la coinfección con dos o más genotipos del VHC, particularmente, en poblaciones como PID, HSH, individuos con coinfección por VIH, entre otras. Es de anotar que los métodos utilizados en la práctica clínica limitan la posibilidad de demostrar coinfecciones con 2 o más genotipos de VHC adecuadamente, en particular, cuando se emplean estrategias de secuenciación tipo

Sanger, con las que generalmente se logra la identificación únicamente del genotipo predominante. Por el contrario, las tecnologías de secuenciación de nueva generación permiten la lectura de todas las secuencias, además de diferenciar cuál es el genotipo mayoritario y cuál el minoritario.

De todos modos, la terapia antiviral pangenotípica es la recomendada en la gran mayoría de casos de reinfección o coinfección por su alta probabilidad de RVS, lo que es una gran ventaja en países en vías de desarrollo, donde la secuenciación de una nueva generación puede ser poco accesible, aunque siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de insuficiencia terapéutica en caso de coinfección con más de un genotipo[47].

Otro de los pilares en el manejo multidisciplinario de la hepatitis C es el adecuado rastreo y evaluación de las parejas sexuales del paciente con el fin de ofrecer el tratamiento antiviral y disminuir las tasas de incidencias y de complicaciones. Aunque es responsabilidad del paciente contactar e informar a sus parejas, es necesario ofrecer un vínculo con el sector salud para la educación y oportunidades de prevención y tratamiento de la enfermedad.

Por otro lado, la tasa de incidencia de infección por VHC en las parejas seronegativas de individuos con infección crónica se ha descrito entre 0% y 0,6% en estudios de cohortes prospectivos de parejas heterosexuales monógamas; por lo cual se espera una incidencia mayor en individuos con múltiples parejas; sin embargo, los resultados de los estudios son controversiales y esto puede deberse a que en ocasiones el registro de factores de riesgo es difícil, así como también la información de las parejas sexuales[48,49].

TRATAMIENTO DE REINFECCIÓN POR HEPATITIS C

La efectividad de la terapia con AAD para la infección por el VHC está respaldada tanto por estudios aleatorizados controlados como por estudios de vida real; sin embargo, en términos de reinfección por VHC, los datos disponibles sobre la efectividad del tratamiento son extremadamente limitados, y como ya se ha descrito anteriormente, la reinfección puede comprometer los beneficios de la cura a nivel individual y poblacional si no se trata adecuadamente[50].

Actualmente, la recomendación de la EASL sobre la reinfección es ofrecer un nuevo curso de tratamiento con AAD, teniendo un período de espera de 3 meses para permitir la posible eliminación espontánea, excepto si se necesita un tratamiento urgente[14].

El estudio REACH-C es un estudio observacional que evaluó los resultados del tratamiento de AAD en 33 servicios de salud en Australia entre marzo de 2016 y junio de 2019. De los 10 843 individuos que iniciaron AAD por primera vez, se informaron 99 reinfecciones. El tratamiento para la reinfección ocurrió en 88 individuos, en los que no se solicitaron estudios de resistencia y los regímenes utilizados para tratar la reinfección incluyeron glecaprevir/pibrentasvir (50%), sofosbuvir/velpatasvir (36%), sofosbuvir/ledipasvir (5%), sofosbuvir/daclatasvir (5%), grazoprevir/elbasvir (3%) y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (1%).

El desenlace primario fue la SVR12 y esta fue similar al tratamiento de la primoinfección (95% frente a 95%; p = 0,745) y comparables en entornos de nivel de complejidad primarios, terciarios y penitenciarios. Por lo anterior, el estudio concluye que el tratamiento de la reinfección con AAD pangenotípicos es altamente efectivo y puede administrarse en entornos no especializados[50].

No obstante, en Colombia únicamente contamos con la combinación sofosbuvir/velpatasvir (régimen pangenotípico) como terapia disponible para el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC a través de la cuenta de alto costo, esto debido a su alta efectividad, posibilidad de uso incluso en pacientes con disfunción renal grave y la compra centralizada de medicamentos; adicionalmente, por la característica del esquema pangenotípico en Colombia no está recomendado desde las guías de práctica clínica hacer una prueba de genotipo antes de iniciar el tratamiento[51].

Lo anterior implica una gran dificultad para el manejo de los pacientes que se presentan con reinfección por VHC, primero, por la imposibilidad de saber si realmente se trata de una reinfección o de una recaída y, por ende, no hay posibilidad de realizar estudios de resistencia para definir una terapia adecuada de VHC, especialmente en pacientes VIH positivo, cuyo genotipo predominante en Colombia es el genotipo 4. Por lo anterior, es importante realizar la evaluación basal del genotipo previo al inicio de AAD para dar una mejor orientación al tratamiento en aquellos pacientes con factores de riesgo claramente identificables.

PRUEBAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES ASOCIADAS A RESISTENCIA

Uno de los temas de debate más importantes en el manejo farmacológico de la hepatitis C es el uso de secuenciación para la identificación de mutaciones asociadas a resistencia (RAS) previo al tratamiento; sin embargo, el acceso a pruebas es limitado y no hay consenso sobre las técnicas, la interpretación y el informe de las mismas. Actualmente hay disponibles tratamientos altamente eficaces en casos de infección por VHC con mutaciones o sustituciones preexistentes asociadas a resistencia (RAS); por esta razón, en muchas sociedades científicas no recomiendan las pruebas sistemáticas para identificar RAS antes del tratamiento en personas sin tratamiento previo con AAD. No obstante, la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades del Hígado recomienda la RAS para la

identificación de la sustitución Y93H en NS5A en pacientes previamente tratados o cirróticos infectados con VHC genotipo 3 en los que se pretenda usar sofosbuvir/velpatasvir (esquema disponible en Colombia); así mismo, se recomiendan pruebas de RAS en el caso de intención de tratamiento con elbasvir/grazoprevir e infección por VHC de genotipo 1a, independientemente de que el paciente haya tenido tratamiento previo. Por último, la guía de la AASLD recomienda solicitar RAS en aquellos pacientes previamente tratados e infectados con el genotipo 1a en los que se pretende iniciar ledipasvir/sofosbuvir[52, 53].

Por otro lado, el retratamiento de pacientes que fracasaron después de un régimen debe guiarse por el conocimiento de qué fármacos se administraron en los cursos de tratamiento previos si no se dispone de pruebas de resistencia o, si se realizan pruebas de resistencia, por las probabilidades de respuesta de acuerdo con el perfil de resistencia observado. Por lo anterior, cuando estén disponibles, las pruebas de RAS deben guiar la elección individualizada de los regímenes de retratamiento, especialmente si se usaron previamente inhibidores de NS5A[14].

En el caso puntual de la reinfección, no hay estudios que recomienden el uso o no de las pruebas de resistencia molecular; no obstante, actualmente se considera que deberán tener las mismas indicaciones anteriormente expuestas.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 37 años con infección por VIH en el manejo con lopinavir/ritonavir y abacavir. En el examen físico se percibió una discreta hepatomegalia, sin estigmas adicionales de hepatopatía crónica al examen físico. En el perfil bioquímico hepático solicitado se encontró una alteración y anti-VHC positivos, por lo que se solicitaron pruebas adicionales para establecer el diagnóstico. Se confirmó una infección por VHC, genotipo 1, subgenotipo 1a. Además, se detectaron marcadores serológicos que demostraron una infección previa por el virus de la hepatitis B (VHB). Por otro lado, la ecografía hepática no mostró signos de hepatopatía crónica y el FIB-4 no sugirió fibrosis avanzada (**Tabla 1**).

Se ordenó el manejo con el esquema pangenotípico para la hepatitis C (sofosbuvir, inhibidor de NS5B, y velpatasvir, inhibidor de NS5A) por 12 semanas. La carga viral al final del tratamiento fue indetectable (< 12 UI/mL), por lo que se confirmó RVS; adicionalmente, se demostraron niveles séricos en el rango normal de las enzimas hepáticas (alanina-aminotransferasa [ALT]: 12 U/L; aspartato-aminotransferasa [AST]:18 U/L).

Tres meses después, el paciente acudió a la cita de control. Según los exámenes de seguimiento, se detectó carga viral (ARN VHC: 8354 UI/mL), por lo que se interrogó al paciente sobre posibles comportamientos de riesgo.

Tabla 1. Resultados de paraclínicos del paciente

Bioquímica sérica	Resultado
Fosfatasa alcalina	113 UI/L (44-147 UI/L)
Bilirrubina total	1,67 mg/dL (0,1-1,2 mg/dL)
Bilirrubina directa	0,64 mg/dL (< 0,3 mg/dL)
AST	27 U/L (0-35 UI/L)
ALT	56 U/L (0-45 UI/L)
GGT	31 (0-30 UI/L)
HbsAg	Negativo
Anti-Hbc	Positivo
Anti-Hbs	Positivo
FIB-4	0,48
Anti-VHC	Positivo
ARN VHC	254 287 UI/mL
Genotipo VHC	Genotipo 1, subgenotipo 1a

ALT: alanina-aminotransferasa; anti-Hbc: anticuerpo del núcleo del virus de la hepatitis B; anti-Hbs: anticuerpo de la superficie del virus de la hepatitis B; AST: aspartato-aminotransferasa; FIB-4: índice de fibrosis 4; GGT: gamma-glutamil transferasa; HbsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B. Fuente: elaboración propia.

Después de una anamnesis exhaustiva, el paciente refirió relaciones sexuales sin protección en 5 ocasiones, con múltiples parejas. Por consiguiente, se ordenó una genotipificación que demostró una infección por VHC genotipo 4. Con este hallazgo se confirmó que el paciente presentaba una reinfección por VHC. Al paciente se le prescribió un nuevo esquema de tratamiento con sofosbuvir y velpatasvir por 84 días y la posterior confirmación de RVS12.

CONCLUSIÓN

Presentamos un caso de un paciente con infección por VIH que presenta alteración en el perfil hepático con diagnóstico de la infección por VHC genotipo 1, subgenotipo 1a. El paciente recibió tratamiento con AAD, luego del cual se confirmó el aclaramiento viral a las 12 semanas de tratamiento. Tres meses después se sospecha una reinfección por elevación de carga viral y bioquímica hepática alterada y se confirma la reinfección por VHC genotipo 4.

La reinfección del VHC es frecuente, principalmente en poblaciones como HSH, individuos con infección por VIH y personas con múltiples parejas sexuales. La evidencia y los estudios demuestran la importancia de estar atentos a la posibilidad de reinfección, y por esto es pertinente realizar genotipificación de VHC antes de iniciar el tratamiento, incluso en casos con un esquema pangenotípico de AAD. Es muy importante recordar e insistir en los cuidados que se deben tener para la disminución de comportamientos de riesgo, ya que el tratamiento efectivo de VHC y el consecuente aclaramiento viral no induce respuesta inmune adaptativa específica contra otros genotipos del VHC y, por tanto, no elimina la susceptibilidad a la infección por los otros 7 genotipos de VHC. Por lo anterior, una educación continua y apoyo multidisciplinario es de gran importancia en estos pacientes.

Financiamiento

Minciencias, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, Gobierno de Colombia: Proyecto 111577757692, Fortalecimiento de programas y proyectos de investigación de ciencias médicas y de la salud con talento joven e impacto regional y Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

1. Hepatitis C [Internet]. WHO [citado el 14 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c
2. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2016;388(10049):1081-8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7
3. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. Gastroenterol Clin North Am. 2015;44(4):717-34. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.07.003
4. Singal AK, Satapathy SK, Reau N, Wong R, Kuo YF. Hepatitis C remains leading indication for listings and receipt of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis. 2020;52(1):98-101. https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.08.022
5. Toniutto P, Bitetto D, Fornasiere E, Fumolo E. Challenges and future developments in liver transplantation. Minerva Gastroenterol Dietol. 2018;65(2):136-52. https://doi.org/10.23736/S1121-421X.18.02529-1
6. Durand F, Francoz C. The future of liver transplantation for viral hepatitis. Liver Int [Internet]. 2017;37 Suppl 1:130-5. https://doi.org/10.1111/liv.13310
7. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis [Internet]. WHO; 2016 [citado el 14 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177
8. Falade-Nwulia O, Sulkowski MS, Merkow A, Latkin C, Mehta SH. Understanding and addressing hepatitis C reinfection in the oral direct acting antiviral era. J Viral Hepat. 2018;25(3):220-227. https://doi.org/10.1111/jvh.12859
9. Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL, et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. Gut. 2018;67(3):553-561. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313983
10. Li DK, Chung RT. Overview of direct-acting antiviral drugs and drug resistance of hepatitis C virus. Methods Mol Biol. 2019;1911:3-32. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8976-8_1
11. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. Liver Int. 2016;36 Suppl 1:47-57. https://doi.org/10.1111/liv.13027
12. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17006. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6
13. Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? Nat Rev Drug Discov. 2013;12(8):595-610. https://doi.org/10.1038/nrd4050
14. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018;69(2):461-511. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026
15. Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Molecular Sciences Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. Int J Mol Sci. 2017;19(1):23. https://doi.org/10.3390/ijms19010023
16. Minosse C, Gruber CEM, Rueca M, Taibi C, Zaccarelli M, Grilli E, et al. Late Relapse and Reinfection in HCV Patients Treated with Direct-Acting Antiviral (DAA) Drugs. Viruses. 2021;13(6):1151. https://doi.org/10.3390/v13061151
17. Sarrazin C, Isakov V, Svarovskaia ES, Hedskog C, Martin R, Chodavarapu K, et al. Late Relapse Versus Hepatitis C Virus Reinfection in Patients With Sustained Virologic Response After Sofosbuvir-Based Therapies. Clin Infect Dis. 2017;64(1):44-52. https://doi.org/10.1093/cid/ciw676
18. Navas MC, Fuchs A, Schvoerer E, Bohbot A, Aubertin AM, Stoll-Keller F. Dendritic cell susceptibility to hepatitis C

virus genotype 1 infection. J Med Virol. 2002;67(2):152-61. https://doi.org/10.1002/jmv.2204
19. di Lello FA, Culasso ACA, Parodi C, Baré P, Campos RH, García G. New evidence of replication of hepatitis C virus in short-term peripheral blood mononuclear cell cultures. Virus Res. 2014;191(1):1-9. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.07.020
20. Russelli G, Pizzillo P, Iannolo G, Barbera F, Tuzzolino F, Liotta R, et al. HCV replication in gastrointestinal mucosa: Potential extra-hepatic viral reservoir and possible role in HCV infection recurrence after liver transplantation. PLoS One. 2017;12(7):e0181683. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181683
21. Kemming J, Thimme R, Neumann-Haefelin C. Adaptive Immune Response against Hepatitis C Virus. Int J Mol Sci. 2020;21(16):5644. https://doi.org/10.3390/ijms21165644
22. Rehermann B, Thimme R. Insights From Antiviral Therapy Into Immune Responses to Hepatitis B and C Virus Infection. Gastroenterology. 2019;156(2):369-383. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.061
23. Neumann-Haefelin C, Thimme R. Adaptive immune responses in hepatitis C virus infection. Curr Top Microbiol Immunol. 2013;369:243-62. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_10
24. Muller A, Vlahov D, Akiyama MJ, Kurth A. Hepatitis C Reinfection in People Who Inject Drugs in Resource-Limited Countries: A Systematic Review and Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(14):4951. https://doi.org/10.3390/ijerph17144951
25. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Clinical Infectious Diseases Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2016;62(6):683-694. https://doi.org/10.1093/cid/civ948
26. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013;57(4):1333-42. https://doi.org/10.1002/hep.26141
27. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol. 2017;66(1):153-94. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001
28. Chung RT, Davis GL, Jensen DM, Masur H, Saag MS, Thomas DL, et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015;62(3):932-54. https://doi.org/10.1002/hep.27950
29. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. New England Journal of Medicine. 2012;366(3):216-24. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104430
30. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244(4902):359-62. https://doi.org/10.1126/science.2523562
31. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. J Infect Dis. 2018;218(11):1722-9. https://doi.org/10.1093/infdis/jiy401
32. Hedskog C, Parhy B, Chang S, Zeuzem S, Moreno C, Shafran SD, et al. Identification of 19 Novel Hepatitis C Virus Subtypes-Further Expanding HCV Classification. Open Forum Infect Dis. 2019;6(3):ofz076. https://doi.org/10.1093/ofid/ofz076
33. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. Clin Microbiol Infect. 2016;22(10):833-8. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.035
34. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(2):135-84. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30270-X
35. Jin F, Matthews G v., Grulich AE. Sexual transmission of hepatitis C virus among gay and bisexual men: a systematic review. Sex Health. 2017;14(1):28-41. https://doi.org/10.1071/SH16141
36. Daskalopoulou M, Rodger A, Thornton A, Phillips A, Sherr L, Gilson R, et al. Sexual behaviour, recreational drug use and hepatitis C co-infection in HIV-diagnosed men who have sex with men in the United Kingdom: results from the ASTRA study. J Int AIDS Soc. 2014;17(4 Suppl 3):19630. https://doi.org/10.7448/IAS.17.4.19630
37. Jordan AE, Perlman DC, Neurer J, Smith DJ, des Jarlais DC, Hagan H. Prevalence of hepatitis C virus infection among HIV+ men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Int J STD AIDS. 2017;28(2):145-59. https://doi.org/10.1177/0956462416630910
38. Knick T, Sherbuk JE, Dillingham R. Knowledge of Hepatitis C Risk Factors is Lower in High Incidence Regions. J Community Health. 2019;44(1):12-5. https://doi.org/10.1007/s10900-018-0545-6
39. Ingiliz P, Wehmeyer MH, Boesecke C, zur Wiesch JS, Schewe K, Lutz T, et al. Reinfection With the Hepatitis C Virus in Men Who Have Sex With Men After Successful Treatment With Direct-acting Antivirals in Germany: Current Incidence Rates, Compared With Rates During the Interferon Era. Clin Infect Dis. 2020;71(5):1248-54. https://doi.org/10.1093/cid/ciz949
40. Berenguer J, Gil-Martin Á, Jarrin I, Montes ML, Domínguez L, Aldámiz-Echevarría T, et al. Reinfection by hepatitis C virus following effective all-oral direct-acting antiviral drug therapy in HIV/hepatitis C virus coinfected

individuals. AIDS. 2019;33(4):685-9. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002103
41. Smit C, Boyd A, Rijnders BJA, van de Laar TJW, Leyten EM, Bierman WF, et al. HCV micro-elimination in individuals with HIV in the Netherlands 4 years after universal access to direct-acting antivirals: a retrospective cohort study. Lancet HIV. 2021;8(2):e96-105. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30301-5
42. Boender TS, Smit C, van Sighem A, Bezemer D, Ester CJ, Zaheri S, et al. AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) national observational HIV cohort: cohort profile. BMJ Open. 2018;8(9):e022516. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022516
43. Adu PA, Rossi C, Binka M, Wong S, Wilton J, Wong J, et al. HCV reinfection rates after cure or spontaneous clearance among HIV-infected and uninfected men who have sex with men. Liver International. 2021;41(3):482-93. https://doi.org/10.1111/liv.14762
44. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M. Micro-elimination - A path to global elimination of hepatitis C. J Hepatol. 2017;67(4):665-6. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.033
45. Braun DL, Hampel B, Ledergerber B, Grube C, Nguyen H, Künzler-Heule P, et al. A Treatment-as-Prevention Trial to Eliminate Hepatitis C Among Men Who Have Sex With Men Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) in the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis. 2021;73(7):e2194-202. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1124
46. Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, Kumada T, Tanaka J. Lack of hepatitis C virus reinfection in lifetime of Japanese general population with previous hepatitis C virus (HCV) infection successfully treated with anti-HCV therapy. J Infect Chemother. 2021;27(11):1674-1675. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.08.018
47. Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, Kurai K, Akahane Y, Sugai Y, et al. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources. J Gen Virol. 1992;73(Pt 3):673-9. https://doi.org/10.1099/0022-1317-73-3-673
48. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, de Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. Am J Gastroenterol. 2004;99(5):855-9. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04150.x
49. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. Hepatology. 2013;57(3):881-9. https://doi.org/10.1002/hep.26164
50. Carson JM, Hajarizadeh B, Hanson J, O'Beirne J, Iser D, Read P, et al. Effectiveness of treatment for hepatitis C virus reinfection following direct acting antiviral therapy in the REACH-C cohort. Int J Drug Policy. 2021;96:103422. https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103422
51. Situación de la hepatitis C crónica en los regímenes subsidiado y contributivo de Colombia. Bogotá D. C.: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC); 2021.
52. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. Simplified HCV treatment algorithm for treatment-naive adults with compensated cirrhosis [Internet]. [citado el 26 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/simplified-treatment-compensated-cirrhosis Google Scholar
53. Antiviral resistance testing in the management of hepatitis C virus infection [Internet]. Public Health England; 2018 [citado el 8 de Agosto de 2022]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1110853/Antiviral_resistance_testing_in_the_management_of_hepatitis_C_virus_infection.pdf

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.814

Reporte de caso

Síndrome del linfocito pasajero por anticuerpos anti-D en trasplante hepático. Reporte de caso

Passenger lymphocyte syndrome due to anti-D antibodies in liver transplantation. Case report

Antonio Paredes-Fernández,[1*] Diego Gómez-Ramírez,[2] Kenyi Kuratomi-Nakamura.[1]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Paredes-Fernández A, Gómez-Ramírez D, Kuratomi-Nakamura K. Síndrome del linfocito pasajero por anticuerpos anti-D en trasplante hepático. Reporte de caso. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):444-449. https://doi.org/10.22516/25007440.814

[1] Médico, residente de medicina interna, Universidad Libre. Grupo Interinstitucional de Medicina Interna (GIMI 1). Cali, Colombia.
[2] Médico, especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Unidad de trasplante, Clínica Farallones, Clínica Nuestra, Gastroenterólogos asociados, Clínica Imbanaco. Cali, Colombia.

***Correspondencia:** Antonio Paredes.
antonioparedes0812@gmail.com

Fecha recibido: 13/08/2021
Fecha aceptado: 30/03/2022

Resumen
El síndrome del linfocito pasajero (PLS) es una complicación de injerto contra huésped que se presenta en el trasplante de órganos sólidos o en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Es una causa importante de hemólisis inmune después del trasplante causada por la producción de anticuerpos por parte de los clones específicos de linfocitos B viables transferidos a través del órgano del donante contra los antígenos de los glóbulos rojos del receptor. Generalmente ocurre en los trasplantes con discordancia menor ABO o Rh. Este estudio descriptivo describe el caso de un paciente de 54 años con grupo sanguíneo O/Rh(D) positivo, con cirrosis secundaria a enfermedad metabólica asociada al hígado graso (MAFLD) que fue llevado a trasplante hepático de donante O/Rh(D) negativo. A los 9 días del trasplante presentó una anemia hemolítica inmune por anticuerpos anti-D por efecto del linfocito B pasajero del donante sensibilizado. El paciente recibió medidas de soporte, transfusión de glóbulos rojos e inmunosupresión con esteroides, con lo que se logró la estabilización de los parámetros hemolíticos. En conclusión, esta es una entidad que se debe sospechar en caso de anemia hemolítica aguda en el período postrasplante.

Palabras clave
Prueba de Coombs directo, anemia hemolítica, trasplante de hígado, reporte de caso.

Abstract
Passenger lymphocyte syndrome (PLS) is a graft-versus-host complication in solid organ transplantation or hematopoietic stem cell transplantation. It is a major cause of immune hemolysis after transplantation caused by the production of antibodies by the specific clones of viable B lymphocytes transferred through the donor organ against the antigens of the recipient's red blood cells. It usually occurs in transplants with minor ABO or Rh mismatch. This descriptive study explains the case of a 54-year-old patient with O/Rh(D) positive blood group, with cirrhosis secondary to metabolic disease associated with fatty liver (NAFLD), who underwent liver transplantation from an O/Rh(D) negative donor. Nine days after the transplant, the patient presented with immune hemolytic anemia due to anti-D antibodies because of the transient B lymphocyte from the sensitized donor. The patient received support measures, transfusion of red blood cells, and immunosuppression with steroids, which stabilized the hemolytic parameters. In conclusion, this entity should be suspected in the case of acute hemolytic anemia in the post-transplant period.

Keywords
Direct Coombs test, hemolytic anemia, liver transplantation, case report.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático es actualmente la opción terapéutica de elección en la enfermedad hepática en estadios avanzados o terminales, en insuficiencia hepática aguda con indicadores de mal pronóstico o tumores hepáticos primarios cuando el paciente cumple los criterios según los análisis pretrasplante multidisciplinario. La cantidad de pacientes en lista espera de trasplantes de órganos es cada vez mayor, pero la disponibilidad de donantes es insuficiente. Este panorama, sumado al desarrollo de terapia inmunosupresora y el pronóstico de los pacientes, ha favorecido la selección de órganos de donantes con incompatibilidades menores[1].

El trasplante hepático rutinariamente se realiza con compatibilidad del grupo sanguíneo del sistema ABO (ABO idéntico). Se define ABO compatible (p. ej. donante tipo O a receptor tipo B), idéntico (mismo grupo) o incompatible (grupos diferentes, ejemplo donante tipo A a un receptor tipo B), en el emparejamiento donante-receptor no se tiene en cuenta el Rh[2]. Solo en casos emergentes se realiza el trasplante hepático con incompatibilidad de grupo, dado que la supervivencia es menor cuando se trasplanta con un grupo ABO incompatible y existe mayor riesgo de complicaciones y pérdida del injerto por el rechazo mediado por anticuerpos. En dichos casos, se requiere un abordaje terapéutico diferente y en centros de experiencia en trasplante hepático con incompatibilidad ABO[3].

En cualquier tejido trasplantado se produce un traspaso de clonas de linfocitos B viables y células plasmáticas del donante que pasan a la circulación del receptor. Esos linfocitos "pasajeros" que sobreviven y proliferan escapan de la vigilancia inmunológica por la inmunodepresión a la que se somete el receptor. Es decir, no hay rechazo a las clonas linfoides, por lo que al exponerse al antígeno presente en los glóbulos rojos del receptor se producen anticuerpos antiisohemaglutininas o anti-Rh, lo que produce una hemólisis inmunomediada[4].

El riesgo de hemólisis aumenta dependiendo de la masa linfocitaria, y es más frecuente en el trasplante de corazón y pulmón, seguido del de hígado y riñón[5]. Cuando esos linfocitos proliferan, generan una respuesta inmunitaria, que puede ser primaria o secundaria, con el inicio de la hemólisis que ocurre en los primeros días a semanas después del trasplante[6].

Generalmente, el síndrome de linfocito pasajero (PLS) se asocia con los trasplantes con discordancia ABO. En otros casos se puede presentar en pacientes que reciben un órgano ABO idéntico, pero hay discordancia en antígenos menores de los glóbulos rojos entre el donante y receptor. En el trasplante hepático frecuentemente se han reportado anticuerpos frente a los antígenos Rh (D, C, c, E, e y V) y en otros casos, aloanticuerpos frente a antígenos Jk, Kp, Fy y M, con los cuales se puede presentar la reacción hemolítica[7,8].

A continuación, se presenta el caso de un paciente con cirrosis secundaria a enfermedad metabólica asociada al hígado graso (MAFLD) con tipo de sangre O/Rh(D) positivo que recibió un trasplante hepático de un donante O/Rh(D) negativo, que durante el posoperatorio presentó anemia hemolítica inmune por anticuerpos antieritrocitarios anti-D por sensibilización previa del donante. Es una causa poco sospechada de anemia hemolítica autoinmune aguda en las semanas siguientes al trasplante, por lo que, ante el aumento de la cantidad de procedimientos a nivel mundial, siempre se debe considerar.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 54 años, con antecedente de hipertensión arterial, diabetes *mellitus* y cirrosis secundaria a MAFLD, estadio Child-Pugh B, escala MELD-Na (Model for End-Stage Liver Disease) de 18 puntos, con múltiples hospitalizaciones por encefalopatía hepática con criterios para trasplante. En su evaluación previa al mismo, se destaca una hemoclasificación O/Rh(D) positivo, con rastreo de anticuerpos irregulares negativos y prueba antiglobulina (Coombs directo) negativo. Se realizó el trasplante ortotópico de hígado de donante masculino O/Rh(D) negativo, pero con anticuerpos antieritrocitarios anti-D y anti-C positivos por una previa sensibilización en un contexto desconocido. El tiempo de isquemia fue de 5 horas, no hubo complicaciones durante el procedimiento ni requerimiento de transfusión de glóbulos rojos en el peri- o posoperatorio. Durante el posquirúrgico requirió soporte vasoactivo por unas horas, se realizó una extubación temprana y presentó elevación de aminotransferasas con un pico de citólisis precoz (aspartato-aminotransferasa [AST]: 588 U/L y alanina-aminotransferasa [ALT]: 413 U/L). Se indicó terapia inmunosupresora temprana con metilprednisolona y tacrolimus al día uno. Los controles ecográficos y de Doppler realizados no presentaron ninguna alteración, por lo que egresó al quinto día de la intervención, con manejo con tacrolimus a 0,1 mg/kg, prednisolona y profilaxis con valganciclovir debido a la presencia de anticuerpos positivos para citomegalovirus en el donante y receptor, sumado a trimetoprima/sulfametoxazol como profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*.

Al noveno día postrasplante, el paciente acudió a urgencias porque presentaba ictericia, orina color rojizo, astenia, adinamia e hiporexia. Se documentó en los laboratorios de ingreso (**Figura 1**) anemia grave (7,1 g/dL, referencia: 13-18 g/dL), hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta (bilirrubina total [BBT]: 5,01 mg/dL [0,2-1,2 mg/dL], bilirrubina indirecta [BI]: 3,63 mg/dL), deshidroge-

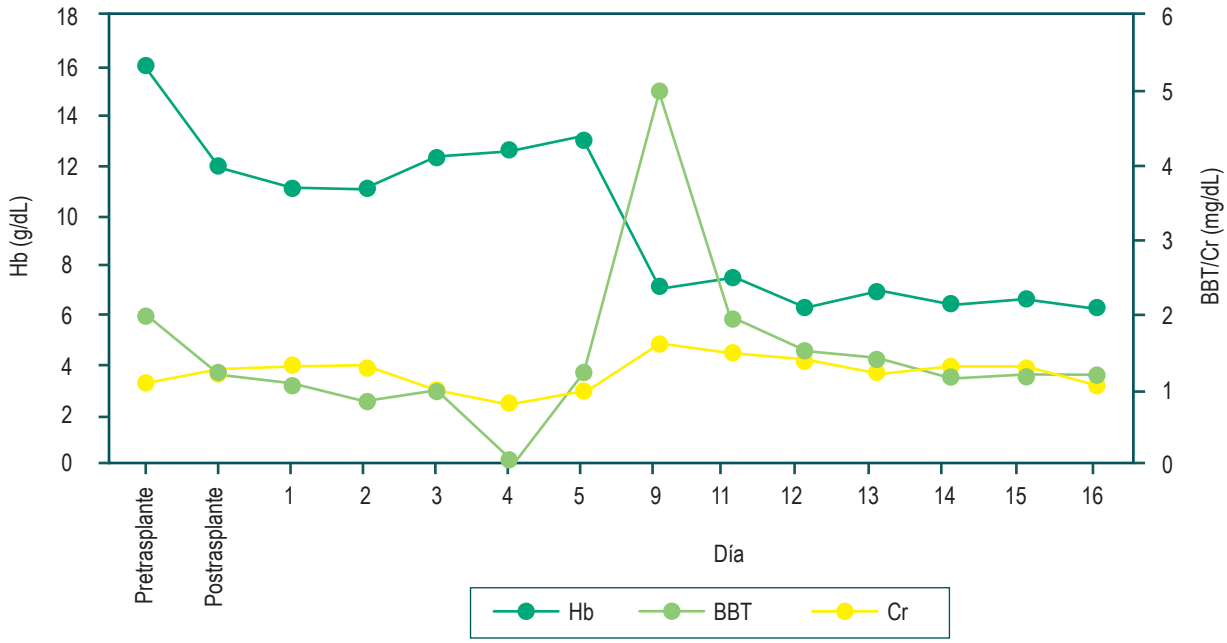


Figura 1. Reporte de niveles de Hb, BBT y Cr. Fuente: elaboración propia.

nasa láctica elevada (531 U/L), haptoglobina consumida (< 5 mg/dL) y la prueba antiglobulina (Coombs) directa positiva con evidencia de aloanticuerpo anti-D y compromiso renal con creatinina (Cr) elevada (1,6 mg/dL). La ecografía de abdomen y Doppler portal fueron normales. Los niveles de tacrolimus se encontraban en el rango normal. Se consideró una presentación clínica asociada al síndrome de linfocito pasajero, por lo que se indicó el manejo con líquidos intravenosos, transfusión de dos unidades de glóbulos rojos O negativo asociado a pulsos de metilprednisolona 500 mg cada día por tres días. Se logró la estabilización de la hemoglobina (Hb), el control de parámetros de hemólisis y la mejoría de la función renal, y se continuó el manejo inmunosupresor con prednisona a 1 mg/kg/día asociado al uso de tacrolimus.

Se ha realizado seguimiento ambulatorio en la unidad de trasplantes sin presentar recurrencia del proceso hemolítico hasta la fecha. Se redujo gradualmente la dosis de esteroides y se han mantenido los niveles de tacrolimus en metas con laboratorios de función y estructura hepatocelular en el rango normal: AST: 17 U/L, ALT: 12 U/L, gamma-glutamil transferasa (GGT): 13 U/L, BBT: 0,50 mg/dL, BI: 0,32 mg/dL, bilirrubina directa (BD): 0,18 mg/dL, fosfatasa alcalina: 74 U/L, albúmina: 3,39 g/dL, Hb: 15,2 g/dL, tacrolimus: 6,8 ng/mL.

DISCUSIÓN

En los primeros 15 días del trasplante hepático, la anemia tiene diferentes etiologías como sangrado, sepsis, medicamentos, rechazo o hemólisis. Esta última es una causa importante de anemia en este período y puede producirse por fármacos, transfusiones, hiperesplenismo, enfermedad de injerto contra huésped o incompatibilidad de los sistemas antigénicos entre el donante y el receptor[9]. A su vez, los hallazgos de ictericia y anemia obligan a descartar trombosis arterial o venosa, estenosis vascular, complicaciones biliares o sepsis[10].

El síndrome de linfocito pasajero (PLS) es un tipo de anemia que se presenta después del trasplante[11]. Se considera un subtipo de enfermedad de injerto contra huésped que afecta a los pacientes en el primer mes, generalmente en los 3 a 24 días después del trasplante de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas[6]. En el caso descrito, el compromiso se presentó al noveno día.

La incidencia del PLS en órganos sólidos depende de su masa linfocitaria, por lo que es más frecuente en trasplantes de pulmón y corazón (en un 70%), seguido de los de hígado y riñón (en un 40% y 17%, respectivamente)[5]. Un 50% de los pacientes desarrolla anticuerpos en casos de incompatibilidad, pero no todos presentan evidencia de

hemólisis. En la serie de Ramsey en 1991, en 1200 trasplantes de hígado se presentaron 12 casos de PLS, para una prevalencia del 1%[12]. En 2015, en una serie de 1217 trasplantes hepáticos, Romero y colaboradores reportaron 56 casos de incompatibilidad de grupo ABO, de los cuales el 17,9% desarrolló PLS, y de 147 casos con incompatibilidad Rh, el 1,4% lo presentó[8].

Los linfocitos B viables transferidos en el injerto del donante proliferan y son los causantes de la entidad debido a la producción de anticuerpos frente a antígenos específicos de los glóbulos rojos del receptor, lo que produce una respuesta inmunitaria primaria o secundaria[7]. Esta entidad es consecuencia de incompatibilidad menor ABO o sistema Rh y rara vez frente a otros sistemas antigénicos menores de los glóbulos rojos (D, C, E, Jk, Kell, Fy y M)[13]. Los anticuerpos séricos son predominantemente de tipo inmunoglobulina G (IgG), pero en algunos casos son de tipo inmunoglobulina M (IgM)[13]. Estos tienden a desaparecer a los 3 a 6 meses, con excepción del anti-D, que puede persistir hasta por un año[14].

Los factores de riesgo para presentar el PLS incluyen la sensibilización previa por transfusión o embarazo, donante grupo O frente a un receptor del grupo A o B, o tratamiento con ciclosporina[15]. En el caso descrito, el receptor fue O/Rh(D) positivo, pero el donante fue O/Rh(D) negativo, lo cual indica que este último estaba sensibilizado en un contexto desconocido debido a la documentación de anti-D y anti-C en su suero y a la detección del aloanticuerpo anti-D en los glóbulos rojos del receptor previamente ausentes, por lo que se le adjudica al anticuerpo anti-D la causa de la hemólisis.

Generalmente la presentación es leve y autolimitada con remisión espontánea, aunque en ocasiones la presentación puede ser grave[16]. En otros casos puede ser subclínica y encontrarse como hallazgo incidental en los laboratorios de seguimiento o sobreponerse a complicaciones perioperatorias. La gravedad va a depender de 3 factores: cantidad de tejido linfoide trasplantado, el título de isohemaglutininas de glóbulos rojos del donante y la cinética de la producción de anticuerpos en el postrasplante[17]. Se han reportado variantes no hemolíticas, reacciones serológicas e incluso eventos graves como rechazo hepático, hipotensión, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal o multiorgánica[5]. En el presente caso, el paciente desarrolló anemia hemolítica y lesión renal aguda en estadio KDIGO 1 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Los hallazgos de laboratorio son consistentes con una anemia hemolítica aguda, con disminución de la haptoglobina, un aumento de la deshidrogenasa láctica, unos reticulocitos aumentados, hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta y extendido de sangre periférica con esferocitos, policromasia, aglutinación o nucleación de glóbulos rojos[18]. La prueba de antiglobulina directa se vuelve positiva en el paciente trasplantado, lo que es un buen indicador en la detección de anticuerpos derivados de los linfocitos del donante[6]. En el presente caso se presentaron las características de hemólisis descritas con una prueba de antiglobulina directa fuertemente positiva, previamente negativa en la evaluación pretrasplante.

En la actualidad no existe un manejo específico, este se basa en medidas de soporte y transfusión de glóbulos rojos. Es importante aclarar que, para esto último, la recomendación es transfundir unidades compatibles con el donante o con antígeno negativo debido al riesgo de perpetuar la hemólisis[6]. Ante la presencia de incompatibilidad bidireccional por grupo ABO, se deben transfundir unidades de glóbulos rojos de grupo O que sean compatibles con el donante y receptor. En caso de anticuerpos contra antígenos menores, se deben transfundir unidades negativas. Por tal motivo, el paciente recibió unidades de glóbulos rojos O negativas irradiadas y leucorreducidas.

Adicionalmente, se puede requerir terapia inmunosupresora o inmunomoduladora cuando la hemólisis es grave o persistente para inducir la remisión en la producción de anticuerpos. La administración de glucocorticoides, cuya dosis se sugiere aumentar a 1 mg/kg/día o dar pulsos de esteroides intravenosos (250 a 500 mg de metilprednisolona), es el tratamiento más utilizado y suele ser suficiente para resolver el cuadro clínico. También se ha descrito el uso de rituximab, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis en algunos casos[19]. La mayoría de los soportes terapéuticos están basados en estudios observacionales o reportes de caso. Se requieren estudios clínicos para definir un abordaje práctico, así como el tipo y la duración del tratamiento. En el caso presentado hubo una evolución y respuesta clínica favorable con el aporte hídrico, transfusión de glóbulos rojos y pulsos de metilprednisolona. En caso de recurrencia, se puede optar por una medida de depleción de células B y células plasmáticas con el uso de rituximab o la realización de plasmaféresis basado en el principio patogénico para remover de la circulación inmunocomplejos, componentes del complemento y anticuerpos[6].

Los anticuerpos del PLS pueden persistir en niveles detectables desde 12 días hasta 851 días postrasplante, por lo que es importante el seguimiento ambulatorio de variables hemolíticas[20]. El paciente se encuentra en seguimiento en la unidad de trasplante, con hemograma, pruebas hepáticas, de hemólisis y niveles de tacrolimus de rutina, sin evidencia de alteración a un año del trasplante, con perfil hepático sin alteraciones, Hb estable y niveles de inmunosupresión según las metas.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico del síndrome de linfocito pasajero es un reto. Se debe sospechar ante la presencia de anemia aguda en los primeros días y semanas de un trasplante hepático, principalmente si existe presencia de incompatibilidad, ya sea de grupo o de Rh, o si hubo rastreo de anticuerpos positivos en el donante. Los hallazgos clínicos y de laboratorio sugestivos de hemólisis, una prueba de antiglobulina directa positiva, la evidencia serológica de anticuerpos frente a los antígenos de los glóbulos rojos y la ausencia de otra etiología de hemólisis favorecen el diagnóstico. Según la presentación clínica se define el manejo. La mayoría de los casos se resuelven con medidas de soporte y transfusión sanguínea, y en algunos casos específicos con esteroides u otras terapias. El seguimiento del paciente en el período postrasplante se debe realizar con parámetros hemolíticos.

REFERENCIAS

1. Jung J, Lee JM, Yang M, Choi SJ, Lim J. Transient loss of A1 phenotype in a patient with passenger lymphocyte syndrome after ABO minor incompatible liver transplantation: The first case report. Transfus Apher Sci. 2018;57(6):759-61. https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.09.014
2. Neuberger J, Ferguson J, Newsome PN, Lucey MR. Liver Transplantation: Clinical Assessment and Management. Wiley; 2021. https://doi.org/10.1002/9781119634010
3. Gugenheim J, Samuel D, Bismuth H, Reynes M. Liver transplantation across ABO blood group barriers. Lancet. 1990;336(8714):519-23. https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92082-s
4. Brunetta DM, Albuquerque LM, Batista AHM, Santos LHO, Schreen D, Lima CA, et al. Passenger lymphocyte syndrome in liver transplantation. Rev Bras Hematol Hemoter. 2017;39(4):364-7. http://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.07.006
5. Yazer MH, Triulzi DJ. Immune hemolysis following ABO-mismatched stem cell or solid organ transplantation. Curr Opin Hematol. 2007;14(6):664-70. http://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282e9a576
6. Moosavi MM, Duncan A, Stowell SR, Roback JD, Sullivan HC. Passenger Lymphocyte Syndrome; a Review of the Diagnosis, Treatment, and Proposed Detection Protocol. Transfus Med Rev. 2020;34(3):178-87. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2020.06.004
7. Audet M, Panaro F, Piardi T, Huang P, Cag M, Cinqualbre J, et al. Passenger lymphocyte syndrome and liver transplantation. Clin Dev Immunol. 2008;2008:715769. https://doi.org/10.1155/2008/715769
8. Romero S, Solves P, Lancharro A, Cano I, Moscardó F, Carpio N, et al. Passenger lymphocyte syndrome in liver transplant recipients: A description of 12 cases. Blood Transfus. 2015;13(3):423-8. https://doi.org/10.2450/2015.0148-14
9. Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: Etiology and management. Liver Transplant. 2004;10(2):165-73. https://doi.org/10.1002/lt.20031
10. Smith EP. Hematologic Disorders after Solid Organ Transplantation. Hematology. 2010;2010(1):281-6. https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.281
11. Jacobs J, Pogue E, Johnson M, Eichbaum Q. Passenger lymphocyte syndrome with severe haemolysis misdiagnosed/treated as cold agglutinin syndrome: Analysis of case and diagnostic error. Transfus Med. 2021;31(4):305-7. https://doi.org/10.1111/tme.12773
12. Ramsey G. Red cell antibodies arising from solid organ transplants. Transfusion. 1991;31(1):76-86. http://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1991.31191096190.x
13. de Bruijn S, Philipse E, Couttenye MM, Bracke B, Ysebaert D, Michielsen P, et al. Passenger lymphocyte syndrome (PLS): A single-center retrospective analysis of minor ABO-incompatible liver transplants. J Clin Transl Hepatol. 2017;5(1):9-15. https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00072
14. Squires JE. Passenger lymphocyte syndrome: A case report involving non-ABO antibodies. Transfus Med Hemother. 2014;41(2):153-5. https://doi.org/10.1159/000357985
15. Nadarajah L, Ashman N, Thuraisingham R, Barber C, Allard S, Green L. Literature Review of Passenger Lymphocyte Syndrome Following Renal Transplantation and Two Case Reports. Am J Transplant. 2013;13(6):1594-600. https://doi.org/10.1111/ajt.12219
16. Brunetta DM, Barros Carlos LM, Da Silva VFP, Oliveira Alves TM, Macedo ÊS, Coelho GR, et al. Prospective evaluation of immune haemolysis in liver transplantation. Vox Sang. 2020;115(1):72-80. https://doi.org/10.1111/vox.12865
17. Monfort M, Honoré P, Gothot A, Gérard C. Simultaneous passenger lymphocyte syndrome and multiple alloimmunization against donor's blood group antigens after liver transplantation. Vox Sang. 2015;109(1):86-90. https://doi.org/10.1111/vox.12253
18. Nguyen C, Fontaine M, Meier R, Jakhete N. Passenger Lymphocyte Syndrome: A Rare Case of Anemia After Liver Transplant. Exp Clin Transplant. 2022;20(2):222-3. https://doi.org/10.6002/ect.2021.0328

19. Peck JR, Elkhammas EA, Li F, Stanich PP, Latchana N, Black S, et al. Passenger lymphocyte syndrome: a forgotten cause of postliver transplant jaundice and anemia. Exp Clin Transplant. 2015;13(2):200-2. https://doi.org/10.6002/ect.2013.0239
20. Marton A, Pendergrast JM, Keshavjee S, Singer L, Hawes J, Cserti-Gazdewich C. Passenger Lymphocyte Syndrome Following Solid Organ Transplantation: Graft Source, Incidence, Specificity, Duration, and Severity Of Hemolysis. Blood. 2013;122(21):37. https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.37.37

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.842

Reporte de caso

Esófago negro asociado a estado de choque. A propósito de un caso

Black esophagus associated with shock. About a case

Rosales Sebastián Hooker-Herrera,[1*] Fredy Hernán Calambás.[2]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Hooker-Herrera RS, Calambás FH. Esófago negro asociado a estado de choque. A propósito de un caso. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):450-453. https://doi.org/10.22516/25007440.842

[1] Médico general, residente de medicina interna, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.
[2] Especialista en medicina interna y especialista en gastroenterología y endoscopia digestiva. Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario San José de Popayán. Popayán, Colombia.

***Correspondencia:**
Rosales Sebastián Hooker-Herrera.
rhooker@unicauca.edu.co

Fecha recibido: 27/10/2021
Fecha aceptado: 20/01/2022

Resumen
La necrosis esofágica aguda, también conocida como *esófago negro*, es una patología poco común que se diagnostica mediante endoscopia en la que se muestra una mucosa esofágica de aspecto negro. Su causa es desconocida, pero se le atribuye un origen multifactorial. Debe considerarse una lesión esofágica de origen isquémico. Se presenta el caso de un paciente de 56 años con síntomas respiratorios sugestivos de proceso infeccioso grave, con un cuadro clínico rápidamente progresivo y requerimiento de aseguramiento de la vía aérea, soporte vasopresor y orgánico multimodal, estudio endoscópico por clínica de hemorragias de vías digestivas altas con evidencia de lesiones compatibles con necrosis esofágica aguda. A pesar de manejo multimodal en unidad de cuidados intensivos el paciente fallece al día 34 desde su ingreso hospitalario.

Palabras clave
Esófago negro, necrosis esofágica aguda, isquemia, endoscopia.

Abstract
Acute esophageal necrosis, also known as the *black esophagus*, is a rare pathology diagnosed by endoscopy that shows a black-looking esophageal mucosa. Its cause is unknown, but a multifactorial origin is attributed to it. An esophageal lesion of ischemic origin should be considered. We present the case of a 56-year-old patient with respiratory symptoms suggestive of a severe infectious process, with a rapidly progressive clinical picture and requirement of airway security, multimodal vasopressor, and organic support, and an endoscopic study due to clinical symptoms of upper digestive tract bleeding with evidence of lesions compatible with acute esophageal necrosis. Despite multimodal management in the intensive care unit, the patient died 34 days after hospital admission.

Keywords
Black esophagus, acute esophageal necrosis, ischemia, endoscopy.

INTRODUCCIÓN

La necrosis esofágica aguda, más comúnmente conocida como *esófago negro*, es una entidad poco frecuente de poca claridad en su fisiopatología, reportada desde 1990, cuyo diagnóstico se realiza endoscópicamente. La prevalencia estimada de esta patología por reportes de la literatura médica se encuentra entre 0% hasta 10,3%, y con el advenimiento de la endoscopia entre 0,01% y 0,28% por estudios retrospectivos[1-5] y prospectivos[6]. Dada la rareza de esta entidad clínica y la ausencia de claridad en el entendimiento total de su fisiopatología, se procede a describir el caso clínico de un paciente masculino con diagnóstico endoscópico de esofagitis necrotizante aguda, atendido en una institución hospitalaria universitaria de tercer nivel en la ciudad de Popayán, en el que se muestra su evolución y desenlace.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 56 años, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ictiosis vulgar y obesidad. Se encuentra en tratamiento farmacológico con amlodipino, carvedilol, indacaterol/glicopirronio y montelukast. Ha tenido múltiples hospitalizaciones previas por exacerbación de neumopatía de base.

Consulta a urgencias por un cuadro clínico de dos semanas de evolución consistente en disnea progresiva asociada con tos y expectoración purulenta, fiebre y escalofríos. Al ingreso se detecta broncoespasmo severo e hipotensión refractaria a fluidoterapia.

Una radiografía de tórax de ingreso revela opacidades alveolares en los cuatro cuadrantes, múltiples bulas enfisematosas, imágenes en "vidrio esmerilado" y múltiples imágenes lineales secundarias a tractos fibrosos en ambos campos pulmonares. Los exámenes de laboratorio revelaron leucocitosis, neutrofilia, hiperazoemia, acidemia respiratoria severa, hipoxemia e hiperlactatemia, y elevación de reactantes de fase aguda

Se le diagnosticó choque séptico de origen pulmonar, con criterios de severidad y requerimiento de ventilación mecánica. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) para el manejo integral con cubrimiento antibiótico a base de carbapenémico y glicopéptido, terapia broncodilatadora, esteroide endovenoso y bloqueo neuromuscular debido al pobre acople a la ventilación mecánica invasiva.

Su evolución clínica fue tórpida; tuvo requerimiento de parámetros ventilatorios elevados y de soporte vasoactivo, incremento de leucocitosis, elevación de azoados y oliguria, que requirió terapia de reemplazo renal con hemodiálisis a partir del quinto día de hospitalización.

En el noveno día de su estancia en la UCI, el paciente presentó hematemesis y anemia súbita. La endoscopia de las vías digestivas altas (EVDA) mostró, desde los 19 cm hasta la unión esofagogástrica, una esfacelación de la mucosa con áreas de necrosis, con coágulos adheridos y sangrado difuso en capa y algunas áreas, y compromiso profundo con exposición de la submucosa (**Figura 1**). Recibió tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones en infusión continua, una transfusión de hemoderivados y antibioticoterapia, y se descartó una perforación esofágica mediante tomografía axial computarizada (TAC) cérvico-torácico-abdominal.

El paciente presenta una persistencia del choque multifactorial refractario prolongado. Es necesario realizar una traqueostomía y una gastrostomía endoscópica percutánea.

En el día 17 de hospitalización, una nueva EVDA de control (**Figura 2**) muestra erosiones en el tercio inferior del esófago con eritema moteado y erosiones antrocorporales.

El paciente fallece al día 34 de su hospitalización debido a un agravamiento de su condición por un evento infeccioso pulmonar.

DISCUSIÓN

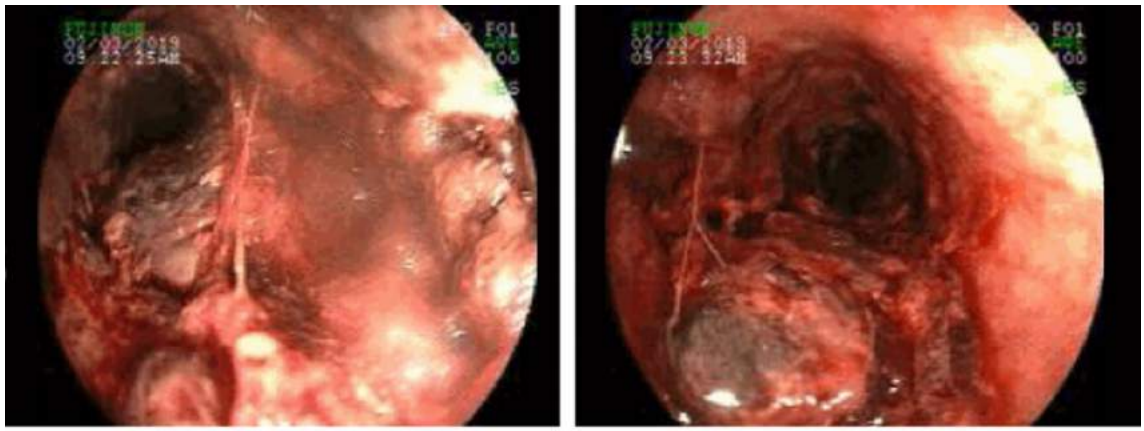
La necrosis esofágica aguda o esofagitis necrotizante aguda (ENA), también conocida *como síndrome de esófago negro*, es una patología poco frecuente que cursa con una alteración de gravedad variable en la mucosa definida endoscópicamente.

La incidencia es cuatro veces mayor en hombres respecto a mujeres y las comorbilidades se presentan como un factor asociado en todos los casos reportados en la literatura, entre las que comúnmente se encuentran: diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, abuso de alcohol, enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria, dislipidemia, entre otras[7].

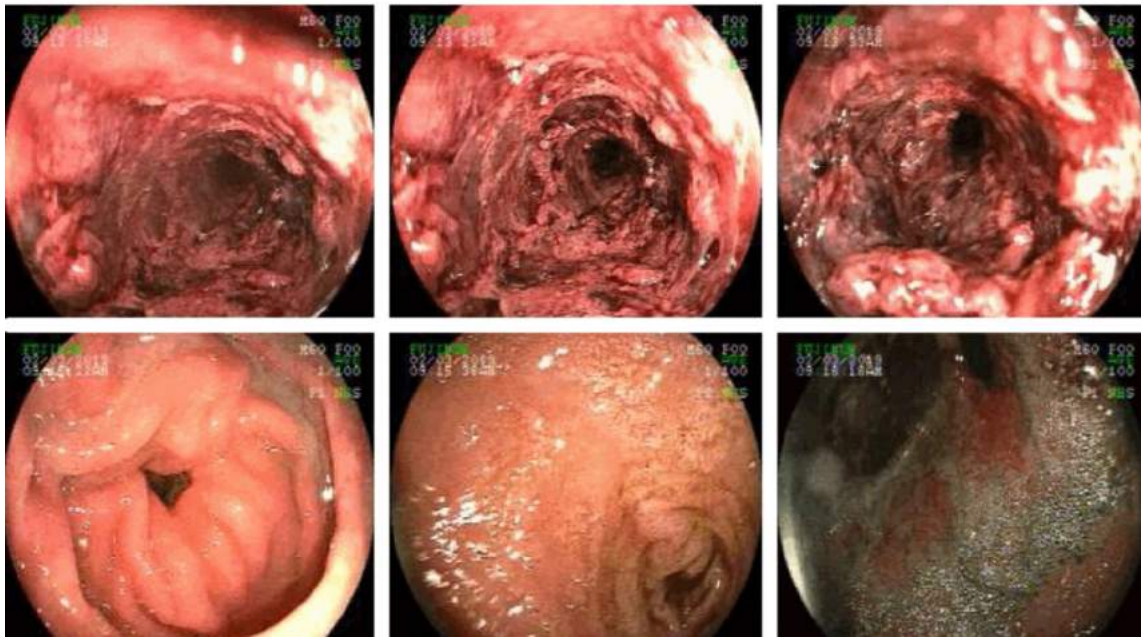
La fisiopatología de la ENA generalmente involucra una combinación de múltiples mecanismos; se considera la hipótesis de los "dos golpes"[8] como la más aceptada: el primero es un estado de hipoperfusión que produce daño a la mucosa esofágica, que conlleva isquemia esofágica, generalmente vista en los estados de compromiso hemodinámico y de bajo flujo; posteriormente, con evidencia de una segunda agresión causada por reflujo masivo de ácido gástrico y mecanismos deteriorados de reparación de la mucosa presente en estados físicos debilitados[9].

Existen múltiples casos de ENA secundaria a choque séptico, donde la vasodilatación generalizada mediada por citoquinas da como resultado un compromiso hemodinámico y una disminución de la presión de perfusión. A pesar del tratamiento agresivo con fluidoterapia, vasoconstrictores, inhibidores de la bomba de protones y terapia con antibiótico empírico de amplio espectro, el resultado para estos pacientes es comúnmente sepsis con falla multiorgánica y muerte[10, 11].

El tratamiento de esta entidad no está estandarizado y está dirigido al tratamiento de comorbilidades y patologías específicas del paciente. El manejo médico se basa en la medicación con un inhibidor de bomba de protones o bloqueadores del receptor de histamina hasta lograr la mejoría del estado clínico. Se recomienda el uso de antibióticos en caso de sospecha de perforación esofágica, deterioro clínico, receptor de trasplante, en pacientes cirróticos y pacientes con diálisis, reservando la intervención quirúrgica para pacientes con indicaciones clásicas de la misma, como perforación esofágica con riesgo subsecuente de mediastinitis y formación de absceso. Una vez el cuadro agudo se haya controlado, se



Esófago



Antro Duodeno Subcardial

Figura 1. EVDA: esofagitis severa, necrosis de la mucosa y gastritis crónica del antro. Fuente: archivo de los autores.

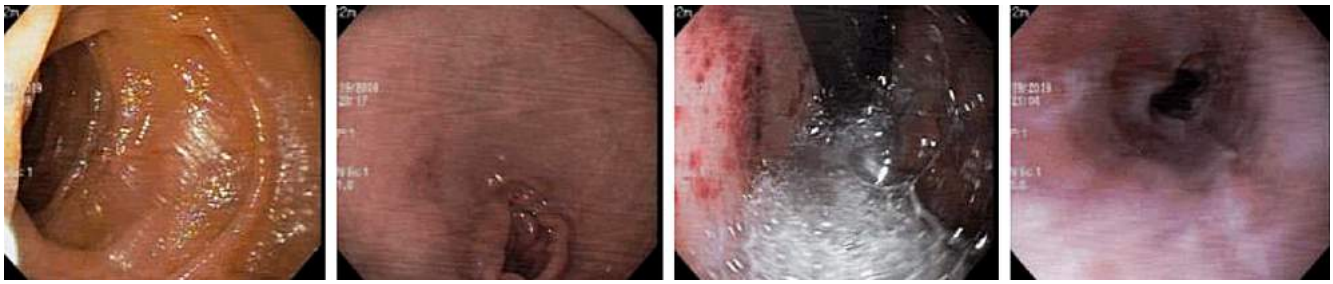


Figura 2. EVDA: esofagitis grado B, gastritis antrocorporal erosiva. Fuente: archivo de los autores.

debe definir el requerimiento de dilataciones o colocación del *stent* en casos de pobre respuesta[12].

CONCLUSIONES

La ENA es una patología de rara incidencia, de diagnóstico endoscópico relativamente sencillo por sus hallazgos característicos y con una mortalidad que puede llegar hasta el 50%. Aunque es probable que dicha mortalidad esté asociada con la presencia de choque o enfermedad panesofágica, lo que condiciona la sospecha temprana de esta patología, su tratamiento intensivo y manejo, y permite, posiblemente, la mejoría en su tasa de mortalidad.

REFERENCIAS

1. Augusto F, Fernandes V, Cremers MI, Lobato C, Alves AL. Acute Necrotizing Esophagitis : a Large Retrospective Case Series. Endoscopy. 2004;36(5):411-15. https://doi.org/10.1055/s-2004-814318
2. Vohra I, Desai P, Chhetri KT, Shah H, Almoghrabi A. Acute Esophageal Necrosis : A Case Series From a Safety Net Hospital Case Presentation. Cureus. 2020;12(6):e8542. https://doi.org/10.7759/cureus.8542
3. Gómez LJ, Barrio J, Atienza R, Fernández-Orcajo P, Mata L, Saracibar E, et al. Acute esophageal necrosis . An underdiagnosed disease. Rev Esp Enferm Dig. 2008;100(11):701-05. https://doi.org/10.4321/s1130-01082008001100006
4. Moretó M, Ojembarrena E, Zaballa M, Tánago J, Ibañez S. Idiopathic acute esophageal necrosis: not necessarily a terminal event. Endoscopy. 1993;8(25):534-38. https://doi.org/10.1055/s-2007-1009121
5. Ramos R, Mascarenhas J, Duarte P, Vicente C, Casteleiro C. Acute esophageal necrosis : a retrospective case series. Rev Esp Enferm Dig. 2008;9(1):583-85. https://doi.org/10.4321/s1130-01082008000900010
6. Soussan E Ben, Savoye G, Hochain P, Hervé S, Antonietti M, Lemoine F, et al. Acute esophageal necrosis : a 1-year prospective study. Gastrointest Endosc. 2002;56(2):213-17. https://doi.org/10.1067/mge.2002.126393
7. Dias E, Santos-Antunes J, Macedo G. Diagnosis and management of acute esophageal necrosis. Ann Gastroenterol. 2019;32(6): 529-40. https://doi.org/10.20524/aog.2019.0418
8. Kerschen A, Schmit G, Boosere E De, Palmiere C, Vanhaebost J. Black esophagus as an autopsy discovery : a challenging interpretation. Egypt J Forensic Sci. 2020;10(4):1-12. https://doi.org/10.1186/s41935-020-0177-8
9. Gurvits GE. Black esophagus : Acute esophageal necrosis syndrome. World J Gastroenterol. 2010;16(26):3219-25. https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i26.3219
10. Lahbabi M, Ibrahimi A, Aqodad N. Acute esophageal necrosis: a case report and review. Pan Afr Med J. 2013;14:109. https://doi.org/10.11604/pamj.2013.14.109.2000
11. Kalva NR, Tokala MR, Dhillon S, Pisoh WN, Walayat S, Vanar V, et al. An Unusual Cause of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding: Acute Esophageal Necrosis. Case Rep Gastrointest Med. 2016;2016:6584363. https://doi.org/10.1155/2016/6584363
12. Gomez AA, Guerrero D, Hani AC, Cañadas R. Acute necrotizing esophagitis (black esophagus) with secondary severe stenosis. Rev Gastroenterol Peru. 2016;35(4):349-54. https://doi.org/10.4321/s1130-01082008001100006

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.847

Trasplante ortóptico de hígado en un paciente con una prueba positiva de SARS-CoV-2 y sus complicaciones posoperatorias. Reporte de caso

Orthoptic liver transplantation in a patient with a positive SARS-CoV-2 test and its postoperative complications. Case report

Wilfredo A. Rivera-Martínez,[1*] María E. Pantoja-Rosero,[2] María E. Casanova-Valderrama,[3] Diego M. Gómez-Ramírez.[4]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Rivera-Martínez WA, Pantoja-Rosero ME, Casanova-Valderrama ME, Gómez-Ramírez DM. Trasplante ortóptico de hígado en un paciente con una prueba positiva de SARS-CoV-2 y sus complicaciones posoperatorias. Reporte de caso. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):454-458. https://doi.org/10.22516/25007440.847

[1] Residente de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre. Cali, Colombia.
[2] Residente de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre. Cali, Colombia.
[3] Coordinadora del programa de Medicina Interna. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre. Cali, Colombia.
[4] Gastroenterólogo, hepatólogo. Departamento de gastroenterología y endoscopia. Clínica Imbanaco. Cali, Colombia.

***Correspondencia:**
Wilfredo Antonio Rivera-Martínez.
antonioriveramartinez@gmail.com

Fecha recibido: 08/11/2021
Fecha aceptado: 22/11/2021

Resumen

Objetivo: describir un caso de trasplante hepático en un paciente con resultado positivo en la prueba del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) con éxito en el postrasplante temprano, pero que desarrolló complicaciones asociadas a la inmunosupresión y trombosis portal sin una trombofilia identificada en un centro de alta complejidad de un país latinoamericano. **Descripción del caso:** paciente de 48 años con diagnóstico de cirrosis hepática secundaria a esteatohepatitis no alcohólica (NASH) complicada por varios episodios de ascitis portal hipertensiva y encefalopatía hepática, ingresada para trasplante hepático ortóptico. En los exámenes iniciales tuvo una prueba positiva para SARS-CoV-2 y era asintomático respiratorio. El trasplante se realizó con éxito luego de la autorización del comité de infección. Después del primer mes posoperatorio presentó diarrea, ascitis y daño renal agudo. Los niveles de tacrolimus en el reingreso fueron superiores a 10 ng/mL y hubo una mejoría clínica significativa con la suspensión del fármaco. Finalmente, el paciente requirió retrasplante por trombosis de la vena porta y de las venas suprahepáticas, aunque no se identificó la etiología. **Conclusión:** se describe uno de los primeros informes de trasplante de hígado en un paciente con recuperación reciente de COVID-19 y pruebas persistentemente positivas. En el postrasplante temprano hubo una buena respuesta; sin embargo, luego del primer mes presentó complicaciones relacionadas con la inmunosupresión. Este caso también plantea la posible asociación entre el SARS-CoV-2 y el desarrollo de trombosis en la circulación portal hepática.

Palabras clave

SARS-CoV-2, COVID-19, trasplante de hígado, hepatología, tacrolimus, portal, trombosis.

Abstract

Objective: To describe a case of liver transplantation in a patient with a positive result in the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) test with success in the early post-transplantation, but who developed complications associated with immunosuppression and portal vein thrombosis without thrombophilia identified at a tertiary referral center in a Latin American country. **Case:** A 48-year-old patient diagnosed with liver cirrhosis secondary to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) complicated by several episodes of portal hypertension ascites and hepatic encephalopathy was admitted for orthoptic liver transplantation. On initial examinations, he had a positive test for SARS-CoV-2 and was asymptomatic in the respiratory tract. The transplant was carried out successfully after the authorization of the infection committee. After the first postoperative month, he presented with diarrhea, ascites, and acute kidney injury. Tacrolimus levels at readmission were more significant than 10 ng/mL, and there was a significant clinical improvement with drug discontinuation. Finally, the patient required re-transplantation due to thrombosis of the portal vein and suprahepatic veins, although the etiology was not identified. **Conclusion:** One of the first reports of liver transplantation in a patient with recent recovery from COVID-19 and persistently positive tests is described. In the early post-transplant, there was a good response; however, after the first month, he had complications related to immunosuppression. This case also posits the possible association between SARS-CoV-2 and the development of thrombosis in the hepatic portal circulation.

Keywords

SARS-CoV-2, COVID-19, liver transplantation, hepatology, tacrolimus, portal vein, thrombosis.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, hospitales de Wuhan, Hubei, China, notificaron un grupo de casos de neumonía de causa desconocida hasta ese momento. El 7 de enero de 2020, los investigadores aislaron un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía y a este se le dio la denominación de *SARS-CoV-2*. Desde el 30 de enero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la COVID-19 (como se le conoce a la enfermedad por coronavirus 2019 desde el 11 de febrero), era una emergencia de salud pública de importancia internacional y más tarde se reconocería como pandemia[1,2]. Con el pasar del tiempo, también se ha encontrado una amplia asociación con manifestaciones extraintestinales[3]. Entre ellas, existe un incremento significativo en la incidencia de eventos trombóticos; particularmente, se ha reportado trombosis de la vena porta (PVT) en pacientes sin otras causas potenciales de trombofilia, diferentes a una infección actual o reciente por SARS-CoV-2, tal como sucedió en el caso que exponemos[4].

Existen diversos esquemas de inmunosupresión en el postrasplante ortóptico hepático[5]. Uno de los utilizados con mayor frecuencia es la inducción con corticoesteroides y el mantenimiento con tacrolimus. Sin embargo, es necesario conocer que este inhibidor de la calcineurina exhibe, además de numerosas interacciones farmacológicas, un sinnúmero de efectos adversos, entre los que cabe mencionar: diarrea, ascitis persistente y lesión renal aguda. Por ende, en el posoperatorio de trasplante hepático se debe valorar su nivel sérico, para tener en cuenta sus efectos adversos como un diagnóstico diferencial de estas complicaciones[6-8].

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 48 años de edad, con cirrosis hepática descompensada, con puntajes Child-Pugh clase B, *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) 15, diagnosticada hace un año, secundaria a esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Durante ese período tuvo múltiples episodios de encefalopatía, ascitis, sangrado portal hipertensivo, con requerimiento de manejo intrahospitalario y ligadura de várices esofágicas. Ingresó a la Clínica Imbanaco para la realización de un trasplante ortóptico hepático debido a que contaba con un donante cadavérico compatible. Previamente, se lo citó para el procedimiento 40 días antes, sin embargo, en ese momento no se realizó al presentar una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para SARS-CoV-2 positiva. Dentro de los exámenes iniciales, nuevamente la PCR para SARS-CoV-2 resultó positiva. El comité de infecciones autorizó el trasplante al considerar que la muestra positiva correspondía a ARN residual en ausencia de partículas virales infecciosas activas.

El trasplante hepático se efectúo con un tiempo de isquemia fría de 5 horas y 45 minutos, isquemia caliente de 40 minutos, con necesidad de soporte vasopresor, sangrado intraoperatorio de 1,7 litros, transfusión de 2 UGR, 6 de crioprecipitado y *pool* de plaquetas. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) sin soporte ventilatorio, con soporte vasoactivo con noradrenalina y un gasto urinario adecuado. Según el protocolo, se inició la inmunosupresión con metilprednisolona a dosis de 200 mg/día en un esquema de descenso progresivo como inducción y al segundo día tacrolimus XL a 7 mg/día para el mantenimiento. Luego de una estancia hospitalaria sin complicaciones, con una función renal (creatinina 0,63 mg/dL, nitrógeno ureico en sangre 5,2 mg/dL) y hepática preservadas, estabilidad hemodinámica, sin síntomas respiratorios ni elevación de reactantes de inflamación aguda, con ecografía Doppler de hígado trasplantado dentro de los límites normales, al octavo día postrasplante se dio egreso con fórmula de tacrolimus XL a 9 mg/día, prednisolona 5 mg/día y valganciclovir 450 mg cada 12 horas.

Un mes después del trasplante, el paciente reingresó por un cuadro de 10 días de evolución de distensión abdominal, aumento en la frecuencia de las deposiciones de consistencia líquida, sin fiebre y con diuresis normal. Al ingreso se encontraba normotenso, taquicárdico, taquipneico, eutérmico y con dolor abdominal. Se realizó un Doppler portal en el que se evidenció una cantidad abundante de líquido ascítico y el hígado trasplantado de aspecto normal. El paciente requirió una paracentesis evacuatoria con reposición de albúmina a 8 g por cada litro, se inició la administración de diuréticos y el suministro de líquidos endovenosos. Durante la estancia se descartaron etiologías infecciosas, con carga viral para *Citomegalovirus*, PCR para *Clostridium difficile*, hemocultivos, urocultivos, coproscópico y coprocultivos negativos. La función renal mostró un deterioro progresivo con una creatinina inicial de 2,33 mg/dL hasta 4,04 el cuarto día de hospitalización. Se obtuvieron niveles de tacrolimus en 10,7 ng/mL, por lo que se optó por suspender temporalmente el medicamento. Al día siguiente disminuyó el número de deposiciones a 3 en 24 horas, así como de la creatinina a 2,4 mg/dL, cifra que al sexto día de hospitalización alcanzó rangos normales.

Sesenta días después del trasplante, el paciente presentó una vez más diarrea y ascitis. El Doppler portal mostró una trombosis portal y de las venas suprahepáticas, confirmado por angiotomografía de abdomen (**Figura 1**). Se inició la anticoagulación y el paciente recibió el aval para el retrasplante hepático. Las pruebas para descartar trombofilias resultaron negativas. Sin una causa encontrada del evento trombótico, el antecedente de infección reciente por SARS-CoV-2 sugiere una etiología potencial.

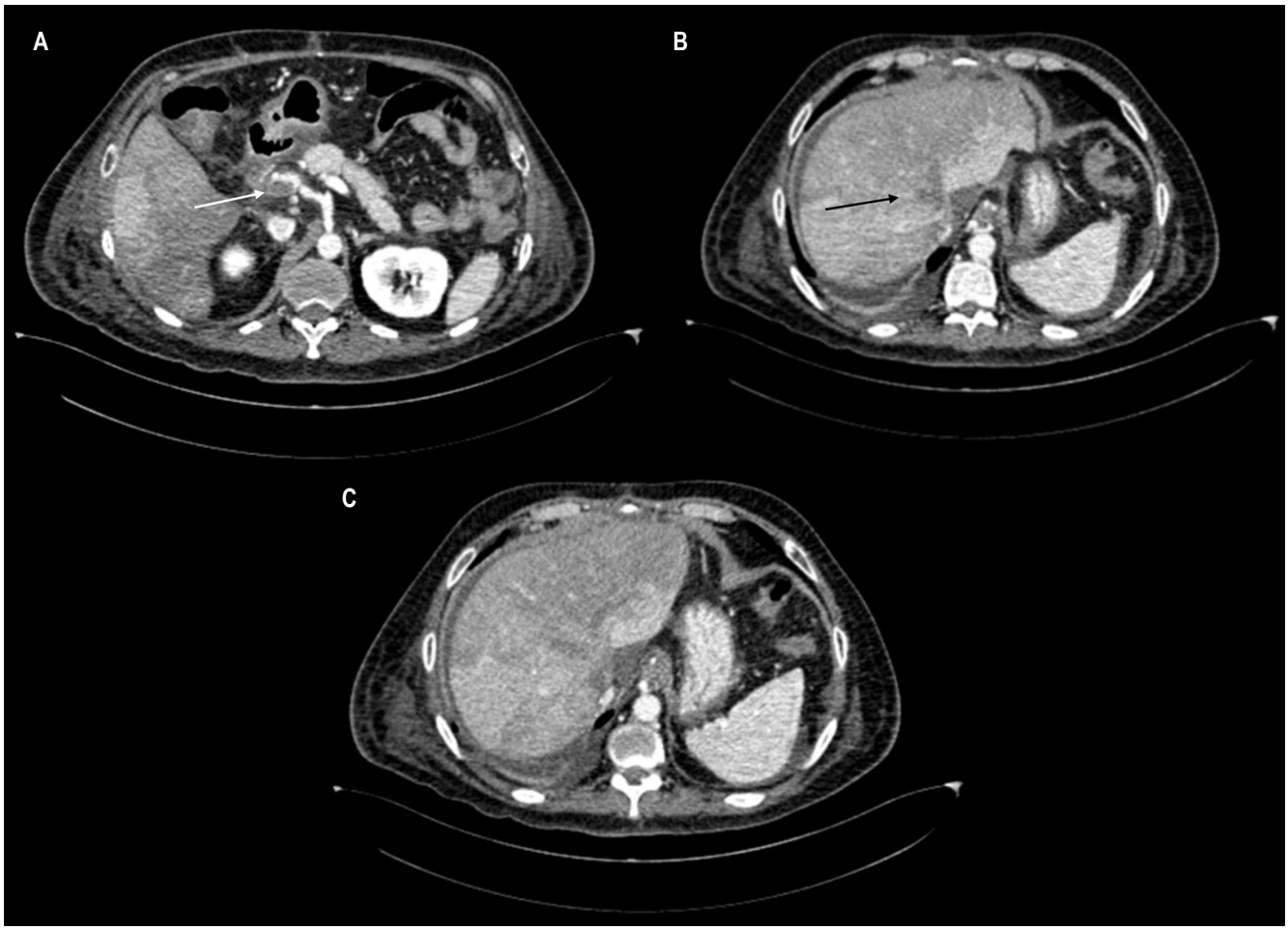


Figura 1. Tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen. **A.** La reconstrucción en plano axial muestra un trombo con obstrucción subtotal en la vena porta (flecha blanca). **B.** Oclusión total en las venas suprahepáticas (flecha negra), que integran el diagnóstico de un síndrome de Budd-Chiari. **C.** Las áreas hepáticas de realce heterogéneo son un patrón característico de este síndrome.

DISCUSIÓN

Se ha descrito que el riesgo de contagio en pacientes asintomáticos o con síntomas leves es bajo a partir del día 7. Wölfel y colaboradores valoraron virológicamente a 9 pacientes con COVID-19 leve; encontraron que la tasa de replicación del virus disminuye a partir del día 5 y existe una probabilidad de continuar más allá del día 7 en un 5%[9]. El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomienda suspender el aislamiento 10 días después del inicio de los síntomas y la resolución de la fiebre durante al menos 24 horas, sin el uso de medicamentos para reducir la fiebre y con la mejoría de otros síntomas, en pacientes con COVID-19 leve o moderado; en asintomáticos, 10 días después de su primera PCR positiva para SARS-CoV-2[10].

Acerca de la indicación de trasplante, existen reportes de grupos de trasplante de *órgano sólido* con distintos tipos de indicaciones para llevar a cabo la cirugía, con restricciones basadas en las decisiones del equipo multidisciplinario. Rouphael y colaboradores publicaron el caso de un trasplante ortóptico hepático exitoso en una paciente con insuficiencia hepática aguda secundaria a una intoxicación farmacológica. El procedimiento se efectuó a pesar de presentar una PCR inicial para SARS-CoV-2 positiva luego de una exposición de riesgo 6-10 semanas previas[11]. Algunos grupos de trasplantes sugieren que los pacientes se coloquen como activos en la lista si han pasado 6 semanas desde que presentaron una prueba positiva inicial para COVID-19 con al menos 4 semanas sin síntomas, y que no se vuelvan a realizar la prueba con otra PCR antes del trasplante si están dentro de los 3 meses posteriores a la prueba positiva inicial[12].

Presentamos el caso de un paciente con una historia de cirrosis hepática descompensada, quien ingresó para trasplante ortóptico hepático; sin embargo, en un primer momento no se realizó debido a que la PCR para SARS-CoV-2 resultó positiva, a pesar de no tener síntomas respiratorios. Cuarenta días después, el paciente continuó con la PCR positiva. En este caso, el comité de infecciones lo consideró como persistencia de partículas virales no infecciosas y autorizó la realización del trasplante ortóptico hepático.

Se especula que la COVID-19 tiene múltiples mecanismos fisiopatológicos desencadenantes del compromiso en órganos sólidos, entre ellos el hígado. El daño vascular estaría mediado por una alteración en el proceso de coagulación, el deterioro de la circulación sanguínea o del endotelio. Sonzogni y colaboradores, en Bérgamo, evaluaron *post mortem* las características histológicas de 48 muestras de hígado en 47 pacientes positivos para COVID-19, fallecidos por insuficiencia respiratoria grave, sin antecedentes, signos o síntomas de enfermedad hepática hasta el momento de la estancia hospitalaria. Todos presentaron algún grado de trombosis vascular: 24, portal parcial; 11, portal completa; 7, incompleta sinusoidal; y 6, completa sinusoidal. Además, se reportaron grados variables de fleboesclerosis, herniación y fibrosis portal[13].

Se ha reportado una alta incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos con COVID-19. Klok y colaboradores estudiaron en Holanda a 184 pacientes con COVID-19 ingresados a la UCI para buscar el desenlace compuesto de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, infarto de miocardio o embolia arterial sistémica. Se presentó una mortalidad del 22%, complicaciones trombóticas en 75 casos, 65 tromboembolismos pulmonares, 1 trombosis venosa profunda, 2 trombosis de extremidades superiores, 5 pacientes con ACV isquémico y 2 pacientes con embolias arteriales sistémicas. Los pacientes con terapia de anticoagulación crónica al momento de la admisión se asociaron con un menor riesgo del resultado compuesto (*Hazard ratio* [HR] 0,29; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,091-0,92), mientras que los pacientes con complicaciones trombóticas tenían un mayor riesgo de muerte por cualquier causa (HR 5,4; IC del 95% 2,4-12)[3].

Se ha visto como la PVT puede presentarse en pacientes sin otras posibles causas identificables. Borazjani reportó el caso de un hombre, asmático, de 23 años, con neumonía por coronavirus, quien presentó un dolor abdominal agudo generalizado, ascitis leve y PVT. Los datos de laboratorio de rutina, con respecto a las causas secundarias de la PVT, fueron normales. En nuestro paciente se encontró una PVT parcial y trombosis de las venas suprahepáticas, con lo que se descartaron las causas secundarias de trombosis, y se produjo una hepatomegalia progresiva, razón por la cual nuevamente se le realizó un trasplante ortóptico hepático.

Aparte del antecedente de recuperación reciente de la infección por SARS-CoV-2, nuestro paciente presentó efectos adversos generados por la inmunosupresión, específicamente por el tacrolimus. Tuvo diarrea y lesión renal aguda prerrenal asociada a la hipovolemia luego de un mes postrasplante. Al suspender el tacrolimus, la diarrea se detuvo y presentó un descenso progresivo de los azoados hasta lograr cifras normales. Según las directrices de la Comunidad de Práctica de Enfermedades Infecciosas de la American Society of Transplantation (AST), después de descartar las etiologías infecciosas de diarrea en trasplantados de órgano sólido es necesario considerar la reducción de las dosis de los inmunosupresores y evaluar la respuesta[8]. Además de los episodios de vómito o diarrea, también se ha descrito que la toxicidad por inhibidores de calcineurina por sí misma puede generar lesión renal aguda en el postrasplante, razón por la que se deben medir los niveles del fármaco y ajustar su dosis según la concentración deseada[6]. Rodríguez y colaboradores mostraron que al obtener una concentración valle de tacrolimus entre 6 y 10 ng/mL durante las primeras 4-6 semanas después del trasplante ortóptico hepático, se reduce la insuficiencia renal sin aumentar simultáneamente el riesgo de rechazo celular agudo; luego debe lograrse una reducción progresiva de la dosis para lograr un nivel sérico de tacrolimus entre 4 ng/mL y 8 ng/mL a largo plazo[14].

CONCLUSIÓN

Existen recomendaciones de grupos de trasplantes acerca del aislamiento y las indicaciones quirúrgicas del paciente con COVID-19, sin embargo, estas deben definirse mediante protocolos institucionales y por el comité de infecciones. Una vez trasplantado, se pueden presentar múltiples complicaciones en el paciente recuperado recientemente de una infección por SARS-CoV-2, entre ellas, se deben reconocer de forma precoz las extrapulmonares con componente trombótico. Por otra parte, conocer las interacciones y hacer un reconocimiento prematuro de los efectos adversos de la inmunosupresión permite prever las modificaciones en la dosis para lograr una concentración meseta segura y efectiva.

Aprobación ética y consentimiento para participar

No se obtuvo aprobación ética para la publicación de este caso clínico, ya que no implicaba compartir los datos personales y fotografías del paciente en el artículo.

Consentimiento para la publicación

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de este informe de caso y las

imágenes que lo acompañan. Una copia del consentimiento escrito está disponible para su revisión por parte del editor en jefe de esta revista.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses en competencia.

REFERENCIAS

1. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Gen Intern Med. 2020;35(5):1545-49. https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w
2. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? J Med Virol. 2020;92(7):719-25. https://doi.org/10.1002/jmv.25766
3. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145-147. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041
4. Borazjani R, Seraj SR, Fallahi MJ, Rahmanian Z. Acute portal vein thrombosis secondary to COVID-19: a case report. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):386. https://doi.org/10.1186/s12876-020-01518-2
5. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. World J Hepatol. 2015;7(10):1355-68. https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i10.1355
6. Rossi AP, Vella JP. Acute Kidney Disease After Liver and Heart Transplantation. Transplantation. 2016;100(3):506-14. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000916
7. Hosseini M, Aliakbarian M, Akhavan-Rezayat K, Shadkam O, Milani S. Tacrolimus-induced Ascites after Liver Transplant. Int J Organ Transplant Med. 2018;9(2):102-04.
8. Angarone M, Snydman DR; AST ID Community of Practice. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33(9):e13550. https://doi.org/10.1111/ctr.13550
9. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020;581(7809):465-69. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ending Isolation and Precautions for People with COVID-19: Interim Guidance. Atlanta; 2020 [citado el 26 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html
11. Rouphael C, D'Amico G, Ricci K, Cywinski J, Miranda C, Koval C, et al. Successful orthotopic liver transplantation in a patient with a positive SARS-CoV2 test and acute liver failure secondary to acetaminophen overdose. Am J Transplant. 2021;21(3):1312-16. https://doi.org/10.1111/ajt.16330
12. Murad H, Dubberke E, Mattu M, Parikh B, Wellen J, Alhamad T. Repeat SARS-CoV-2 testing after recovery. Is a pretransplant PCR necessary? Am J Transplant. 2021;21(9):3206-07. https://doi.org/10.1111/ajt.16506
13. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Alessio MG, Gianatti A, Licini L, et al. Liver and COVID 19 Infection: A Very Preliminary Lesson Learnt from Histological Post-mortem Findings in 48 patients. Preprints. 2020;2020040438. https://doi.org/10.20944/preprints202004.0438.v1
14. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. 2012;12(10):2797-814. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04140.x

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.844

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica asistida por enteroscopia de doble balón en un paciente con gastrectomía total y reconstrucción en Y-de-Roux: reporte de caso

Double-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a patient with total gastrectomy and roux-en-y reconstruction: A case report

Gustavo Adolfo Reyes-Medina,[1]* Margarita Rey-Rubiano,[2] Mariana Vásquez-Roldán,[3] Fernando Sierra-Arango,[4] Juan David Hernández,[5] Luis Carlos Álvarez-Larrota.[6]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Reyes-Medina GA, Rey-Rubiano M, Vásquez-Roldán M, Sierra-Arango F, Hernández JD, Álvarez-Larrota LC. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica asistida por enteroscopia de doble balón en un paciente con gastrectomía total y reconstrucción en Y-de-Roux: reporte de caso. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):459-465. https://doi.org/10.22516/25007440.844

[1] MD, gastroenterólogo, Departamento de Gastroenterología y endoscopia digestiva. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
[2] MD, gastroenteróloga, Departamento de Gastroenterología y endoscopia digestiva. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
[3] MD, rural, Subdirección de estudios clínicos y epidemiología clínica. Departamento de Gastroenterología y endoscopia digestiva. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
[4] MSc, gastroenterólogo, director de la Subdirección de estudios clínicos y epidemiología clínica. Departamento de gastroenterología y endoscopia digestiva. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
[5] MD, especialista en cirugía general. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
[6] Auxiliar de enfermería, Departamento de gastroenterología y endoscopia digestiva. Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** Gustavo Adolfo Reyes-Medina
gustavoareyes@hotmail.com

Fecha recibido: 16/11/2021
Fecha aceptado: 04/04/2022

Resumen
La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un procedimiento útil en el manejo de enfermedades biliopancreáticas. Los pacientes con alteración anatómica del tracto gastrointestinal representan un desafío técnico por múltiples razones. Con técnicas como la enteroscopia de doble balón (EDB) es posible realizar una CPRE en estos pacientes. El caso que se presenta es el primero de este tipo publicado en Colombia sobre una paciente con gastrectomía total con reconstrucción en Y-de-Roux y coledocolitiasis.

Palabras clave
Enteroscopia de doble balón, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica asistida por enteroscopia, gastrectomía total, reconstrucción en Y-de-Roux, anatomía gastrointestinal alterada.

Abstract
Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a valuable procedure in managing biliopancreatic diseases. Patients with anatomical alteration of the gastrointestinal tract represent a technical challenge for multiple reasons. With techniques such as double-balloon enteroscopy (DBE), it is possible to perform ERCP in these patients. The case was first published in Colombia on a female patient with total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction and choledocholithiasis.

Keywords
Double-balloon enteroscopy, enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography, total gastrectomy, Roux-en-Y reconstruction, altered gastrointestinal anatomy.

INTRODUCCIÓN

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un procedimiento útil en el manejo de las enfermedades biliopancreáticas y se realiza con éxito en el 85% al 95% de los pacientes con anatomía gastrointestinal normal. En pacientes con gastrectomía y reconstrucción en Y-de-Roux, la instrumentación endoscópica de la vía biliar

tiene menores tasas de éxito comparada con una CPRE en un paciente con anatomía preservada, lo que aumenta la necesidad de intervenciones más invasivas y costosas[1]. La CPRE en pacientes con alteraciones anatómicas del tracto gastrointestinal, como gastrectomía y reconstrucción en Y-de-Roux, es un desafío técnico por varias razones: la longitud del asa intestinal biliopancreática, el ángulo agudo de la yeyuno-yeyunostomía, la tortuosidad por adherencias, la dificultad para la canulación biliar y el diseño (longitud) de los enteroscopios[2].

La enteroscopia de doble balón (EDB) permite el diagnóstico y el tratamiento de varias enfermedades del intestino delgado, incluyendo intervenciones terapéuticas en la vía biliar en pacientes con anatomía gastrointestinal alterada[3,4].

La primera CPRE por EDB fue reportada en 2005 y a partir de ahí se ha realizado este procedimiento con éxito en otros países[5]. El caso que presentamos a continuación es el primero de este tipo publicado en Colombia en una paciente con coledocolitiasis y anatomía alterada por antecedente de gastrectomía total con reconstrucción en Y-de-Roux debido a un cáncer gástrico.

REPORTE DE CASO

Paciente de 84 años con antecedente de gastrectomía radical total y reconstrucción en Y-de-Roux por adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado en 2012. Consulta por dolor tipo cólico en el hipocondrio derecho de 9 horas de evolución, náuseas, ictericia y coluria. En el examen físico se encontró una paciente ictérica, con signos vitales normales, abdomen doloroso a la palpación en el hipocondrio derecho y signo de Murphy negativo. En los paraclínicos se encuentra un perfil colestásico (**Tabla 1**), una ecografía hepatobiliar con colelitiasis y vía biliar normal, una colangiorresonancia con colelitiasis múltiple, signos de colecistitis aguda en la fase inicial y dilatación de la vía biliar extrahepática (colédoco de 11 milímetros), con microcálculos en su porción distal (**Figura 1**). Después de discutir el caso entre los servicios de cirugía general y gastroenterología, se decide llevar a una colecistectomía laparoscópica con enteroscopia intraoperatoria para el manejo de la coledocolitiasis.

Descripción de la técnica

Paciente bajo anestesia general, en decúbito supino. Se introduce un EDB corto por vía oral, Fujifilm EI-580BT (longitud de trabajo 155 centímetros, diámetro distal de 9,4 milímetros y diámetro en la porción flexible de 9,3 milímetros, con un canal de trabajo de 3,2 milímetros y sobretubo de 95 centímetros). Se observa una anastomosis esófago-yeyunal normal y se avanza por el yeyuno hasta la anastomosis yeyuno-yeyunal (ubicada a 50 centímetros de la anastomosis esófago-yeyunal) (**Figura 2**).

Se ingresa por el asa biliopancreática (con ayuda de la fluoroscopia) hasta el muñón duodenal (aproximadamente 150 centímetros de longitud) (**Figura 3**). Se identifica la papila duodenal de aspecto normal (en el cuadrante supe-

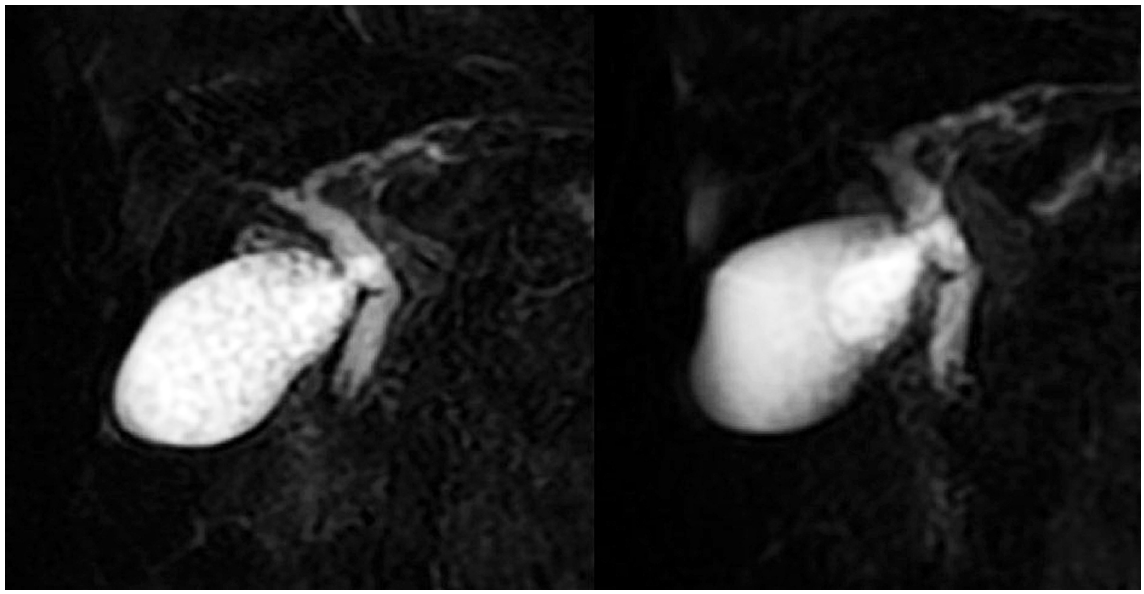


Figura 1. Colangiorresonancia que demuestra colelitiasis múltiple, dilatación de la vía biliar extrahepática y coledocolitiasis. Fuente: archivo de los autores.

Tabla 1. Resultado de paraclínicos iniciales.

Paraclínicos	Resultado	Valor de referencia
Leucocitos	3000	
Neutrófilos	2400	
Linfocitos	400	
Hemoglobina	11,7 g/dL	
Hematocrito	37,5%	
Plaquetas	128.000	
Eritrosedimentación	42 mm/hora	
Creatinina	1,15 mg/dL	
BUN	28 mg/dL	
Aspartato-aminotransferasa	282 U/L	0-35
Alanino-aminotransferasa	129 U/L	0-35
Fosfatasa alcalina	159 U/L	30-120
Bilirrubina total	4,62 mg/dL	0,3-1,0
Bilirrubina directa	2,03 mg/dL	

Fuente: elaboración propia.

rior) (**Figura 4**). Se intenta la canulación con catéter punta cónica, con papilótomo de arco y con papilótomo de aguja, pero no es posible avanzar la guía hacia la vía biliar, por lo que se utiliza un papilótomo invertido; se logra avanzar la guía hidrofílica hacia la vía biliar (**Figura 5**).

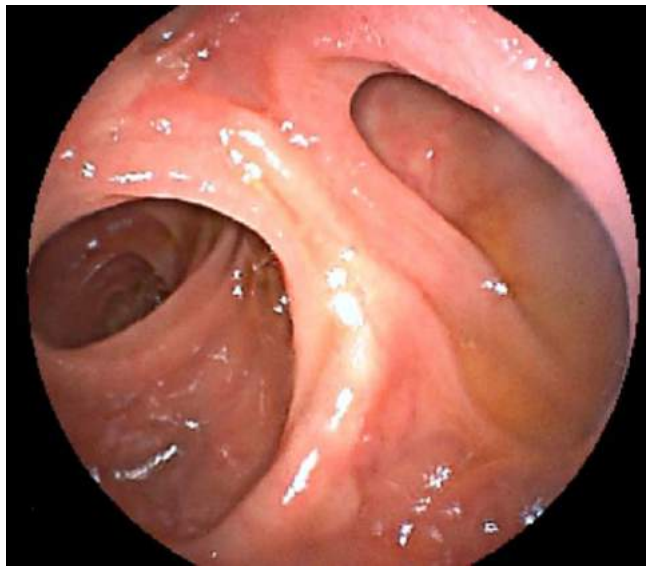


Figura 2. Anastomosis yeyuno-yeyunal. Fuente: archivo de los autores.

Se realiza la colangiografía; se observa una vía biliar intrahepática normal, el colédoco dilatado de 12 milímetros de diámetro, con un cálculo de 5 milímetros en su tercio distal y colelitiasis múltiple (**Figura 6**). Se realiza una papilotomía (**Figura 7**) e instrumentación de la vía biliar con balón extractor de 9-12 milímetros (**Figura 8**); se extrae el cálculo y el barro biliar (**Figura 9**) sin complicaciones inmediatas.

Durante la extracción del enteroscopio, se realizó un tatuaje en la mucosa del asa biliopancreática adyacente a la yeyuno-yeyunostomía para su posterior identificación

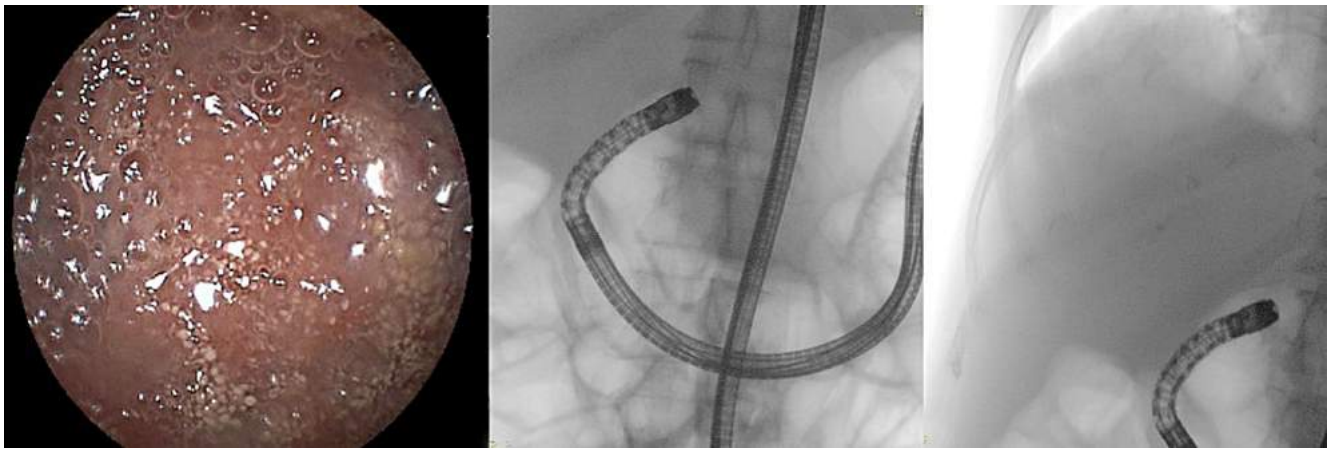


Figura 3. Muñón duodenal mediante visión endoscópica y fluoroscópica. Fuente: archivo de los autores.

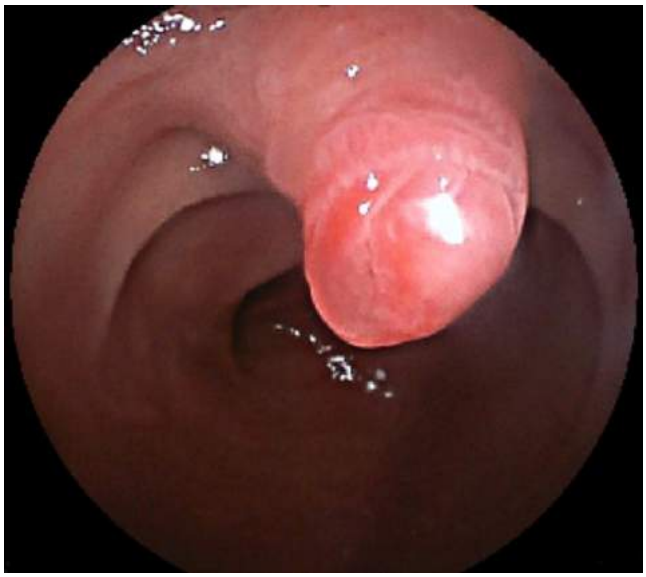


Figura 4. Papila duodenal. Fuente: archivo de los autores.

en caso de requerir un nuevo procedimiento terapéutico en la vía biliar (**Figura 10**). La radiografía final mostró la evacuación de la mayoría del medio de contraste de la vía biliar (**Figura 11**). En este momento, el servicio de cirugía procede a realizar la colecistectomía laparoscópica.

La paciente evoluciona satisfactoriamente y se inicia la vía oral al día siguiente. Su perfil bioquímico hepático es normal al tercer día posquirúrgico. Es dada de alta al quinto día posoperatorio y se ordena el control ambulatorio en tres semanas, cuyo perfil bioquímico hepático resulta normal.

DISCUSIÓN

En pacientes con anatomía gastrointestinal alterada, la CPRE tiene tasas de éxito más bajas en comparación con pacientes con anatomía normal; por lo tanto, es un desafío lograr el acceso a la vía biliar por vía endoscópica en estos casos. Es por esto que, en pacientes con antecedente de gastrectomía con reconstrucción en Y-de-Roux y con enfermedades biliopancreáticas susceptibles de manejo endoscópico, la CPRE por medio de EDB es una opción viable[6].

Los estudios sobre esta técnica han reportado que la CPRE por EDB fue exitosa hasta en un 87% de los casos. Se considera una intervención segura con bajas tasas de complicaciones mayores y se reportan eventos adversos en un 0%-12%[7].

En cuanto al procedimiento, este es menos invasivo y con menor morbilidad que la vía percutánea o el abordaje quirúrgico, ya que una vez se logra alcanzar la papila duodenal o la anastomosis bilioentérica, es posible realizar el resto de intervenciones endoscópicas habitualmente realizadas por CPRE convencional como la esfinterotomía, la extracción de cálculos, la inserción de *stents* o la dilatación de la estenosis o de la ampolla duodenal[5].

Este es un procedimiento laborioso que requiere un equipo altamente calificado y demanda más tiempo que una CPRE convencional, con una duración promedio de 40 a 111 minutos[4]. En nuestro caso, el procedimiento se llevó a cabo con éxito, ya que se logró la canulación biliar, la papilotomía y la extracción del cálculo y el barro biliar del colédoco sin complicaciones, en un solo tiempo de intervención y con una excelente evolución clínica.

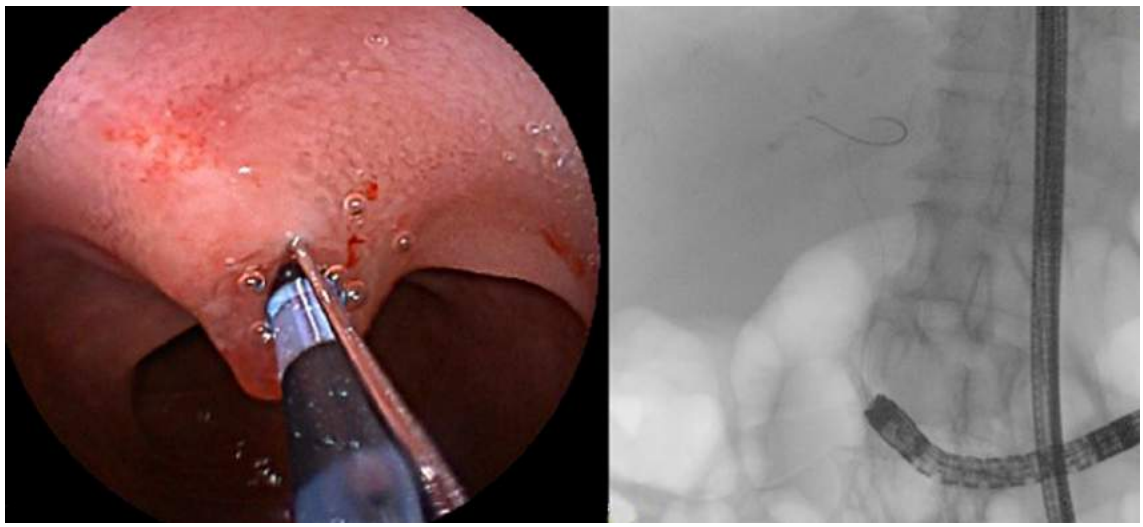


Figura 5. Canulación con papilótomo invertido y avance de la guía hacia la vía biliar. Fuente: archivo de los autores.

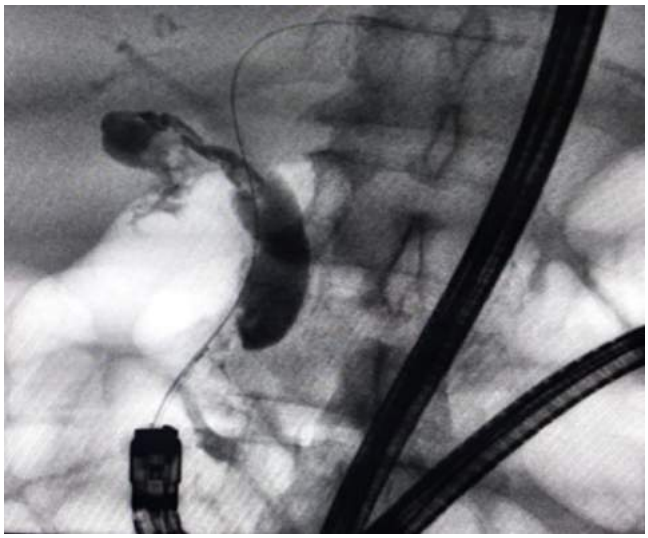


Figura 6. Colangiografía. Fuente: archivo de los autores.

Para poder usar los accesorios de la CPRE (cánula, papilótomo, balones extractores, etc.) debe utilizarse un enteroscopio corto. Los EDB convencionales tienen una longitud de 220 centímetros y no son aptos para el uso de los accesorios de CPRE. Se encontró como dificultad, en especial, la canulación de la vía biliar, que fue posible únicamente con un papilótomo invertido; esto se debe a que en la EDB se afronta la papila en una forma opuesta a la de una CPRE convencional. Otra dificultad está relacionada con la ausencia de uña elevadora en el enteroscopio, lo cual limita la movilidad y el direccionamiento de los accesorios de CPRE.

En los pacientes con colecistocoledocolitiasis existen varias opciones terapéuticas: la CPRE prequirúrgica[8] y la exploración laparoscópica de la vía biliar (ELVB, por vía transcística o por coledocotomía)[9]. Ambas técnicas tienen una eficacia similar en la resolución de la coledocolitiasis, sin diferencias significativas en la morbimortalidad[10]. La CPRE resuelve la coledocolitiasis en un 88% de los casos[11] y puede cursar con complicaciones mayores en el 6%-15% como la pancreatitis aguda (3%-10%), los sangrados (0,3%-2%), la colangitis (0,5%-3%) y la perforación duodenal (0,08%-0,6%)[12]. La tasa de éxito de la ELVB es cercana al 90%, requiere un cirujano experto en la técnica y puede asociarse a complicaciones en un 5%-15% de los casos: cálculos retenidos (0%-5%), fuga biliar (2,3%-16,7%), pancreatitis (0%-3%), entre otras, como impactación del cálculo en la canastilla y estrecheces del colédoco[9]. A pesar de la eficacia y seguridad de la ELVB, un estudio encontró que solamente un 7% de los pacientes con coledocolitiasis fueron tratados quirúrgicamente y un 93% fueron manejados con CPRE[13]. La causa de esta discrepancia es multifactorial y las posibles explicaciones son el entrenamiento insuficiente en la técnica, el uso de instrumentos no manejados rutinariamente por el cirujano (balones dilatadores, canastillas, coledocoscopio) y ser una técnica realizada en forma relativamente infrecuente[9].

CONCLUSIONES

El manejo de la coledocolitiasis en pacientes con anatomía gastrointestinal alterada representa un reto terapéutico. La CPRE asistida por EDB es un método efectivo y seguro para el manejo de los pacientes con patología biliar y antecedente de gastrectomía con reconstrucción en Y-de-Roux.

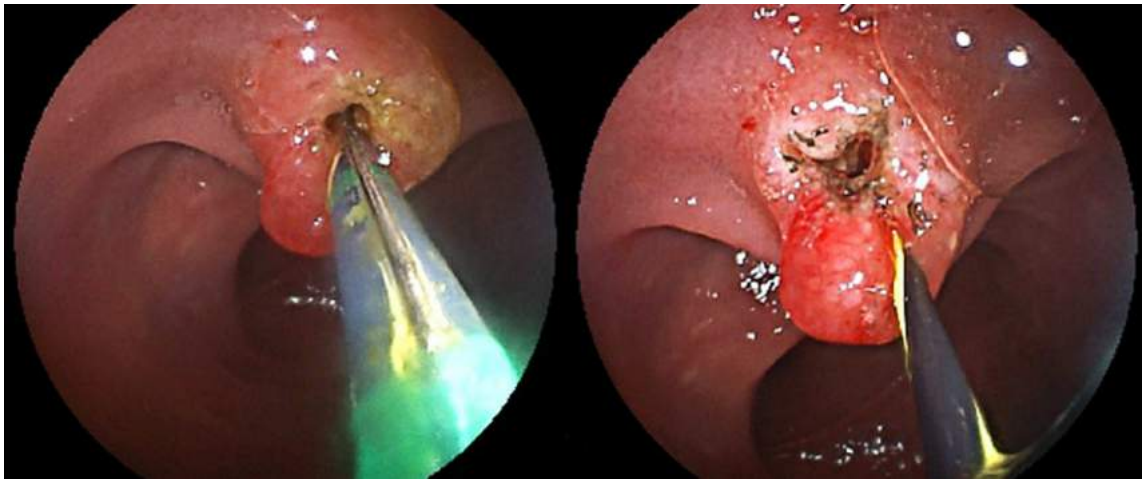


Figura 7. Papilotomía endoscópica. Fuente: archivo de los autores.

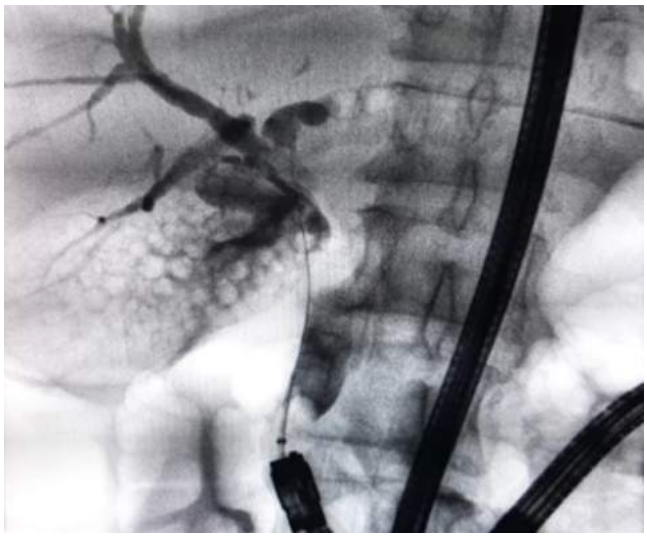


Figura 8. Instrumentación de la vía biliar con balón extractor. Fuente: archivo de los autores.

Figura 9. Cálculo biliar. Fuente: archivo de los autores.

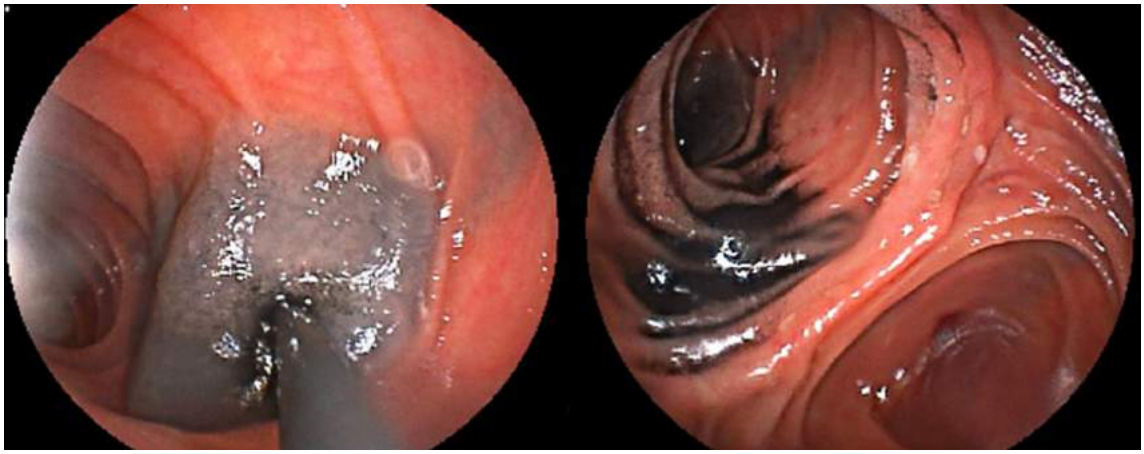


Figura 10. Tatuaje de asa intestinal biliopancreática. Fuente: archivo de los autores.

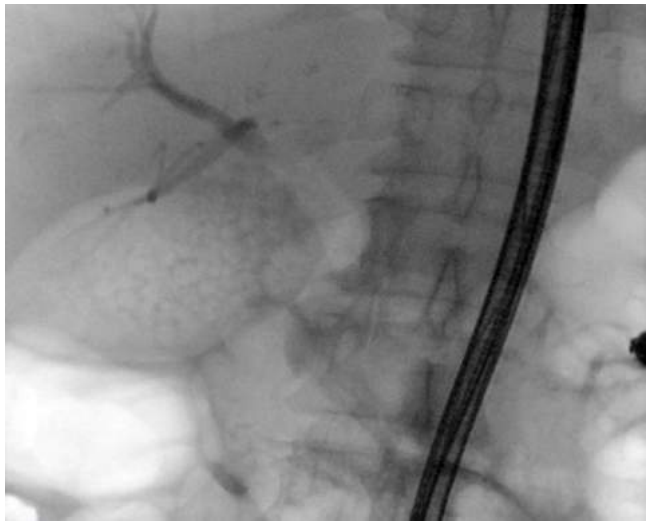


Figura 11. Radiografía final pos-CPRE. Fuente: archivo de los autores.

Conflicto de intereses

Todos los autores de este manuscrito declaran no tener ningún conflicto de interés que deba ser declarado.

Fuente de financiamiento

Para el presente estudio no se requirió financiamiento alguno.

REFERENCIAS

1. Zamora-Nava LE, Mier Y Terán-Ellis S, Zepeda-Gómez S, Pérez-Cuadrado Robles E, Miranda-Lora AL, Valdovinos-Andraca F, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography by double-balloon enteroscopy in patients with surgically altered gastrointestinal anatomy. Rev Esp Enferm Dig. 2020;112(4):278-83. https://doi.org/10.17235/reed.2020.6940/2020
2. Ayoub F, Brar TS, Banerjee D, Abbas AM, Wang Y, Yang D, et al. Laparoscopy-assisted versus enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. Endosc Int Open. 2020;8(3):E423-36. https://doi.org/10.1055/a-1070-9132
3. Amer S, Horsley-Silva JL, Menias CO, Pannala R. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered gastrointestinal anatomy. Abdom Imaging. 2015;40(8):2921-31. https://doi.org/10.1007/s00261-015-0532-7
4. Shao XD, Qi XS, Guo XZ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with double balloon enteroscope in patients with altered gastrointestinal anatomy: A meta-analysis. Saudi J Gastroenterol. 2017;23(3):150-60. https://doi.org/10.4103/1319-3767.207713
5. Osoegawa T, Motomura Y, Akahoshi K, Higuchi N, Tanaka Y, Hisano T, et al. Improved techniques for double-balloon-enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography. World J Gastroenterol. 2012;18(46):6843-9. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i46.6843
6. Raithel M, Dormann H, Naegel A, Boxberger F, Hahn EG, Neurath MF, et al. Double-balloon-enteroscopy-based endoscopic retrograde cholangiopancreatography in post-surgical patients. World J Gastroenterol. 2011;17(18):2302-14. https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i18.2302
7. Sirin G, Hulagu S. Double balloon enteroscopy improves ERCP success in patients with modified small bowel anatomy. North Clin Istanb. 2020;7(2):131-9. https://doi.org/10.14744/nci.2020.54533
8. Buxbaum JL, Abbas-Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, Cortes VK, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. Gastrointest Endosc. 2019;89(6):1075-105. https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.001
9. Zerey M, Haggerty S, Richardson W, Santos B, Fanelli R, Brunt M, et al. Laparoscopic common bile duct exploration. Surgical Endoscopy, 2018;32(6): 2603-612. https://doi.org/10.1007/s00464-017-5991-1
10. Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):CD003327. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12):CD003327. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003327.pub3
11. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson M, Appalaneni V, Banerjee S, Cash B et al. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. Gastrointest Endosc. 2010;71(1):1-9. https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.09.041
12. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy R, Acosta R, Agrawal D, Bruining DH, et al. Adverse events associated with ERCP. Gastrointest Endosc. 2017;85(1):32-47. https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.06.051
13. Poulose BK, Arbogast PG, Holzman MD. National analysis of in-hospital resource utilization in choledocholithiasis management using propensity scores. Surg Endosc. 2006;20(2):186-90. https://doi.org/10.1007/s00464-005-0235-1

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.840

Reporte de caso

Neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas: una serie de cinco casos y revisión de la literatura

Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A series of five cases and a literature review

Oscar Padrón-Pardo,[1] William Salamanca-Chaparro,[2] Víctor González-Salebe,[3] Pablo Gutiérrez-Arias,[4] Juan Ramírez-Moreno,[5] Adán Lúquez-Mindiola.[6*]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Padrón-Pardo O, Salamanca-Chaparro W, González-Salebe V, Gutiérrez-Arias P, Ramírez-Moreno J, Lúquez-Mindiola A. Neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas: una serie de cinco casos y revisión de la literatura. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):466-477. https://doi.org/10.22516/25007440.840

[1] Cirujano hepatobiliar y pancreático, Hospital de la Samaritana, Bogotá. Clínica Marly, Chía. Clínica Reina Sofía, Clínica Universitaria Colombia. Bogotá, Colombia.
[2] Cirujano general, Hospital Universitario de la Samaritana, Clínica Medical SAS, Clínica Universitaria Colombia. Bogotá, Colombia.
[3] Médico patólogo, Universidad Militar Nueva Granada, Clínica Universitaria Colombia. Bogotá, Colombia.
[4] Residente de cuarto año de cirugía general, Clínica Santa María del Lago, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.
[5] Estudiante de octavo semestre de Medicina, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.
[6] Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Centro de Enfermedades Digestivas, GutMedica. Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** Adán Lúquez-Mindiola.
ajluquezm@unal.edu.co

Fecha recibido: 21/10/2021
Fecha aceptado: 14/01/2022

Resumen

Introducción: las neoplasias sólidas pseudopapilares de páncreas representan alrededor del 3% de los tumores pancreáticos quísticos resecados. Se presentan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes entre la segunda y tercera décadas de la vida. Es un tumor con poco potencial maligno que se ubica principalmente en la cola; sin embargo, puede encontrarse en cualquier localización anatómica pancreática. **Métodos:** se presentan 5 casos de cuatro mujeres y un hombre, entre 16 y 36 años, que consultaron principalmente por dolor abdominal. **Resultados:** cuatro pacientes fueron llevados a pancreatectomía distal sin esplenectomía por laparoscopia, y una paciente a pancreatoduodenectomía por laparotomía. Se logró extraer por completo y satisfactoriamente el tumor a los cinco pacientes. No se evidenció metástasis. Los tumores se localizaron en la cabeza (1), cuello (1) y predominantemente en cuerpo y cola (3). El reporte histopatológico posoperatorio confirmó el diagnóstico en los cinco casos, en la paciente más joven se había realizado una biopsia percutánea previa a la intervención quirúrgica. **Conclusiones:** la resección quirúrgica completa del tumor con preservación del bazo es el tratamiento de elección en pacientes con neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas.

Palabras clave

Páncreas, sólido, pseudopapilar, neoplasia, tumor.

Abstract

Introduction: Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas represent around 3% of resected cystic pancreatic tumors. They occur more frequently in young women between the second and third decades of life. It is a tumor with little malignant potential located mainly in the tail; however, it can be found in any pancreatic anatomical location. **Materials and methods:** We reported five cases of four women and one man, between 16 and 36 years of age, who consulted mainly for abdominal pain. **Results:** Four patients underwent distal pancreatectomy without laparoscopic splenectomy, and one underwent laparotomy pancreatoduodenectomy. The tumor was completely and satisfactorily removed from all five patients. No metastasis was found. The tumors were located on the head (1), neck (1), and predominantly on the body and tail (3). The postoperative histopathological report confirmed the diagnosis in all five cases; in the youngest patient, a percutaneous biopsy had been performed before surgical intervention. **Conclusions:** Complete surgical resection of the tumor with preservation of the spleen is the treatment of choice in patients with solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas.

Keywords

Pancreas, solid, pseudopapillary, neoplasia, tumor.

INTRODUCCIÓN

El tumor sólido pseudopapilar de páncreas también se denomina *tumor de Frantz*, *tumor sólido y papilar*, *tumor sólido-quístico*, *tumor quístico papilar* o *neoplasia epitelial papilar y sólida*[1]. Lichtenstein fue el primero en reportar esta entidad en 1934[2], pero Virginia Kneeland Frantz en 1959 describió su patología[3] y Hamoudi y colaboradores describieron sus características de microscopía electrónica en 1970[4]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo clasificó como neoplasia sólida pseudopapilar (NSSP) en 1996[5]. La prevalencia ha aumentado en los últimos años porque se ha incrementado la detección incidental de lesiones quísticas de páncreas por la realización de imágenes como tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen, para estudiar otras causas[6]. La cantidad de casos reportados en la literatura ha aumentado 7 veces en las últimas dos décadas[6].

En el presente estudio se reporta una serie de 5 casos de NSSP y se revisan los aspectos clínicos, radiológicos, histológicos, tratamiento y pronóstico.

MÉTODOS Y MATERIALES

Se reporta una serie de 5 casos, de 4 mujeres y 1 hombre entre 16 y 36 años, con diagnóstico de NSSP. Los pacientes fueron diagnosticados y tratados entre mayo de 2017 y abril de 2020 en un hospital de tercer nivel en Bogotá, Colombia. La mayoría debutó con sintomatología similar, que consiste en dolor y distensión abdominal. Dos de los cinco pacientes presentaron náuseas, emesis y fiebre. Un paciente presentó dolor lumbar y otra, pérdida de peso. El tamaño y localización del tumor fue variable a nivel de la cabeza (1), cuello (1), cuerpo y cola de páncreas (3), con predominio distal. Se realizaron cuatro pancreatectomías distales laparoscópicas con preservación de bazo y una pancreatoduodenectomía abierta. Para la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de la literatura en PubMed y Google Scholar, se incluyeron artículos en español e inglés, no se excluyó ningún artículo por fecha de publicación.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Mujer de 27 años acude al servicio de urgencias por dolor abdominal difuso e intermitente de dos meses de evolución asociado a distensión abdominal. Se le realizó una ecografía y una TAC de abdomen con contraste que reportaron una masa quística en el cuello del páncreas (3,6 cm x 3,6 cm x 3,5 cm) con alta sospecha de tumor sólido pseudopapilar de páncreas. Los marcadores tumorales CA 19-9 y antígeno carcinoembrionario fueron negativos. Se le solicitó un ultrasonido endoscópico (USE) biliopancreático que reportó una lesión en el cuerpo del páncreas distal a la confluencia esplenoportal, con una elastografía sugestiva de lesión maligna con un *strain ratio* de 180 (normal < 25).

Se realizó una pancreatectomía distal por laparoscopia con preservación del bazo, en la cual se encontró un tumor en el cuello del páncreas de aproximadamente 5 cm (**Figura 1**) que no comprometía las estructuras vasculares y una adenopatía sobre la arteria hepática, la cual se logró resecar. El reporte histopatológico confirmó el diagnóstico de neoplasia sólida pseudopapilar (**Figura 2**) con adenopatía negativa para tumor. No hubo complicaciones posoperatorias. Tras 4 meses de la intervención, el estado de la paciente es adecuado, con modulación del dolor abdominal. Se le realizó una TAC de abdomen con contraste de control con hallazgos posquirúrgicos de pancreatectomía distal e infarto esplénico antiguo.

Figura 1. Tumor en el cuello del páncreas. Fuente: archivo de los autores.

Caso 2

Se trata de una paciente femenina de 23 años que consultó al servicio de urgencias por dolor abdominal de un mes de evolución asociado a episodios febriles de 38 ºC, múltiples episodios eméticos, pérdida de peso y dismenorrea, con estudios extrainstitucionales que descartaron foco infeccioso. El reporte de TAC de abdomen con contraste fue consistente con masa en el cuerpo del páncreas de aspecto neoplásico con compresión de la cámara gástrica. Al ingreso se encontró con hemoglobina de 9,4 g/dL y recuento de plaquetas de 608 000. Se le solicitó una RMN de abdomen (**Figura 3**) con protocolo para páncreas que reportó una masa en la cola de 10 cm x 8 cm con un componente quístico anterior y sólido posterolateral, con un efecto compresivo sobre las vísceras y con una pobre visualización de la vena esplénica, la cual sugería la presencia de trombosis. El reporte de Doppler esplenoportal no registró alteraciones vasculares.

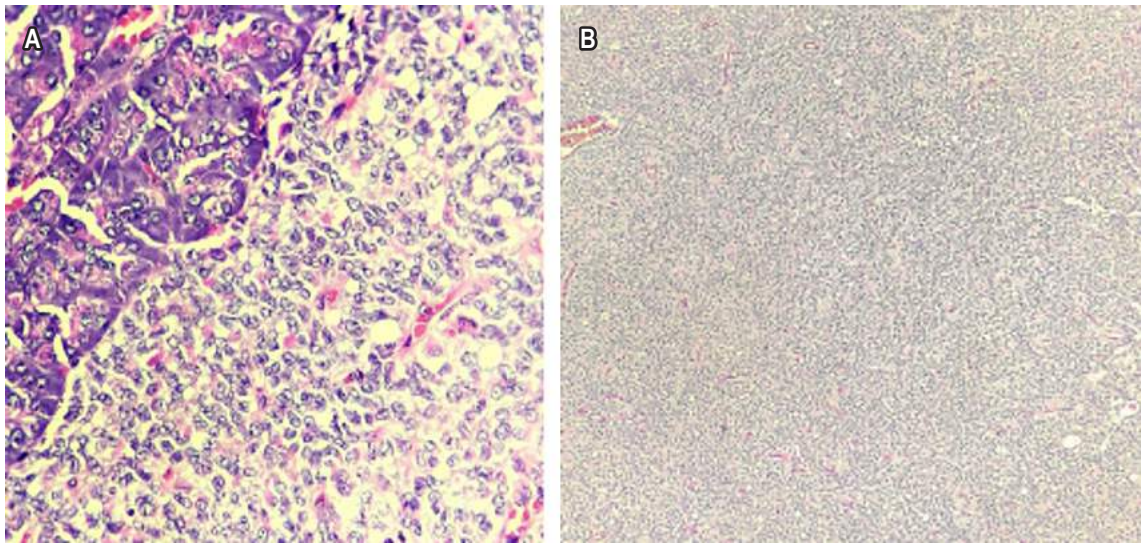


Figura 2. A. Las células tumorales muestran un citoplasma eosinófilo, algunos con vacuolas intracitoplasmáticas perinucleares y glóbulos hialinos. **B.** Lesión tumoral constituida por nidos sólidos de células que se agregan alrededor de los vasos sanguíneos y generan una arquitectura pseudopapilar. Fuente: archivo de los autores.

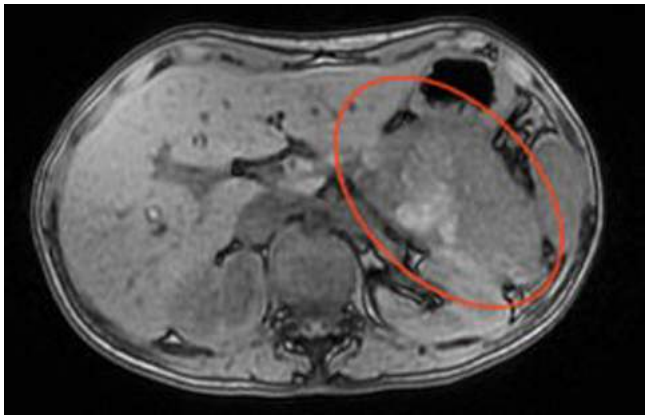


Figura 3. RMN de abdomen con contraste. Fuente: archivo de los autores.

Fue programada para una pancreatectomía distal con esplenectomía vía laparoscópica. Durante la cirugía se resecó una masa de 15 cm hipervascularizada, la cual se encontraba adherida al mesocolon transverso, con fibrosis de la cara posterior del estómago en contacto con la arteria y la vena esplénicas que se lograron disecar y preservar; había presencia de adenopatías en el tronco celíaco, las cuales se resecaron y enviaron a biopsia por congelación y no reportaron malignidad; no se realizó esplenectomía y se transfundieron 4 unidades de glóbulos rojos empaquetados. En el posoperatorio presentó anemización en relación con los valores de ingreso (7,6 g/dL) e hipotensión, por lo cual requirió soporte transfusional adicional.

A la paciente se le dio salida y reingresó a los 8 días por presencia de contenido hemático mayor de 300 mL en el dren, se le realizó una TAC de abdomen con cambios posquirúrgicos esperados, con escasa cantidad de líquido libre sobre el lecho quirúrgico considerado normal. El diagnóstico de neoplasia sólida pseudopapilar se confirmó con el reporte histopatológico. A los 16 meses de la intervención la paciente está asintomática, se le realizó una TAC de abdomen de control que no evidenció una recaída tumoral.

Caso 3

Es una mujer de 36 años con antecedente de hipertensión arterial que ingresó programada para pancreatectomía distal y colecistectomía vía laparoscópica por un tumor sólido pseudopapilar de la cola del páncreas y colelitiasis sintomática. Durante la cirugía se evidenció una lesión de 8 cm a nivel del cuerpo y cola del páncreas con contenido quístico dependiente del conducto principal, la cual se resecó con preservación del bazo, sin complicaciones. Tuvo un difícil manejo posoperatorio por el dolor, episodios eméticos e infección del sitio operatorio, por lo cual se dio manejo analgésico, antiemético y antibiótico. El diagnóstico histopatológico (**Figura 4**) confirmó neoplasia sólida pseudopapilar. A los 2 meses de la cirugía cursó con fístula pancreática, que requirió un drenaje percutáneo con una adecuada resolución. En el último control, 20 meses después de la cirugía, se encontró asintomática.

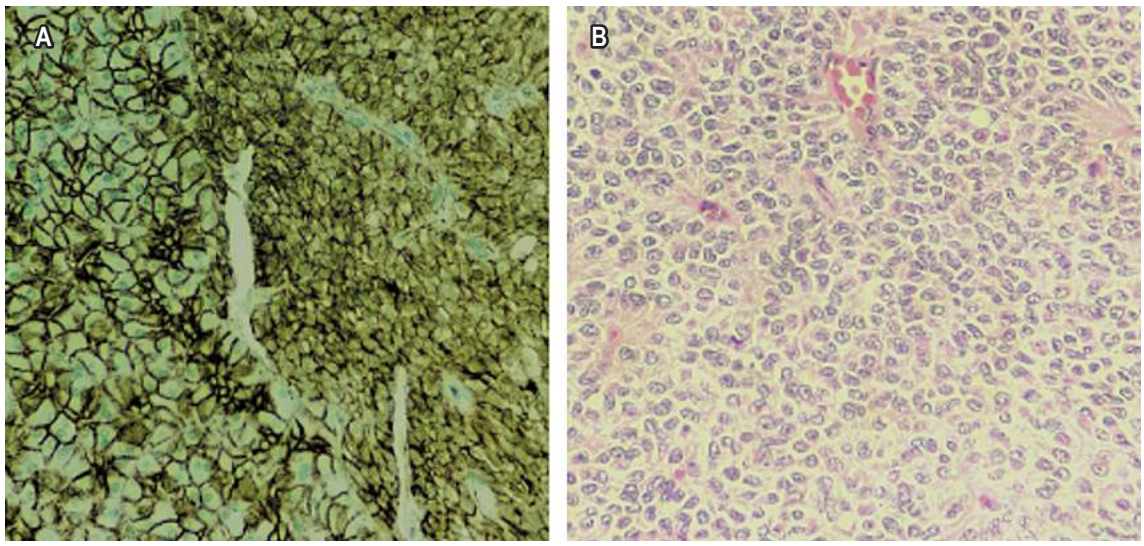


Figura 4. A. El estudio de inmunohistoquímica para β-catenina muestra una expresión nuclear anormal en las células neoplásicas (derecha), en contraste con la expresión de la membrana normal en el tejido pancreático adyacente (izquierda). **B.** Las células tumorales muestran núcleos con cromatina finamente granular, superficie nuclear irregular, algunos con hendiduras longitudinales características. Fuente: archivo de los autores.

Caso 4

Es una paciente femenina de 16 años que consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de una semana de dolor abdominal en el epigastrio, deposiciones diarreicas y fiebre no cuantificada asociada a cefalea global. Tenía antecedente de púrpura trombocitopénica autoinmune a los 2 años. Se le realizó una ecografía de abdomen total en la que se evidenció una masa retroperitoneal. Posteriormente, se le realizó una TAC de abdomen con contraste (**Figura 5**), que reportó una lesión focal de aspecto neoplásico en la cabeza del páncreas, se planteó como diagnóstico diferencial un cistoadenoma mucinoso o tumor neuroendocrino (TNE). Finalmente, se realizó una RMN de abdomen con contraste que reportó una masa de aspecto complejo dependiente de la cabeza del páncreas sin signos de invasión hacia las estructuras adyacentes, que tenía como diagnósticos diferenciales una neoplasia quística compleja o TNE.

Se le realizó una biopsia percutánea guiada por ecografía que reportó una neoplasia sólida pseudopapilar, así como una pancreatoduodenectomía por laparotomía con hallazgos de tumor sólido dependiente de la cabeza del páncreas que midió 9,5 cm x 7 cm, con distorsión de la anatomía del duodeno, vasos nutricios de la arteria gastroduodenal hacia el tumor, vía biliar de calibre normal y ganglios periportales aumentados de tamaño. El posoperatorio fue en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con una adecuada evolución clínica y egreso sin complicaciones. A los 6 meses de la cirugía presentó pancreatitis aguda leve que resolvió sin complicaciones. En el último control, 17 meses después de la cirugía, se encontró asintomática.

Figura 5. TAC de abdomen con contraste. Fuente: archivo de los autores.

Caso 5

Se trata de un paciente masculino de 21 años que consulta por un cuadro clínico de tres meses de evolución consistente en dorsolumbalgia, sin otra sintomatología asociada.

No hubo hallazgos relevantes en el examen físico. Con la impresión diagnóstica de urolitiasis se le realizó una uro-TAC que reportó en la cola del páncreas una imagen nodular bilobulada de 28 mm x 29 mm con calcificaciones en su interior, sugestiva de tumor neuroendocrino (exocrino) tipo mucinoso. Posteriormente, se realizó una RMN de abdomen con protocolo para páncreas, en la cual se observó una lesión quística sólida sugestiva de tumor pseudopapilar. El paciente fue programado para pancreatectomía distal por laparoscopia con preservación esplénica. Durante la resección del tumor se encontró una lesión sólida en la cola del páncreas de aproximadamente 5 cm de diámetro, homogénea, hipervascularizada y con bordes irregulares, la cual comprometía la vena y arteria esplénicas, sin evidencia de lesiones metastásicas.

Se realizó la disección con identificación de la vena mesentérica superior y disección de páncreas distal con arteria y vena esplénicas, se evidenció el tumor descrito y se realizó una ligadura con Hem-O-Lock® distal y proximal de la vena y arteria esplénicas y se resecó la infiltración del tumor, se preservaron los vasos gástricos cortos y la arteria gastroepiploica izquierda; posteriormente, se resecó el páncreas distal. Se revisó el bazo con una adecuada perfusión sin signos de isquemia o infarto, sin complicaciones. La patología diagnosticó una neoplasia sólida pseudopapilar.

Reingresó a los 14 días por un cuadro de seis horas de evolución consistente en dolor epigástrico irradiado al dorso, asociado a emesis, sin fiebre. No hay signos de abdomen agudo. Al ingreso se solicitaron paraclínicos que evidenciaron leucocitosis con neutrofilia, hiperbilirrubinemia directa, sin acidosis metabólica, equilibrio electrolítico, función renal preservada y amilasa sin alteración. Se sospechó una colección intraabdominal, por lo que se inició el manejo antibiótico de amplio espectro, analgésico y se realizó una TAC de abdomen con contraste que reportó una colección de aproximadamente 62 mm x 138 mm x 50 mm en el lecho quirúrgico, con imágenes que sugerían múltiples infartos esplénicos, sin otras alteraciones. La radiología intervencionista realizó el drenaje de 140 mL de líquido hemático residual con reporte de amilasa positiva y cursó con fístula pancreática.

El paciente tuvo una buena evolución con el manejo antibiótico y el drenaje de la colección, sin requerimiento de esplenectomía. Un mes después se realizó una TAC de abdomen de control con un reporte de infartos esplénicos sin cambios, pancreatectomía distal y colección residual de 33 mL, por lo cual se retiró el catéter. Tras 5 meses de la intervención el estado del paciente era adecuado y se realizó una TAC de abdomen control con cambios de pancreatectomía distal, sin evidencia de colección.

RESULTADOS

Cuatro pacientes fueron llevados a pancreatectomía distal por laparoscopia sin esplenectomía, y una paciente a pancreatoduodenectomía por laparotomía. Se logró extraer por completo y satisfactoriamente el tumor a los cinco pacientes. No se evidenció metástasis. Los tumores se localizaron en la cabeza (1), cuello (1), cuerpo y cola del páncreas (3), con predominio distal. El reporte histopatológico posoperatorio confirmó el diagnóstico en los cinco casos, en la paciente más joven se había realizado una biopsia percutánea guiada por ecografía, previa a la intervención quirúrgica.

DISCUSIÓN

Las NSSP son definidas por la quinta edición de la Clasificación de Tumores del Aparato Digestivo de la OMS como tumores malignos de bajo grado compuestos por células epiteliales poco cohesionadas que forman estructuras sólidas y pseudopapilares y carecen de una línea específica de diferenciación epitelial pancreática[7]. Las NSSP son raras: representan alrededor del 1%-3% de todos los tumores quísticos resecados[8]. Se presentan frecuentemente en mujeres entre la segunda y tercera décadas de la vida, y menos del 10% se diagnostica en hombres[1]. En nuestra serie, el 80% de las NSSP se presentó en mujeres. Se localizaron principalmente a nivel del cuerpo y cola del páncreas, aunque también puede comprometer la cabeza y el cuello[9], datos similares a los encontrados en nuestra serie. El 1%-1,8% de las NSSP tienen localización extrapancreática, principalmente en el retroperitoneo, omento, mesenterio, estómago, duodeno, colon, hígado, glándula suprarrenal, ovario, testículo y pulmón[1, 10].

No se ha podido establecer con claridad cuáles son las células involucradas en el desarrollo de la NSSP, parecen derivarse de células madre pluripotentes de las crestas genitales que se unen al páncreas durante la embriogénesis[11]. Se ha relacionado con mutaciones en el cromosoma 11q, el cual contiene material genético para la formación de proteínas como la ciclina D1, FLI-1, CD56 y el receptor de progesterona[1, 12]. A pesar de que la NSSP expresa receptor de progesterona que la hace sensible a hormonas, lo cual podría explicar su prevalencia en mujeres, su rol no se ha probado en la tumorogénesis[13]. Adicionalmente, hay mutaciones en el exón 3 del gen de la β-catenina, por el cual se activa la vía de señalización Wnt, lo cual se ve potenciado por el gen BCL9, que se encuentra presente en este tipo tumores, y esto aumenta la actividad transcripcional y la oncogénesis (**Figura 6**)[1, 12, 14].

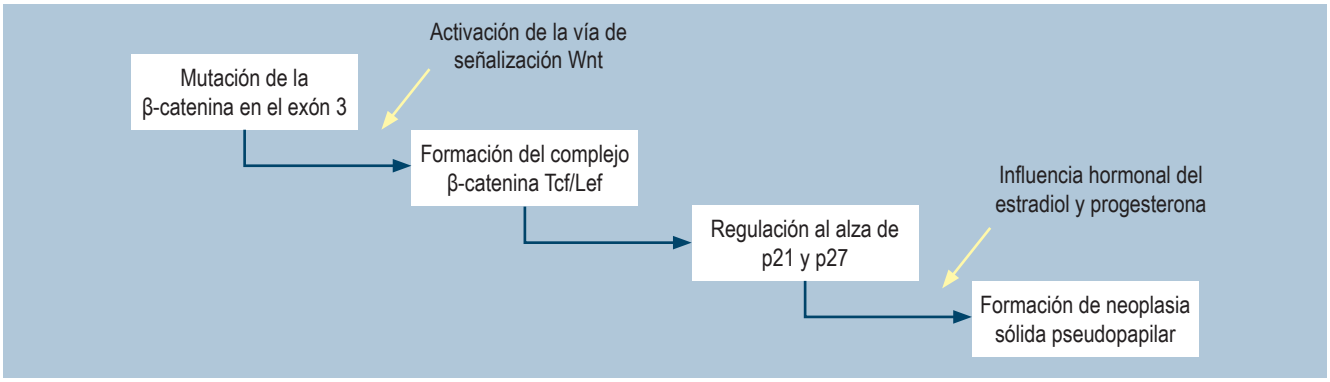


Figura 6. Fisiopatología de la neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas[1]. Modificado de: Lanke G et al. World J Gastrointest Endosc. 2018;10(9):145-155.

La NSSP afecta el tejido exocrino pancreático, el cual se conforma por células acinares, que producen enzimas digestivas; a nivel morfológico son células piramidales que contienen gránulos rodeados por una membrana que contiene tripsinógeno, quimiotripsinógeno, procarboxipeptidasa, proelastasa, calicreinógeno y las profosfolipasas A y B[15]. Las NSSP suelen componerse de diferentes elementos, tales como zonas hemorrágicas y calcificaciones, y presentan una cápsula fibrosa[16]. A nivel celular, las vacuolas citoplasmáticas, los núcleos granulares y los glóbulos hialinos pueden estar presentes, lo cual ayuda al diagnóstico, como se observa en la **Figura 2A**[17,18]. Adicionalmente, hay una población celular monomorfa, uniforme, de pequeño a mediano tamaño, sobre un fondo limpio o hemorrágico, y estructuras papilares, como se muestra en la **Figura 2B**[11]. El diagnóstico confirmatorio se realiza a través de estudios inmunohistoquímicos que comprueban principalmente la mutación de la proteína β-catenina, como se puede evidenciar en la **Figura 4A**[14]. El panel de inmunohistoquímica propuesto para el diagnóstico de NSSP es de marcadores positivos para β-catenina y CD99 (patrón puntiforme), y marcadores negativos para cromogranina, tripsina, BCL10 y E-cadherina[11]. La aspiración con aguja fina (AAF) guiada por USE es útil para el diagnóstico, confirmado por la inmunocitoquímica sobre el bloque celular, la cual sirve para excluir otros tumores pancreáticos[19]. La biopsia con aguja fina (BAF) guiada por USE tiene la ventaja de proporcionar una muestra de tejido adecuada para una mayor exactitud diagnóstica[1]. El estudio histopatológico y la inmunohistoquímica permiten evaluar los diagnósticos diferenciales (**Tabla 1**).

Este tipo de tumor suele tener manifestaciones clínicas inespecíficas, la mayoría de ellas causadas por compresión del tumor al parénquima pancreático normal (**Tabla 2**)[1,20]. Cerca del 15% de los pacientes son asintomáticos[20].

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas[1]

- Adenoma quístico
- Cistoadenocarcinoma
- Adenoma microquístico
- Sarcoma
- Angiolinfoma
- Cistoadenocarcinoma de células acinares

Modificado de: Lanke G et al. World J Gastrointest Endosc. 2018;10(9):145-155.

Tabla 2. Presentación clínica de neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas[1]

- Dolor epigástrico y dorsal
- Saciedad precoz
- Distensión abdominal
- Ictericia
- Pérdida de peso
- Náuseas y vómitos
- Masa abdominal palpable

Modificado de: Lanke G et al. World J Gastrointest Endosc. 2018;10(9):145-155.

Los estudios de imágenes que se pueden realizar son ultrasonografía, TAC y RMN de abdomen con contraste (**Tabla 3**). La TAC y RMN del abdomen tienen una precisión alrededor del 60% para determinar el correcto diagnóstico histológico de las lesiones quísticas del páncreas.

Adicionalmente, son un medio diagnóstico que ayuda a diferenciar lesiones agresivas de las no agresivas en un 75% a 90% de los casos[21]. Uno de los elementos en común que se puede apreciar en las imágenes diagnósticas es una lesión encapsulada, con componentes sólido y quístico, hemorragia intramural, cápsula fibrosa y eventualmente calcificaciones[22]. Se debe considerar como principal diagnóstico diferencial la NSSP cuando se evidencia una gran masa a nivel del cuerpo o cola del páncreas, de contornos definidos con porciones sólidas y quísticas sin tabiques internos[21, 23]. En un estudio se encontró que, en las imágenes de tomografía computarizada multicorte, los hombres generalmente tienen lesiones más pequeñas con mayor componente sólido y calcificaciones, en comparación con las mujeres[24].

Es importante diferenciar este tumor de otras neoplasias pancreáticas porque la piedra angular del tratamiento en estos casos es la resección quirúrgica, la cual es curativa en la mayoría de los pacientes[25]. Existen cinco estudios que comparan el abordaje quirúrgico: cirugía mínimamente invasiva frente a intervención abierta con los diferentes tipos de resección pancreática dependiendo de la localización: pancreatoduodenectomía, pancreatectomía central, pancreatectomía distal o enucleación (**Figura 7**)[26]. En los tumores que comprometen el cuerpo o la cola y tienen algún tipo de compromiso vascular se debe realizar una pancreatectomía distal[27]. En la actualidad, se prefiere realizar este tipo de cirugía con preservación esplénica, debido a que está asociada a menor morbilidad, menos complicaciones infecciosas, menor incidencia de fistula pancreática y menor estancia hospitalaria[27-29]. Además, se ha documentado un significativo aumento del recuento de plaquetas después de la esplenectomía, lo cual se ha asociado con complicaciones tromboembólicas[30]. Por último, la preservación esplénica se ha relacionado a largo plazo con una mejor condición general[30].

En lo posible, siempre se debe intentar preservar el bazo, aun cuando el paquete vascular esplénico se encuentre comprometido y deba ligarse. La preservación esplénica se puede lograr mediante pancreatectomía distal con preservación de vasos esplénicos o por la técnica quirúrgica de Warshaw[31]. esta técnica consiste en ligar la arteria y vena esplénicas conservando la circulación del bazo mediante la preservación de los vasos gástricos cortos y los gastroepiploicos izquierdos[32, 33]. Un metaanálisis que comparó la preservación de vasos esplénicos con la técnica de Warshaw mostró que esta técnica tiene significativamente mayor incidencia de infarto esplénico y várices gástricas/epigástricas, además de que más pacientes con infarto esplénico

Tabla 3. Hallazgos de neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas según el estudio imagenológico[21]

USE	TAC	RMN
- Masa circunscrita bien delimitada con cápsula fibrosa.	- Masa encapsulada con contornos definidos con componente sólido o quístico.	- Permite una mejor visualización de la cápsula y de la extensión tumoral.
- Efecto de masa que comprime diferentes estructuras con alta ecogenicidad.	- Cuando el tumor es de características quísticas puede variar el grado de atenuación según la extensión de la necrosis hemorrágica contenida en el quiste.	- En T1: se observa una cápsula fibrosa hipointensa con hemorragia interna de alta intensidad.
- Tumor pequeño con componente sólido.	- Tumor con coeficiente de atenuación de 20 a 50 unidades Hounsfield.	- En T2: se observa intensidad de señal heterogénea.
- Tumor grande con componente quístico que muestra un reforzamiento acústico posterior.	- El componente quístico varía de tamaño de acuerdo con la extensión de la necrosis, coágulos sanguíneos y tejido necrótico tumoral. Sin embargo, no se asocia con el tamaño del tumor.	- Las porciones sólidas son isointensas o hipointensas comparadas con el parénquima pancreático.
- Masa de baja ecogenicidad con áreas quísticas que sugieren necrosis hemorrágica.		- Algunas veces se observan focos hiperintensos en el tumor, lo cual puede corresponder a detritus celulares o áreas de necrosis hemorrágica.
		- Con medio de contraste se podría evidenciar realce periférico heterogéneo en la fase arterial temprana y un posterior llenado heterogéneo de la lesión en la fase portal.

Modificado de: Tafur A et al Rev Med. 2017;25(1):70-77.

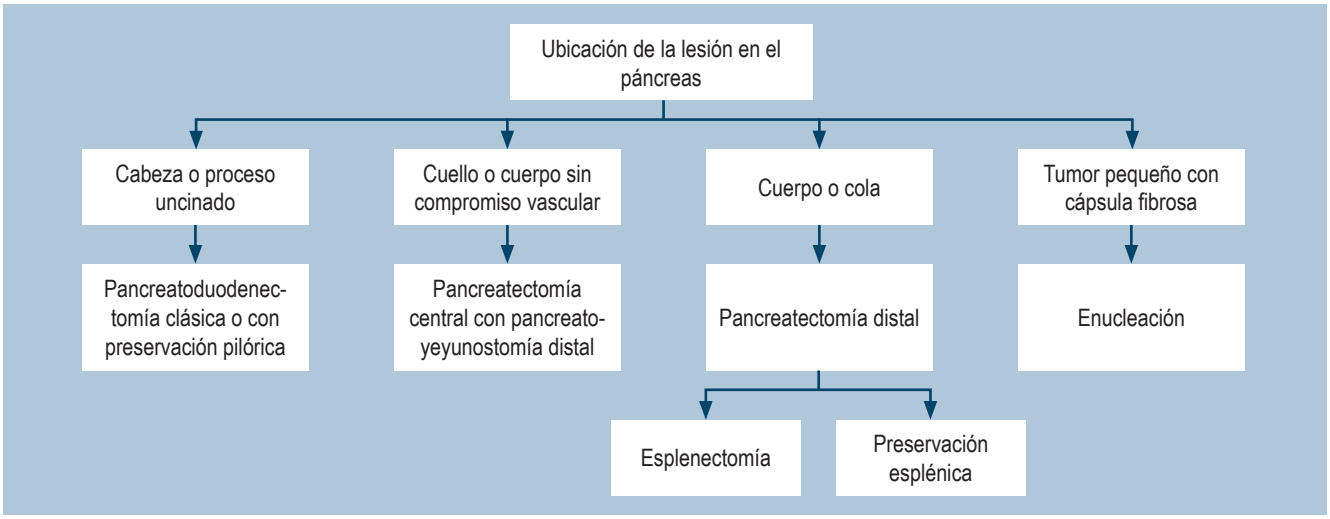


Figura 7. Algoritmo para determinar el tipo de resección pancreática[25]. Modificado de Liu M et al. Pancreatology. 2019;19(5):681-685.

fueron llevados a esplenectomía, pero no hubo diferencias entre los dos procedimientos en términos de fístula pancreática, morbilidad y estancia hospitalaria[31]. Asimismo, realizar la preservación esplénica mediante la técnica de Warshaw está asociada a menor morbilidad posoperatoria que la esplenectomía[34]. Actualmente, se ha demostrado que es preferible la cirugía mínimamente invasiva debido a que esta se asocia con menor tiempo quirúrgico y menor estancia posoperatoria. Sin embargo, no hay diferencias intraoperatorias asociadas a menor pérdida de sangre, requerimientos transfusionales, complicaciones posoperatorias, mortalidad o márgenes de resección quirúrgica[35-39].

En la mayoría de los pacientes la enfermedad es localizada, solo 9%-15% tiene una invasión local o metástasis[6]. La malignidad no se puede predecir fácilmente con base en los hallazgos preoperatorios y los patrones de inmunohistoquímica[40]. La invasión parenquimatosa profunda en el tejido circundante es la característica patológica más frecuente que sugiere malignidad[41], además de márgenes lobulados y discontinuidad focal de la cápsula, patrón de crecimiento exofítico, proporción del componente sólido-quístico y el índice Ki-67[40]. En un metaanálisis reciente se confirmó que el riesgo de malignidad en la NSSP aumenta con el incremento gradual del índice Ki-67[42].

El pronóstico generalmente es bueno. La supervivencia a 5 años es cercana al 97% incluso en presencia de metástasis, lo cual demuestra que es una enfermedad relativamente indolente comparada con otras neoplasias pancreáticas[43]. Las metástasis se presentan principalmente hacia el hígado o peritoneo. Las alteraciones moleculares encontradas en NSSP con metástasis son mutaciones con activación de CTNNB1 e inactivación de reguladores epigenéticos como KDM6A, TET1 y BAP1[44].

La recurrencia luego de la resección quirúrgica de NSSP no metastásica es del 2%. Los principales factores de riesgo de recurrencia son: hombres (*odds ratio* [OR]: 1,96), ganglios linfáticos positivos (OR: 11,9), márgenes R1 (OR: 11,1) e invasión linfovascular (OR: 5,5), todos con $p < 0,05$[45]. Adicionalmente, el tamaño del tumor (> 5 cm) y las metástasis sincrónicas se han asociado a recurrencia[46]. No hay un sistema de clasificación específico para predecir los resultados en NSSP. A pesar de que existen muchos factores, no se ha podido consolidar un elemento determinante relacionado con la recurrencia[47]. Recientemente se han encontrado similitudes fisiopatológicas entre los TNE pancreáticos y las NSSP, con la asociación del índice Ki-67 como un factor que podría reflejar la recurrencia[48,49]. El índice Ki-67, un antígeno que se ha utilizado para estudiar la velocidad de crecimiento tumoral, fue introducido por la OMS en 2017 para TNE pancreáticos[47]. Se ha incorporado el grado del tumor (**Tabla 4**), según el índice Ki-67 en TNE pancreáticos, a las NSSP como un estudio histopatológico clave para estudiar las tasas de crecimiento tumoral[48,49]. Zou y colaboradores realizaron un estudio en el que relacionaron el grado del tumor acorde al índice Ki-67 y el tamaño de la lesión con la recurrencia posterior a la resección tumoral. El grado basado en Ki-67 fue superior al propuesto por el Comité Estadounidense de Cáncer, quienes propusieron el sistema TNM para evaluar la recurrencia en NSSP[42]. En un estudio europeo multicéntrico en el cual se incluyeron 149 pacientes

a quienes se les resecó completamente una NSSP, se encontró que la realización de AAF guiada por USE preoperatoria no afectó esta recurrencia[50].

Tabla 4. Grado del tumor asociado al índice Ki-67[47]

Grado 1	< 3%
Grado 2	3%-20%
Grado 3	> 20%

Modificado de: Inzani F et al. Endocrinol Metab Clin North Am 2018;47(3): 463-470.

Finalmente, se presenta un algoritmo para el correcto abordaje diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con NSSP teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y los estudios complementarios que se dispongan en cada institución (**Figura 8**)[1].

CONCLUSIONES

La NSSP es una rara entidad maligna de bajo grado que afecta sobre todo a mujeres jóvenes. El síntoma de presentación puede ser vago, o incluso el paciente puede estar asintomático, por lo que a menudo se diagnostica incidentalmente. Los hallazgos clínicos junto con las imágenes radiológicas y la citología constituyen la base de su diagnóstico. La resección quirúrgica del tumor sigue siendo el pilar de su tratamiento. Se utilizan diferentes métodos quirúrgicos para resecar estos tumores dependiendo de la parte del

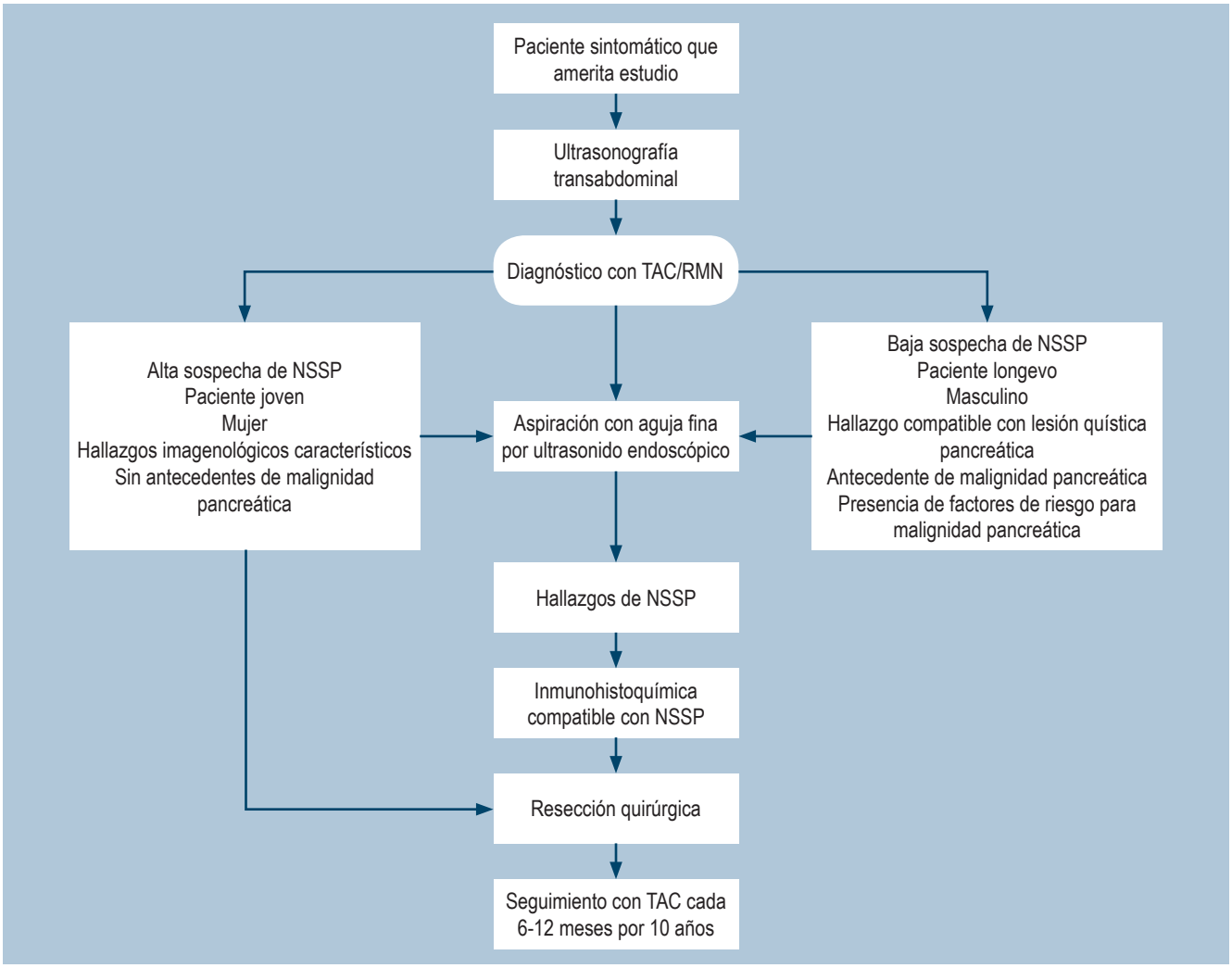


Figura 8. Algoritmo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de NSSP[1]. RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada. Modificado de: Lanke G et al. World J Gastrointest Endosc. 2018;10(9):145-155.

páncreas afectada, el tamaño del tumor y la extensión de su invasión local.

Conflictos de interés

No se declaró ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Fuente de financiación

Ninguna declarada por los autores.

REFERENCIAS

1. Lanke G, Ali FS, Lee JH. Clinical update on the management of pseudopapillary tumor of pancreas. World J Gastrointest Endosc. 2018;10(9):145-155. https://doi.org/10.4253/wjge.v10.i9.145
2. Lichtenstein L. Papillary cystadenocarcinoma of pancreas: case report, with notes on classification of malignant cystic tumors of pancreas. Am J Cancer. 1934;21(3):542-553. https://doi.org/10.1158/ajc.1934.542
3. Frantz VK. Tumors of the pancreas. En: Frantz VK (editor). Atlas of tumor pathology, vol. 1, no. 27. Washington, DC: US Armed Forces Institute of Pathology; 1959. p. 32-33.
4. Hamoudi AB, Misugi K, Grosfeld JL, Reiner CB. Papillary epithelial neoplasm of pancreas in a child. Report of a case with electron microscopy. Cancer. 1970;26(5):1126-1134. https://doi.org/10.1002/1097-0142(197011)26:5<1126::aid-cncr2820260524>3.0.co;2-k
5. Jena SS, Ray S, Das SAP, Mehta NN, Yadav A, Nundy S. Rare Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas: A 10-Year Experience. Surg Res Pract. 2021;2021:7377991. https://doi.org/10.1155/2021/7377991
6. Law JK, Ahmed A, Singh VK, Akshintala VS, Olson MT, Raman SP, et al. A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: are these rare lesions? Pancreas. 2014;43(3):331-337. https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000061
7. Kloppel G, Basturk O, Klimstra DS, Lam AK, Notohara K. Tumors of Pancreas. En: Gill AJ, Klimstra DS, Lam AK, Washington MK (editores). WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5.ª edición. International Agency for Research on Cancer; 2019. p. 283-360.
8. Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Warshaw AL, et al. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. Surgery. 2012;152(3 Suppl 1):S4-S12. https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.05.033
9. Guo T, Wang L, Xie P, Zhang Z, Yu Y. Diagnosis and Surgical Treatment and Pathological Findings of Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: A Single-Institution Experience. Cancer Manag Res. 2020;12:581-588. https://doi.org/10.2147/CMAR.S238527
10. Gurzu S, Bara T, Sincu M, Gabos S, Vlad DM, Bara Jr T, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of pancreas: Two case reports. Medicine (Baltimore). 2019;98(29):e16455. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000016455
11. La Rosa S, Bongiovanni M. Pancreatic Solid Pseudopapillary Neoplasm: Key Pathologic and Genetic Features. Arch Pathol Lab Med. 2020;144(7):829-837. https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0473-RA
12. Tiemann K, Heitling U, Kosmahl M, Klöppel G. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas show an interruption of the Wnt-signaling pathway and express gene products of 11q. Mod Pathol. 2007;20(9):955-960. https://doi.org/10.1038/modpathol.3800902
13. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. J Am Coll Surg. 2005;200(6):965-972. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.011
14. Tanaka Y, Kato K, Notohara K, Hojo H, Ijiri R, Miyake T, et al. Frequent beta-catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm. Cancer Res. 2001;61(23):8401-8404.
15. Hruban R, Lacobuzio-Donahue C. Pancreas. En: Kumar V, Abbas A, Aster J (editores). Patología Estructural y Funcional. 9.ª Edición. España: Elsevier Saunders; 2015. p. 883-896.
16. Santini D, Poli F, Lega S. Solid-papillary tumors of the pancreas: histopathology. JOP 2006;7(1):131-136.
17. Jhala N, Siegal GP, Jhala D. Large, clear cytoplasmic vacuolation: an under-recognized cytologic clue to distinguish solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas from pancreatic endocrine neoplasms on fine-needle aspiration. Cancer. 2008;114(4):249-254. https://doi.org/10.1002/cncr.23595
18. Meriaden Z, Shi C, Edil BH, Ellison T, Wolfgang CL, Cornish TC, et al. Hyaline globules in neuroendocrine and solid- pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a clue to the diagnosis. Am J Surg Pathol. 2011;35(7):981-988. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31821a9a14
19. Singh P, Kumar P, Rohilla M, Gupta P, Gupta N, Dey P, et al. Fine needle aspiration cytology with the aid of immunocytochemistry on cell-block confirms the diagnosis of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. Cytopathology.

2021;32(1):57-64.
https://doi.org/10.1111/cyt.12838
20. Dinarvand P, Lai J. Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas: A Rare Entity with Unique Features. Arch Pathol Lab Med. 2017;141(7):990-995.
https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0322-RS
21. Tafur A, Suarez D. Tumor de Frantz: el tumor de las mujeres jóvenes. Correlación radiológico-patológica de dos casos en tomografía. Revisión de la literatura. Rev Med. 2017;25(1):70-77.
https://doi.org/10.18359/rmed.2922
22. Chung EM, Travis MD, Conran RM. Pancreatic tumors in children: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2006;26(4):1211-1238.
https://doi.org/10.1148/rg.264065012
23. Escobar MA, Bond BJ, Schopp J. Solid pseudopapillary tumour (Frantz's tumour) of the pancreas in childhood. BMJ Case Rep. 2014;2014:bcr2013200889.
https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200889
24. Shi S, Zhou Y, Hu C. Clinical manifestations and multi-slice computed tomography characteristics of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas between males and females. BMC Med Imaging. 2019;19(1):87.
https://doi.org/10.1186/s12880-019-0390-9
25. Liu M, Liu J, Hu Q, Xu W, Liu W, Zhang Z, et al. Management of solid pseudopapillary neoplasms of pancreas: A single center experience of 243 consecutive patients. Pancreatology. 2019;19(5):681-685.
https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.07.001
26. Cai Y, Ran X, Xie S, Wang X, Peng B, Mai G, et al. Surgical Management and Long-Term Follow-Up of Solid Pseudopapillary Tumor of Pancreas: A Large Series from a Single Institution. J Gastrointest Surg. 2014;18(5):935-940.
https://doi.org/10.1007/s11605-014-2476-6
27. Tang CW, Feng WM, Bao Y, Fei MY, Tao YL. Spleen-preserving distal pancreatectomy or distal pancreatectomy with splenectomy?: Perioperative and patient-reported outcome analysis. J Clin Gastroenterol. 2014;48(7):e62-6.
https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000021
28. Shoup M, Brennan MF, McWhite K, Leung DHY, Klimstra D, Conlon KC. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. Arch Surg. 2002;137(2):164-168.
https://doi.org/10.1001/archsurg.137.2.164
29. White SA, Sutton CD, Berry DP, Dennison AR. Value of splenic preservation during distal pancreatectomy for chronic pancreatitis. Br J Surg. 2000;87(1):124.
https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01329-7.x
30. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Biffl WL, Burlew CC, Barnett C, et al. Progressive postinjury thrombocytosis is associated with thromboembolic complications. Surgery. 2010;148(4):667-674.
https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.07.013
31. Li BQ, Qiao YX, Li J, Yang WQ, Guo JC. Preservation or Ligation of Splenic Vessels During Spleen-Preserving Distal Pancreatectomy: A Meta-Analysis. J Invest Surg. 2019;32(7):654-669.
https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1449918
32. Matsushima H, Kuroki T, Adachi T, Kitasato A, Hirabaru M, Hidaka M, et al. Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy with and without splenic vessel preservation: The role of the Warshaw procedure. Pancreatology. 2014;14(6):530-535.
https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.09.007
33. Zhou ZQ, Kim SC, Song KB, Park KM, Lee JH, Lee YJ. Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy: comparative study of spleen preservation with splenic vessel resection and splenic vessel preservation. World J Surg. 2014;38(11):2973-2979.
https://doi.org/10.1007/s00268-014-2671-3
34. Tsiouris A, Cogan CM, Velanovich V. Distal pancreatectomy with or without splenectomy: Comparison of postoperative outcomes and surrogates of splenic function. HPB (Oxford). 2011;13(10):738-744.
https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00369.x
35. Kang CM, Choi SH, Hwang HK, Lee WJ, Chi HS. Minimally invasive (laparoscopic and robot-assisted) approach for solid pseudopapillary tumor of the distal pancreas: A single-center experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011;18(1):87-93.
https://doi.org/10.1007/s00534-010-0316-y
36. Zhang RC, Yan JF, Xu XW, Chen K, Ajoodhea H, Mou YP. Laparoscopic vs open distal pancreatectomy for solid pseudopapillary tumor of the pancreas. World J Gastroenterol. 2013;19(37):6272-6277.
https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i37.6272
37. Namgoong JM, Kim DY, Kim SC, Kim SC, Hwang JH, Song KB. Laparoscopic distal pancreatectomy to treat solid pseudopapillary tumors in children: Transition from open to laparoscopic approaches in suitable cases. Pediatr Surg Int. 2014;30(3):259-266.
https://doi.org/10.1007/s00383-014-3471-4
38. Stewart CL, Meguid C, Chapman B, Schulick R, Edil BH. Evolving Trends Towards Minimally Invasive Surgery for Solid-Pseudopapillary Neoplasms. Ann Surg Oncol. 2016;23(13):4165-4168.
https://doi.org/10.1245/s10434-016-5491-x
39. Tan HL, Tan EK, Teo JY, Kam JH, Lee SY, Cheow PC, et al. Outcome of minimally-invasive versus open pancreatectomies for solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: A 2:1 matched case-control study. Ann Hepato-Biliary-Pancreatic Surg. 2019;23(3):252-257.
https://doi.org/10.14701/ahbps.2019.23.3.252
40. You L, Yang F, Fu DL. Prediction of malignancy and adverse outcome of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. World J Gastrointest Oncol. 2018;10(7):184-193.
https://doi.org/10.4251/wjgo.v10.i7.184
41. Park JK, Cho EJ, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB. Natural history and malignant risk factors of solid Pseudopapillary tumors of the pancreas. Postgrad Med. 2013;125(2):92-99.
https://doi.org/10.3810/pgm.2013.03.2634

42. Zou C, Yang F, Wu W, Fu D. Ki-67 and malignancy in solid pseudopapillary tumor of the pancreas: A systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2020;20(4):683-685. https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.03.015
43. Tang LH, Aydin H, Brennan MF, Klimstra DS. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas: A report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. Am J Surg Pathol. 2005;29(4):512-519. https://doi.org/10.1097/01.pas.0000155159.28530.88
44. Amato E, Mafficini A, Hirabayashi K, Lawlor RT, Fassan M, Vicentini C, et al. Molecular alterations associated with metastases of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas. J Pathol. 2019;247(1):123-134. https://doi.org/10.1002/path.5180
45. Yepuri N, Naous R, Meier AH, Cooney RN, Kittur D, Are C, et al. A systematic review and meta-analysis of predictors of recurrence in patients with Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas. HPB (Oxford). 2020;22(1):12-19. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.06.005
46. Gao H, Gao Y, Yin L, Wang G, Wei J, Jiang K, et al. Risk factors of the recurrences of pancreatic solid pseudopapillary tumors: A systematic review and meta-analysis. J Cancer. 2018;9(11):1905-1914. https://doi.org/10.7150/jca.24491
47. Inzani F, Petrone G, Rindi G. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018;47(3):463-470. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.008
48. Yang F, Jin C, Long J, Yu XJ, Xu J, Di Y, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a case series of 26 consecutive patients. Am J Surg. 2009;198(2):210-215. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.07.062
49. Kim EK, Jang M, Park M, Kim H. LEF1, TFE3, and AR are putative diagnostic markers of solid pseudopapillary neoplasms. Oncotarget. 2017;8(55):93404-93413. https://doi.org/10.18632/oncotarget.21854
50. Karsenti D, Caillol F, Chaput U, Perrot B, Koch S, Vuitton L, et al. Safety of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Pancreatic Solid Pseudopapillary Neoplasm before Surgical Resection: A European Multicenter Registry-Based Study on 149 Patients. Pancreas. 2020;49(1):34-38. https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001460

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.848

Pancreatitis aguda por áscaris en un adulto del área urbana de Bogotá, a propósito de una presentación inusual. Reporte de caso

Acute pancreatitis due to ascaris in an adult from the urban area of Bogotá, regarding an unusual manifestation. Case report

María Juliana Soto-Chávez,[1] Amaury Alexis Amarís-Vergara,[2*] Ana María Leguizamo-Naranjo.[3]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Soto-Chávez MJ, Amarís-Vergara AA, Leguizamo-Naranjo AM. Pancreatitis aguda por áscaris en un adulto del área urbana de Bogotá, a propósito de una presentación inusual. Reporte de caso. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):478-482. https://doi.org/10.22516/25007440.848

[1] Médico cirujano, residente de medicina interna, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.
[2] Especialista en medicina interna, Pontificia Universidad Javeriana. *Fellow* en gastroenterología y endoscopia digestiva, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.
[3] Especialista en gastroenterología y endoscopia digestiva. Docente de gastroenterología y endoscopia digestiva, Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio, Departamento de Medicina Interna. Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:**
Amaury Alexis Amarís-Vergara.
amaury.amarisv@javeriana.edu.co

Fecha recibido: 13/11/2021
Fecha aceptado: 14/01/2022

Resumen

Introducción: la pancreatitis aguda es una de las entidades que afectan más normalmente el tracto gastrointestinal. Sus causas más frecuentes son la biliar y la alcohólica; sin embargo, no se deben descartar las causas infecciosas, entre ellas las parasitarias. **Caso:** se presenta un caso de un hombre de 35 años de edad procedente del área urbana de Bogotá que ingresó por un dolor torácico al servicio de urgencias del Hospital San Ignacio, posteriormente con migración hacia el abdomen y síntomas gastrointestinales asociados. Se diagnosticó pancreatitis aguda, se descartaron las causas biliar y alcohólica, y se evidenció en la escanografía un cuerpo extraño endoluminal gástrico hacia las asas intestinales, cuyo diagnóstico se confirmó de manera endoscópica (áscaris lumbricoides). Se extrajo el helminto en su totalidad y se continuó el manejo intrahospitalario. Como complicación presentó un compromiso necrotizante con colecciones asociadas en imágenes de control, sin compromiso multiorgánico. Finalmente, se dio egreso por una adecuada evolución clínica. **Conclusión:** la ascariasis es una causa infrecuente de pancreatitis aguda en adultos de zonas urbanas, incluso en países en vías de desarrollo como Colombia. Su diagnóstico y manejo terapéutico se realizan vía endoscópica con la extracción del helminto. Como en todos los casos de pancreatitis, debe realizarse un seguimiento clínico en busca de complicaciones asociadas y compromiso multiorgánico.

Palabras clave

Reporte de caso, pancreatitis aguda, ascariasis biliopancreática, pancreatitis infecciosa, áscaris lumbricoides.

Abstract

Introduction: Acute pancreatitis is one of the most common entities affecting the gastrointestinal tract. Its most frequent causes are biliary and alcoholic; however, infectious causes, including parasitic ones, should not be ruled out. **Case:** We present the case of a 35-year-old man from the urban area of Bogotá who was admitted to the emergency department of the San Ignacio Hospital due to chest pain, with subsequent migration to the abdomen and associated gastrointestinal symptoms. Acute pancreatitis was diagnosed, biliary and alcoholic causes were ruled out, and the scan revealed a gastric endoluminal foreign body towards the intestinal loops; the diagnosis was confirmed endoscopically (*Ascaris lumbricoides*). The helminth was entirely extracted, and the intrahospital management was continued. As a complication, he had necrosis with associated collections in control images without multi-organ involvement. Finally, he was discharged due to adequate clinical evolution. **Conclusion:** Ascariasis is a rare cause of acute pancreatitis in adults in urban areas, even in developing countries such as Colombia. Its diagnosis and therapeutic management are carried out endoscopically with the extraction of the helminth. As in all cases of pancreatitis, a clinical follow-up should be conducted in search of associated complications and multi-organ involvement.

Keywords

Case report, acute pancreatitis, biliopancreatic ascariasis, infectious pancreatitis, *Ascaris lumbricoides*.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una de las principales patologías del tracto gastrointestinal atendidas en los servicios de urgencias alrededor del mundo[1]. En Colombia, su principal etiología es la biliar (80%), seguida de la alcohólica (9%). Dentro de las causas infecciosas, solo un 1,3% en algunas regiones se debe a ascariasis[2]. Su presentación, aunque usualmente es leve y reversible, puede alcanzar una mortalidad de hasta el 15%[3]. En los cuadros severos, alrededor del 20%-40% presentan necrosis peripancreática y disfunción orgánica[3]. Presentamos este caso de pancreatitis aguda de compromiso severo, secundario a una causa infecciosa poco frecuente en nuestro medio.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de sexo masculino de 35 años de edad, conductor de transporte público, procedente de Bogotá, con un cuadro de dos horas de evolución consistente en dolor torácico retroesternal tipo punzada de alta intensidad, que se irradia a la región dorsal y el epigastrio, con náuseas y un episodio emético, sin otros síntomas asociados. No reportaba antecedentes personales ni familiares de importancia, no consumía tabaco o alcohol, ni reportó viajes recientes.

En la valoración inicial se encuentra con taquicardia leve (100 latidos por minuto), presión arterial y oximetría sin alteraciones, sin agregados a la auscultación cardiopulmonar o a la exploración abdominal. Se toma un electrocardiograma con ritmo sinusal, sin signos de lesión o isquemia miocárdica. Se toma troponina I y dímero D en un estudio de dolor torácico, con valores normales. La radiografía de tórax no evidencia consolidación o derrame pleural. Al revalorarse, refiere que el dolor ha migrado hacia el epigastrio con irradiación en banda, asociado a múltiples episodios eméticos y un pico febril, por lo que se extienden más estudios para evaluar la etiología biliopancreática aguda y el compromiso infeccioso.

Se documenta una amilasa con elevación marcada (2902 U/L), un hemograma con leucocitosis a expensas de neutrofilia (15.400 leucocitos/mL, 13.800 neutrófilos/mL), una ligera elevación de la fosfatasa alcalina (254 U/L) con elevación de transaminasas diez veces sobre el límite superior (alanina-transaminasa [ALT]: 520 UI/L; aspartato aminotransferasa [AST]: 441 UI/L), sin hiperbilirrubinemia. Se da un diagnóstico de pancreatitis aguda leve por clasificación inicial de Atlanta, con un puntaje APACHE II de 7 puntos. Se inicia el manejo con suspensión de la vía oral, analgesia, protección gástrica y reanimación hídrica.

En búsqueda de la etiología biliar se realiza un ultrasonido abdominal, el cual evidencia una vía biliar y un colédoco sin alteraciones, la vesícula sin signos de colecistitis ni colelitiasis, con evidencia de líquido periesplénico y múltiples colecciones en las goteras parietocólicas. Los demás estudios de etiología, dentro de ellos un perfil lipídico y niveles de calcio sérico, se encuentran sin alteraciones. Se realiza entonces una escanografía de abdomen contrastada, la cual identifica un engrosamiento de cuerpo y cola del páncreas, con edema y líquido peripancreático difuso, compatible con pancreatitis en fase edematosa. Llama la atención la presencia de lesiones endoluminales a nivel de la cavidad gástrica con paso hacia las asas intestinales y un defecto de llenamiento de morfología tubular hacia la papila duodenal, con una longitud de 76 mm aproximadamente, identificada como un cuerpo extraño (**Figura 1**); por tanto, existe alta sospecha de ascariasis.

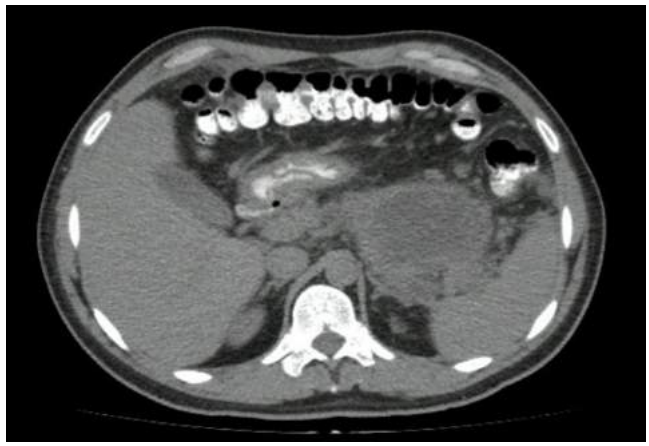


Figura 1. Tomografía de abdomen. Fuente: archivo de los autores.

Se inicia el manejo antiparasitario con ivermectina una gota por kilogramo y albendazol 400 mg al día por tres días. Se lleva a endoscopia de vías digestivas para visualización, la cual evidencia a nivel de la segunda porción duodenal un nemátodo, de aproximadamente 26 cm (**Figura 2**), cuyo extremo proximal se encuentra a nivel de la papila duodenal y el distal a nivel de la luz duodenal. Se extrae con una pinza, mientras que el duodeno se revisa de manera exhaustiva en toda su extensión sin evidencia de otro cuerpo extraño. Se inicia el cubrimiento antibiótico profiláctico con ampicilina/sulbactam dada la extensión de compromiso endoluminal. Se descartan otras posibles causas en relación con la pancreatitis, con un calcio sérico normal (8,3 mg/dL) y un perfil lipídico con triglicéridos menores de 500 mg/dL. Por lo anterior, se consideró que la causa obstructiva directamente relacionada se trataba de una ascariasis pancreatobiliar.

Al cuarto día de hospitalización, el paciente presenta mal control del dolor con intolerancia a la vía oral, junto con signos de respuesta inflamatoria sistémica dados por taquicardia, fiebre persistente y un aumento en la leucocitosis,

así como hiperlactatemia; por esta razón, se decide realizar un control imagenológico para evaluar las complicaciones que evidencia un engrosamiento del cuerpo, proceso uncinado y cola de páncreas con ausencia de realce asociado a colecciones con aumento respecto al estudio previo, la mayor de aproximadamente 170 cm^3 de volumen, compatible con pancreatitis necrótica con colecciones intraparenquimatosas asociadas. Se considera entonces un compromiso moderado-severo, sin signos de sobreinfección en colecciones; se toma una prueba de procalcitonina, la cual es negativa; se decide retirar nuevamente la vía oral y se ajusta el manejo analgésico por parte del grupo de la Clínica del Dolor, con seguimiento por parte del grupo de soporte nutricional.

En los siguientes días, el paciente presenta una buena evolución clínica, estabilidad hemodinámica y adecuada depuración de hiperlactatemia. Se inicia la vía oral con una adecuada tolerancia, modulación de los signos de respuesta inflamatoria sistémica y finalización del cubrimiento antibiótico por 7 días. El paciente completa 48 horas de tolerancia con dieta blanda, se avanza en la dieta y se indica el egreso con control ambulatorio por gastroenterología.

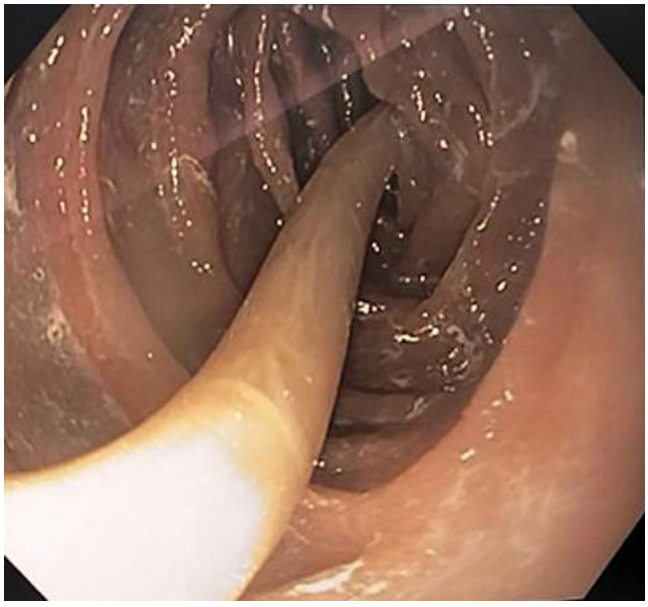


Figura 2. Estudio endoscópico. Fuente: archivo de los autores.

DISCUSIÓN

La pancreatitis aguda es un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias alrededor del mundo y su incidencia ha venido en aumento en los últimos años[4]. La presentación de esta entidad puede darse de forma variable en cuanto al compromiso clínico y las posibles complicaciones[5]. En este reporte presentamos un caso atípico de pancreatitis no solo por su presentación clínica inusual (dolor torácico y disnea como síntomas clínicos iniciales), sino por su etiología.

La pancreatitis tiene generalmente unas manifestaciones clínicas habituales, que en sí se definen por sus criterios diagnósticos (dos de tres): dolor abdominal característico (epigástrico irradiado en banda), niveles de amilasa o lipasa sobre tres veces el límite superior de la normalidad o hallazgos sugestivos de cambios inflamatorios en páncreas por imágenes[6]. Al lograr su diagnóstico, es fundamental iniciar un manejo dirigido, así como vigilar sus posibles complicaciones[7]. Aunque se han estudiado diferentes fármacos, tales como inmunomoduladores o agentes antisecretores, la piedra angular de su tratamiento continúa siendo la hidratación adecuada, el manejo del dolor y la restricción a la vía oral[7-9].

Posterior a la instauración de su manejo inicial, el paso siguiente es identificar su etiología. El abordaje inicial debe realizarse en búsqueda de las causas más frecuentes, no solo en Colombia, sino en el mundo. La patología biliar es la principal causa de pancreatitis, seguida de la causa alcohólica; por esta razón, debe realizarse una ecografía abdominal superior y obtenerse de manera adecuada los antecedentes de consumo en todos los pacientes. Igualmente, aunque poco frecuente, en pacientes mayores de 40 años se debe considerar la causa tumoral[9]. Al excluir las causas más frecuentes, se deben realizar de manera seriada otros estudios serológicos e imagenológicos para encontrar su etiología, incluyendo niveles séricos de triglicéridos y calcio[1, 10]. En el caso presentado no se dieron hallazgos sugestivos de etiología biliar litiásica en la ecografía de abdomen superior, por lo que se decidió continuar no solo con exámenes serológicos, sino con caracterización por escanografía, la cual evidenció la causa.

Alrededor del 10% de los casos de pancreatitis están relacionados con causas infecciosas, siendo las más comunes las causas virales y las enfermedades tropicales. La causa parasitaria es menos frecuente, sin embargo, es una entidad importante especialmente en países en vías de desarrollo[11]. La ascariasis es la causa parasitaria más frecuentemente relacionada con los cuadros de pancreatitis, especialmente en niños, en quienes puede presentarse en aproximadamente el 23% de casos[11].

La infección por *Ascaris lumbricoides* se da inicialmente por la ingesta del huevo infeccioso de la larva, el cual migra hacia las asas intestinales y penetra la mucosa colónica, y finalmente se aloja por medio de diseminación hematógena en el hígado y en tejido pulmonar, con penetración hacia el tejido bronquial y la orofaringe, donde se logra deglutir nuevamente y continúa su ciclo de maduración a nivel del lumen intestinal. Aproximadamente al décimo día de la primoinfección, la larva madura en el intestino delgado, donde

puede residir e incrementar su tamaño hasta por 12 meses. La clínica, por tanto, puede ser enmascarada con cuadros incluso asintomáticos e infecciones de autorresolución; no obstante, se pueden presentar casos tan severos como los cuadros de obstrucción intestinal graves con requerimiento de manejo quirúrgico y tasas altas de morbimortalidad[12]. En los casos de ascariasis pancreatobiliar, la mayor parte se presenta como cólico biliar o colangitis aguda, y de manera menos frecuente puede presentarse por pancreatitis (6%) o en forma de abscesos hepáticos[13].

Normalmente, los casos de pancreatitis hepatobiliar pasan desapercibidos o son poco sospechados, especialmente en los adultos de áreas urbanas[14], como fue el caso de nuestro paciente. La sospecha inicial se dio por los hallazgos incidentales a nivel de la primera tomografía cuyo propósito inicialmente era evaluar el compromiso del parénquima pancreático y, con ello, buscar otras etiologías como variantes anatómicas o tumores, según se ha descrito en los algoritmos diagnósticos al descartar las causas más comunes de esta entidad[1, 4, 8]. Con esa primera aproximación, se le realizó al paciente una endoscopia de vías digestivas altas no solo para su confirmación diagnóstica, sino también para un posible manejo terapéutico. Dado que se pudo extirpar el helminto en su totalidad, sin evidencia de restos o compromiso distal, no fue necesaria la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para su extracción total, como se ha descrito en los casos relacionados con esta etiología[13].

Además de su manejo, cuya base era el retiro del parásito del tracto gastrointestinal, el paciente requirió vigilancia intrahospitalaria debido a un deterioro clínico posterior. Por lo anterior, como se recomienda en diferentes guías de manejo[3, 6, 9], se realizó un control imagenológico con evidencia de progresión del compromiso necroinflamatorio asociado a pancreatitis necrosante con colecciones; sin embargo, no existían signos imagenológicos (gas) o clínicos de compromiso infeccioso. Teniendo en cuenta que en el momento se encontraba con manejo antibiótico instaurado de manera empírica debido al alto riesgo de lesión endoluminal intestinal y traslocación bacteriana por el helminto, se consideró no realizar ajustes a la terapia y continuar con la vigilancia. El paciente no presentó disfunción orgánica ni deterioro infeccioso; posteriormente, se inició el aporte enteral con adecuada tolerancia, y, finalmente, se indicó su egreso con control imagenológico por gastroenterología.

Este caso es interesante por diferentes razones. Lo primero, como se mencionó previamente, porque fue una presentación inusual debido al síntoma índice de dolor torácico, incluso habiéndose descartado por edad y sexo las causas potencialmente fatales como el síndrome coronario agudo. El hallazgo a nivel de papila duodenal de un "cuerpo extraño" en la escanografía inicial, buscando etiologías diferentes de la pancreatitis y habiéndose descartado las más frecuentes, permitió su adecuado diagnóstico y, finalmente, su manejo terapéutico endoscópico. Llama la atención, además, la presencia de ascariasis en un adulto residente en el área urbana de Bogotá, que si bien al ubicarse en un país tropical ocurre con mayor frecuencia que en otros países, es particular encontrarlo en un contexto social y epidemiológico como el de nuestro paciente[14, 15].

CONCLUSIÓN

La pancreatitis aguda es una condición frecuente a nivel mundial. Su presentación usualmente es clásica, sin embargo, pueden aparecer síntomas inusuales como el dolor torácico como manifestación inicial. Deben descartarse las etiologías más frecuentes, pero no se deben olvidar las causas infecciosas como factores causales. No es frecuente encontrar un compromiso parasitario en general, especialmente en adultos de áreas urbanas; no obstante, este no se debe descartar como diagnóstico diferencial. El tratamiento de la pancreatitis por áscaris, además del manejo inicial en urgencias conformado por una adecuada hidratación, restricción de la vía oral y manejo analgésico, debe completarse por vía endoscópica con la extracción del helminto. Es fundamental realizar un seguimiento clínico estricto de los pacientes con pancreatitis y la vigilancia de posibles complicaciones, independientemente de su causa.

REFERENCIAS

1. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet. 2015;386(9988):85-96. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60649-8
2. Nieto J, Rodríguez S. Manejo de la pancreatitis aguda: guía de práctica clínica basada en la mejor información disponible. Rev colomb cir. 2010;25(2):76-96. https://doi.org/10.30944/20117582.457
3. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. World J Emerg Surg. 2019;14(1):1-20. https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0
4. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(8):479-96. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2

5. Upchurch E. Local complications of acute pancreatitis. Br J Hosp Med. 2014;75(12):698-702. https://doi.org/10.12968/hmed.2014.75.12.698
6. Van DIjk SM, Hallensleben NDL, Van Santvoort HC, Fockens P, Van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: Recent advances through randomised trials. Gut. 2017;66(11):2024-32. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313595
7. Kambhampati S, Park W, Habtezion A. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. World J Gastroenterol. 2014;20(45):16868-80. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.16868
8. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. Curr Opin Gastroenterol. 2018;34(5):330-5. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000456
9. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2013;108(9):1400-15. https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218
10. Waller A, Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. J Emerg Med. 2018;55(6):769-79. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.08.009
11. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. Gastroenterol Res. 2017;10(3):153-8. https://doi.org/10.14740/gr858w
12. Dold C, Holland C V. Ascaris and ascariasis. Microbes Infect. 2011;13(7):632-7. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.09.012
13. Klimovskij M, Dulskas A, Kraulyte Z, Mikalauskas S. Ascariasis of the pancreatic duct. BMJ Case Rep. 2015;2015:2014-6. https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207936
14. Phisalprapa P, Prachayakul V. Ascariasis as an unexpected cause of acute pancreatitis with cholangitis: A rare case report from urban area. JOP. 2013;14(1):88-91. https://doi.org/10.6092/1590-8577/1257
15. Zaman BS, Nasir M, Kaleem A. Is Ascaris Induced Pancreatitis being under-diagnosed?- A case report. Pakistan J Med Heal Sci. 2018;12(1):423-5.

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.834

Reporte de caso

Lesión de la mucosa intestinal asociada a cristales: serie de casos y revisión de la literatura

Intestinal mucosal lesion associated with crystals: Case series and literature review

Anwar Medellín-Abueta,[1] Rocío del Pilar López-Panqueva,[2] Paula Pinto-Rodriguez,[3] Federico Ramos-Márquez,[4*] Luis Felipe Cabrera,[5] Rafael García-Duperly,[6] Diego Fernando Salcedo.[7]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Medellín-Abueta A, López-Panqueva RP, Pinto-Rodriguez P, Ramos-Márquez F, Cabrera LF, García-Duperly R, Salcedo DF. Lesión de la mucosa intestinal asociada a cristales: serie de casos y revisión de la literatura. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):483-488. https://doi.org/10.22516/25007440.834

[1] Cirujano general y coloproctólogo, jefe del Departamento de Cirugía de Colon y Recto, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
[2] Patóloga clínica, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
[3] Médico interno, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.
[4] Médico interno, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.
[5] Cirujano general y *fellow* de cirugía vascular, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.
[6] Cirujano de colon y recto, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.
[7] Cirujano general, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** Federico Ramos-Márquez.
f.ramos@uniandes.edu.co

Fecha recibido: 27/09/2021
Fecha aceptado: 16/05/2022

Resumen

La lesión de la mucosa asociada a cristales es un cuadro clínico importante en un subconjunto de pacientes urémicos a los que se les administran resinas de intercambio catiónico como el sulfonato de poliestireno sódico (Kayexalate) y sevelamer para el tratamiento de la hiperpotasemia y la hiperfosfatemia, respectivamente. La necrosis colónica en estos pacientes es rara, pero puede estar asociada a una lesión gastrointestinal mortal, con una tasa de mortalidad del 33%. Los secuestrantes de ácidos biliares son otro tipo de resina que teóricamente son biológicamente inertes. Se presentan dos casos de colitis asociada a cristales. El primer paciente tenía antecedentes de múltiples intervenciones quirúrgicas y patologías del tracto gastrointestinal, y estaba en manejo con colestiramina. Se realizó una sigmoidectomía en la que se encontraron varios focos de cristales. El segundo paciente tenía antecedente de enfermedad renal crónica que requirió el uso de Kayexalate y se presentó al servicio de urgencias con una hemorragia grave del tracto gastrointestinal inferior. Se realizó una colectomía parcial en la que se detectaron cambios morfológicos relacionados con el depósito de cristales. Las resinas pueden producir un amplio espectro de lesiones mortales de la mucosa, por lo que el diagnóstico precoz es fundamental para disminuir la mortalidad y mejorar el pronóstico. Sin embargo, es incierto si el consumo de colestiramina y Kayexalate, así como el depósito de sus cristales en el tracto gastrointestinal son el factor causal de la lesión de las mucosas. Por tanto, la presencia de resinas debería ayudar a establecer el diagnóstico correcto y el tratamiento médico oportuno para evitar resultados nocivos.

Palabras clave

Secuestradores de ácidos biliares, Kayexalate, cristal, necrosis, tracto gastrointestinal.

Abstract

Crystal-associated mucosal injury is a crucial clinical picture in a subset of uremic patients who are given cation exchange resins such as sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) and sevelamer to treat hyperkalemia and hyperphosphatemia, respectively. Colonic necrosis in these patients is rare but may be associated with fatal gastrointestinal injury, with a mortality rate of 33%. Bile acid sequestrants are another type of resin that is theoretically biologically inert. Two cases of colitis associated with crystals are presented. The first patient had a history of multiple surgeries and pathologies of the gastrointestinal tract and was treated with cholestyramine. A sigmoidectomy was performed in which several crystal foci were found. The second patient had a history of chronic kidney disease requiring Kayexalate and attended the emergency department with severe lower GI bleeding. A partial colectomy was performed in which morphological changes related to the deposit of crystals were detected. Resins can cause a broad spectrum of malignant mucosal lesions, so early diagnosis is essential to reduce mortality and improve prognosis. However, it is uncertain whether the consumption of cholestyramine and kayexalate, as well as the deposition of their crystals in the GI tract, are the causative factor of mucosal damage. Therefore, resins should help establish the correct diagnosis and prompt medical treatment to avoid harmful results.

Keywords

Bile acid sequestrants, Kayexalate, crystal, necrosis, gastrointestinal tract

CC BY NC ND

INTRODUCCIÓN

La lesión mucosa asociada a cristales es una entidad clínica importante que ha ido aumentando gradualmente. Específicamente, se ha asociado al uso de medicamentos para la enfermedad renal crónica (ERC). En estos pacientes, los medicamentos no absorbibles que facilitan el intercambio iónico son parte de las opciones de tratamiento para los desequilibrios electrolíticos como la hiperpotasemia y la hiperfosfatemia. Hay tres tipos de resinas descritas en la literatura: secuestrantes de ácidos biliares, Kayexalate y sevelamer. El Kayexalate, un agente aglutinante de potasio, y el sevelamer, un medicamento reductor de fosfato, son conocidos por causar anomalías significativas en la mucosa. Sin embargo, la literatura se limita a presentar reportes de casos; por lo tanto, la información acerca del mecanismo fisiopatológico de la lesión de la mucosa es escasa.

Los efectos patológicos de los agentes reductores de fosfato en el tracto gastrointestinal fueron descritos por primera vez en 2013 por Swanson y colaboradores en una serie de casos de 15 pacientes con lesión mucosa secundaria a sevelamer. Los hallazgos incluyeron ulceración, lesión isquémica, necrosis e inflamación[1]. Desde entonces, se han reportado pocos casos de síntomas asociados con la administración de estas resinas. De manera similar al sevelamer, la lesión mucosa relacionada con el Kayexalate es rara, pero puede estar asociada con una lesión gastrointestinal fatal; una revisión sistemática informó una tasa de mortalidad del 33%[2].

Los agentes secuestrantes de ácidos biliares son otro tipo de polímero de resina que se dirige a ciertos componentes de la bilis. Estos medicamentos se prescriben principalmente para tratar la diarrea y la hipercolesterolemia y se han utilizado de forma segura durante varios años[3]. La colestiramina, un agente secuestrante de ácidos biliares, previene la reabsorción del colesterol que se encuentra en la bilis; por lo tanto, se prescribe para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la aterosclerosis en pacientes con ERC. Este agente se ha asociado con efectos adversos mínimos localizados en el tracto gastrointestinal sin repercusiones sistémicas. En consecuencia, los principales efectos nocivos descritos en la literatura consisten en esofagitis, gastritis, gastropatía reactiva, erosión y úlceras[3]. Aunque la colestiramina se considera biológicamente inerte y se ha utilizado de forma segura durante varios años, presentamos una serie de casos con descripción histológica de dos pacientes con lesión de la mucosa asociada con el consumo de colestiramina y Kayexalate, quienes requirieron tratamiento quirúrgico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se recolectaron dos especímenes con cristales con histología similar a partir de biopsias de dos pacientes que llegaron a nuestro centro académico durante un período de 6 meses. Ambas muestras se fijaron con formalina y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Para cada uno de los dos casos, se evaluó la presencia y distribución de los cristales, la lesión mucosa y otras afecciones que podrían haber contribuido con la presentación clínica del paciente.

RESULTADOS

Presentación clínica

Caso # 1

Paciente femenina de 86 años llevada a sigmoidectomía electiva por una fístula colovaginal y colovesical. La paciente tuvo una colectomía derecha previa en 2015 secundaria a un tumor de colon maligno. Tiene antecedente de hipertensión, gastritis, diverticulosis e hipercolesterolemia, que estaba siendo tratada con colestiramina.

Caso # 2

Paciente masculino de 83 años que se presentó al servicio de urgencias por hematoquecia, astenia, adinamia y disnea de esfuerzo. A su llegada a nuestra institución, se encontraba hemodinámicamente inestable. Tiene antecedente de ERC con requerimiento de diálisis peritoneal. Los análisis de laboratorio revelaron anemia grave (6,3 g/dL), creatinina de 8,4 mg/dL y potasio sérico de 6,4 mEq/L, por lo que se administró Kayexalate. Se realizó una endoscopia de vías digestivas, la cual fue negativa para hemorragia de vías digestivas altas. Sin embargo, la colonoscopia mostró abundancia de coágulos en todas las superficies colónicas y múltiples divertículos confinados al colon ascendente.

El paciente ingresó para la realización de una embolización radiológica seguida del ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y requirió la activación del protocolo de hemorragia masiva. Finalmente, fue llevado al quirófano, donde se le realizó una laparotomía exploratoria y una colectomía subtotal con ayuda de una colonoscopia intraoperatoria.

Características patológicas

Caso # 1

Se estudiaron dos especímenes de colon en los que se encontraron varios divertículos. Los divertículos tenían una base ancha (que medía entre 0,5 cm y 0,3 cm) rodeada de fibrosis y congestión vascular. Adicionalmente, del tejido adiposo pericólico se aislaron 5 lesiones nodulares; una de ellas con dimensiones de 0,6 cm x 0,5cm y la otra de 0,3 cm x 0,2 cm. Como se observa en la **Figura 1,** se realizó el diagnóstico de diverticulosis asociada a varios focos cristalinos intramurales y de la mucosa, muy proba-

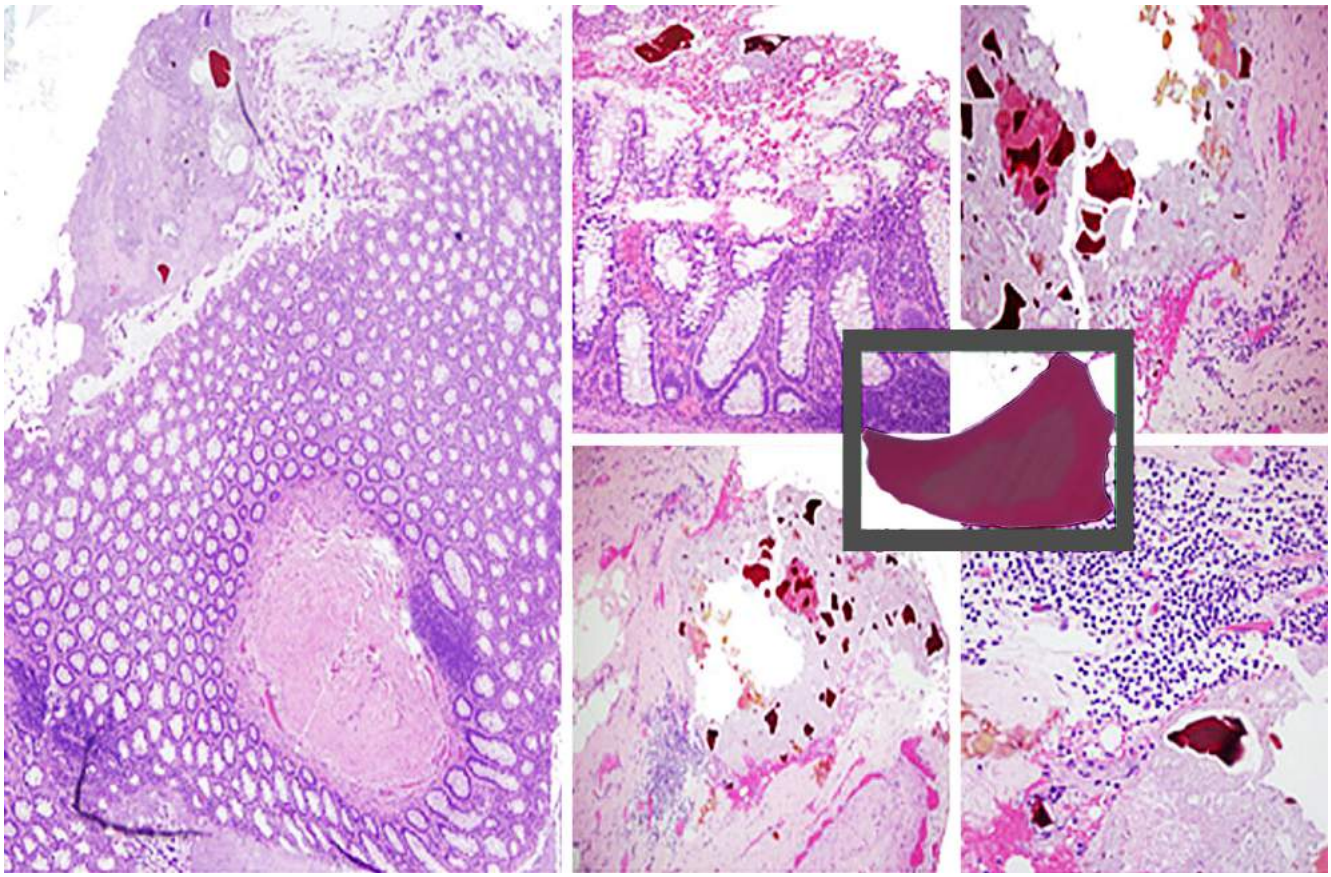


Figura 1. Colon sigmoide con enfermedad diverticular complicada y áreas de diverticulitis. Abscesos intramurales y múltiples cristales de color magenta, con bordes en ángulo y estrías de color salmón en el interior. Además, los cristales se encuentran principalmente en la superficie de la mucosa, en estrecha relación con los divertículos. Fuente: archivo doctora Rocío del Pilar López-Panqueva.

blemente secundario al consumo de colestiramina. No fue posible establecer una relación causal entre la presencia de cristales y la inflamación aguda severa y la perforación de los divertículos.

Caso # 2

Las piezas quirúrgicas fueron analizadas en el servicio de patología. La **Figura 2** muestra una imagen macroscópica de un segmento colónico con múltiples lesiones hemorrágicas elevadas y un examen microscópico que muestra cristales, ulceración y necrosis isquémica.

DISCUSIÓN

Teóricamente, el aumento del número de endoscopias realizadas, junto con el aumento de la polifarmacia en el contexto de una población que envejece, aumenta la probabilidad de observar efectos secundarios no deseados de dichos medicamentos. Sin embargo, la lesión de la mucosa gastrointestinal inducida por medicamentos no se reconoce lo suficiente y es muy poco común que los patólogos informen sobre la presencia de resinas en las muestras de patología. Una encuesta realizada en 2016 por la Sociedad de Patología Gastrointestinal Rodger C. Haggitt informó que el 75% de los 99 patólogos con una subespecialidad gastrointestinal nunca habían visto cristales de resina documentados en la patología[4].

Fisiopatología

Luego de una revisión extensa de la literatura sobre las lesiones en la mucosa derivadas del uso de resinas de intercambio iónico, no se encontró un reporte de una relación causal, pero sí descripciones del potencial del Kayexalate de causar inflamación colónica transmural por el intercambio electrolítico tan rápido en el contexto de pacientes urémicos que son vulnerables por inestabilidad de la vasculatura gastrointestinal[5]. Los factores que pueden predis-

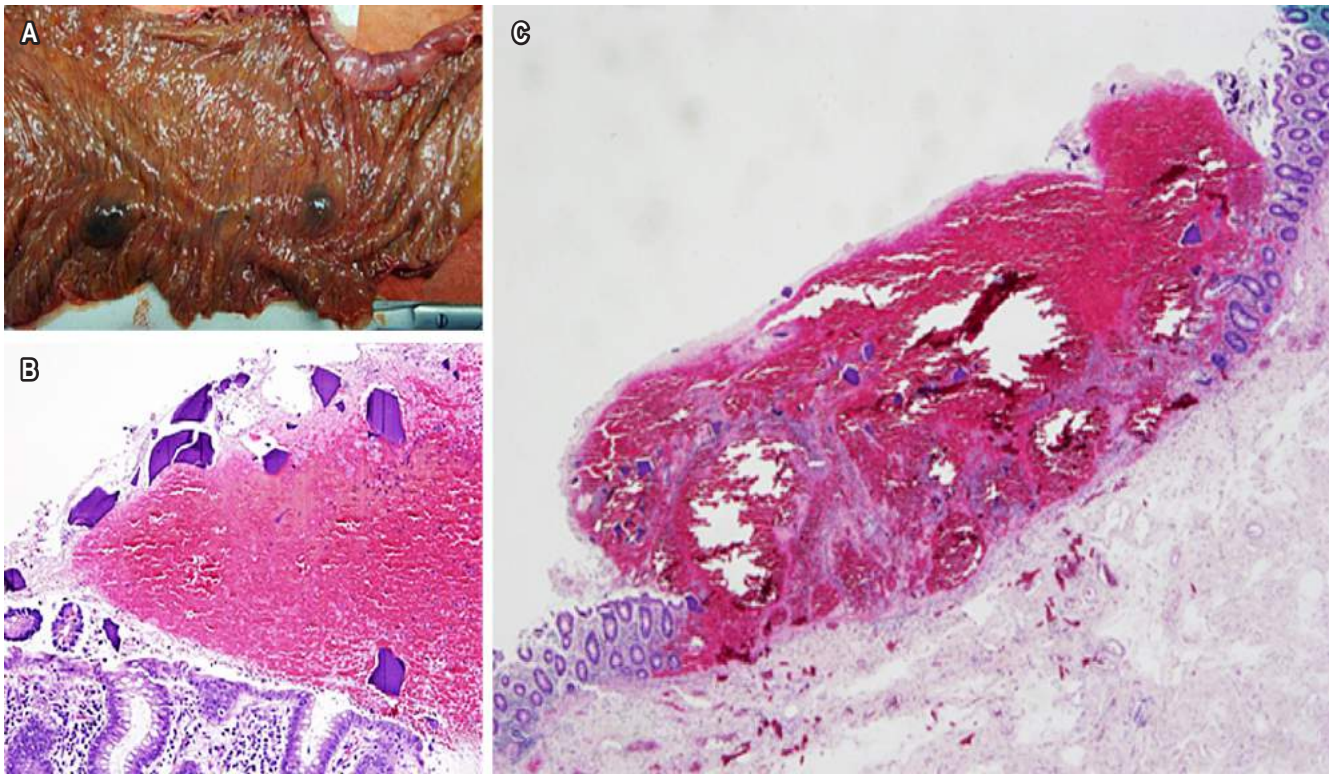


Figura 2. A. Segmento intestinal con presencia de numerosas lesiones de aspecto hemorrágico, levantadas. **B.** Hematoxilina y eosina 20x para observar la morfología de los cristales. **C.** Hematoxilina y eosina 4x, zona de ulceración con hemorragia mucosa y necrosis isquémica, presencia de cristales de color magenta en la superficie dentro del material hemorrágico. Fuente: archivo doctora Rocío del Pilar López-Panqueva.

poner a lesiones, aparte de la uremia, son la disminución de la motilidad gastrointestinal, los medicamentos inmunosupresores, los cambios hemodinámicos asociados con hemodiálisis y los procedimientos quirúrgicos[6].

Se ha descrito que el uso de colestiramina disminuye el riesgo de lesiones en la mucosa asociadas a secuestrantes de ácidos biliares ya que reduce los efectos citotóxicos del desoxicólico, lo que previene el estrés en el retículo endoplásmico y finalmente resulta en la disrupción de la barrera de mucosa[7]. Si bien esto es cierto, estudios preliminares en modelos animales han demostrado que el tratamiento con colestiramina tiene un efecto insignificante en la prevención de lesiones en la mucosa. Esta inefectividad se le atribuye al pKa de las sales biliares, lo que las convierte en su forma no ionizada al pH del tracto gastrointestinal; esto impide el secuestro de ácidos biliares inducido por la colestiramina[8]. Sin embargo, no se ha descrito una relación patológica con la colestiramina y el mecanismo exacto se desconoce; por esto, solo se puede realizar una asociación.

Diagnóstico

Los secuestradores del ácido biliar se ven clásicamente a lo largo del tracto gastrointestinal como cristales de forma rectangular y color naranja brillante en la tinción de hematoxilina y eosina; no obstante, como se puede ver en la **Figura 1**, dependiendo de la unión de sustrato variable y el pH puede existir una variabilidad en cuanto a forma, color y localización. En la tinción de hematoxilina y eosina, los secuestradores del ácido biliar son cristales poligonales eosinofílicos, pero pueden ser amarillo pálido en una tinción especial de bacilos acidorresistentes. Clásicamente han sido descritos como cristales rectangulares, pero recientemente han aumentado los reportes sobre estructuras circulares[9]. Es más, se han encontrado cristales en otros lugares fuera del tracto gastrointestinal como en las deposiciones cutáneas, la vesícula biliar en pacientes con *stent* biliares y en resecciones quirúrgicas de páncreas necróticos[4].

Más aún, la morfología del Kayexalate es altamente específica ya que muestra cristales basofílicos no polarizados de

forma romboide con patrón de mosaico; su único diagnóstico diferencial consistente en cristales por colestiramina, los cuales también son basofílicos y angulados, pero con mayor opacidad y sin patrón de mosaico[5]. En conjunto, el mejor método para identificar estos cristales es por medio de una tinción especial de bacilos acidorresistentes en donde los cristales de sevelamer se ven de color magenta y, como se presenta en nuestro caso, los cristales de Kayexalate de color negro y los de los secuestrantes de ácidos biliares como amarillo pálido[3]. El gran espectro de presentación de cristales tiende a ser focal y la morfología de las resinas se debe encontrar en los alrededores; por este motivo, la lámina se debe examinar con detenimiento en su totalidad. Aunque hay varias características particulares para cada resina, la mayoría del tiempo son histológicamente indistinguibles entre ellas, y la distinción precisa es importante ya que Kayexalate y sevelamer tienen una asociación más fuerte con las lesiones de la mucosa que los cristales de colestiramina[3].

Tratamiento

El reconocimiento y los reportes descriptivos de resinas de primera línea, particularmente de Kayexalate y sevelamer, en asociación con lesiones de la mucosa del tracto gastrointestinal, deberían ser tratados como una emergencia clínica para tener una adecuada monitorización y prevención de desenlaces perjudiciales para el paciente. No obstante, es importante recordar que los efectos de la medicación están documentados de manera similar a otros diagnósticos endoscópicos y radiológicos en el esófago, estómago, intestino delgado y colon, como pseudotumor del colon[6]. Aun así, se debe considerar un umbral bajo de sospecha ya que es importante alertar al médico tratante sobre las posibles consecuencias dañinas del Kayexalate y el sevelamer cuando se observan lesiones en la mucosa. Abraham y colaboradores encontraron que cerca del 30% de los pacientes con lesiones en íleon o colon tenían necrosis extensa que necesitaba resección[10]. Por lo tanto, el reconocimiento de los cristales de resinas en cortes histológicos como un marcador de lesión de la mucosa por secuestrantes de ácidos biliares puede ayudar a establecer el diagnóstico correcto de forma temprana para las lesiones clínicas o endoscópicamente engañosas.

Prevención

Si bien un buen número de casos en relación con las lesiones de la mucosa asociadas con secuestrantes de ácidos biliares han sido reportados, no hay mención de prevención o tratamiento aparte de la resección quirúrgica[1,2,8-11]. Inclusive, un reporte de casos describe cómo aparecieron úlceras y sangrado gastrointestinal luego de la primera dosis de Kayexalate[12]. Ya que el mecanismo detrás de las lesiones por cristales no se entiende bien, no hay un escenario específico en el cual deben ser utilizadas con cautela y tampoco hay recomendaciones disponibles. Ahora bien, con base en un estudio retrospectivo observacional realizado por Panagiotis y colaboradores, se sugiere que los secuestrantes de ácidos biliares en dosis bajas pueden tolerarse de forma adecuada y son capaces de normalizar efectivamente las anormalidades electrolíticas[13].

CONCLUSIÓN

Debido a que se ha reconocido que resinas como sevelamer y Kayexalate pueden producir un amplio espectro de lesiones mucosas fatales, el diagnóstico precoz es fundamental para disminuir la mortalidad y mejorar el pronóstico. Esto último permite indicar una *asociación* factible entre los cristales en la mucosa intestinal colónica y la inflamación crítica. Si bien, no se puede establecer con certeza si el consumo de colestiramina o Kayexalate y el depósito de sus cristales en el tracto gastrointestinal es el factor causal de la lesión de la mucosa; tampoco se puede excluir su capacidad para causar lesiones de la mucosa en entornos específicos y la presencia de resinas debe incitar al patólogo a buscar un diagnóstico relacionado para prevenir desenlaces perjudiciales.

Conflictos de interés y financiación

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés ni de financiación.

REFERENCIAS

1. Swanson BJ, Limketkai BN, Liu TC, Montgomery E, Nazari K, Park JY, et al. Sevelamer crystals in the gastrointestinal tract (GIT): A new entity associated with mucosal injury. Am J Surg Pathol. 2013;37(11):1686-93. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182999d8d
2. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: A systematic review. Am J Med. 2013;126(3):264.e9-264.e24. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.08.016

3. Arnold MA, Swanson BJ, Crowder CD, Frankel WL, Lam-Himlin D, Singhi AD, et al. Colesevelam and colestipol: Novel medication resins in the gastrointestinal tract. Am J Surg Pathol. 2014;38(11):1530-37. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000260
4. Gonzalez RS, Lagana SM, Szeto O, Arnold CA. Challenges in diagnosing medication resins in surgical pathology specimens: A crystal-clear review guide. Arch Pathol Lab Med. 2017;141(9):1276-82. https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0587-RA
5. Parfitt JR, Driman DK. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. Hum Pathol. 2007;38(4):527-36. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.01.014
6. Chatila AT, Bilal M, Merwat S. Kayexalate-Induced Colonic Pseudotumor. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(7):e73. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.032
7. Huang D, Xiong M, Xu X, Wu X, Xu J, Cai X, et al. Bile acids elevated by high-fat feeding induce endoplasmic reticulum stress in intestinal stem cells and contribute to mucosal barrier damage. Biochem Biophys Res Commun. 2020;529(2):289-95. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.226
8. Eastwood GL. Failure of cholestyramine to prevent bile salt injury to mouse gastric mucosa. Gastroenterology. 1975;68(6):1466-72. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(75)80133-8
9. Gonzalez RS, Schwartz DA, Shi C. Colestipol granules in the colon: Macroscopic and microscopic findings. Histopathology. 2015;67(1):141-42. https://doi.org/10.1111/his.12618
10. Abraham SC, Bhagavan BS, Lee LA, Rashid A, Wu TT. Upper Gastrointestinal Tract Injury in Patients Receiving Kayexalate (Sodium Polystyrene Sulfonate) in Sorbitol: Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Findings. Am J Surg Pathol. 2001;25(5): 637-44. https://doi.org/10.1097/00000478-200105000-00011
11. Okayama K, Hirata Y, Kumai D, Yamamoto Y, Kojima Y, Kanno T, et al. The Successful Treatment of Sodium Polystyrene Sulfonate-induces Enteritis Diagnosed by Small Bowel Endoscopy. Intern Med. 2018;57(11):1577-81. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0088-17
12. Kumar K, Patel H, Saad M, Baiomi A, Dev A. Kayexalate-Induced Esophageal Ulceration in a Patient with Decompensated Cirrhosis: A Review of the Literature. Case Rep Gastrointest Med. 2021;2021:8831814. https://doi.org/10.1155/2021/8831814
13. Georgianos PI, Liampas I, Kyriakou A, Vaios V, Raptis V, Savvidis N, et al. Evaluation of the tolerability and efficacy of sodium polystyrene sulfonate for long-term management of hyperkalaemia in patients with chronic kidney disease. Int Urol Nephrol. 2017;49(12):2217-21. https://doi.org/10.1007/s11255-017-1717-5

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.846

Reporte de caso

Síndrome de Budd-Chiari secundario asociado a hepatitis alcohólica grave: reporte de caso

Secondary Budd-Chiari syndrome associated with severe alcoholic hepatitis: A case report

Jorge José Díaz-Rodríguez,[1*] Juan José Quiroz-Leyva.[2]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Díaz-Rodríguez JJ, Quiroz-Leyva JJ. Síndrome de Budd-Chiari secundario asociado a hepatitis alcohólica grave: reporte de caso. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):489-494. https://doi.org/10.22516/25007440.846

[1] Médico cirujano. Residente, Servicio de Gastroenterología, Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú.
[2] Médico especialista en gastroenterología. Gastroenterólogo, Servicio de Gastroenterología, Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú.

***Correspondencia:** Jorge José Díaz-Rodríguez. gastrojorgediaz@gmail.com

Fecha recibido: 09/11/2021
Fecha aceptado: 08/04/2022

Resumen

La hepatitis alcohólica es la inflamación aguda del hígado secundaria al consumo de alcohol en cantidades hepatotóxicas, su fisiopatología está influida por diversos factores asociados. El diagnóstico tiene tres escenarios: la hepatitis alcohólica probable, posible y definitiva. La hepatitis alcohólica probable se basa en el cumplimiento de criterios diagnósticos clínicos y laboratoriales; la hepatitis alcohólica posible corresponde a casos de cumplimiento de estos criterios, pero con presencia de factores potencialmente confusores del diagnóstico, y la definitiva se sustenta sobre una base histopatológica. El síndrome de Budd-Chiari es una entidad poco frecuente, heterogénea y potencialmente letal, caracterizada por la presencia de trombos a nivel de las venas suprahepáticas, así como de la vena cava inferior. El diagnóstico definitivo está basado en pruebas de imagen. Por su parte, el síndrome de Budd-Chiari secundario es una entidad aún más infrecuente, poco estudiada, cuyo diagnóstico es difícil debido a su gran similitud al síndrome de Budd-Chiari primario, tanto clínica como en imágenes diagnósticas, por lo que se tiene que acudir a métodos diagnósticos de mayor complejidad e incluso invasivos. A continuación, se presenta un caso inusual de un paciente con consumo crónico de alcohol que presenta síndrome de Budd-Chiari secundario asociado a hepatitis alcohólica grave confirmada mediante biopsia hepática y sometido a múltiples estudios de imagen que descartaron la presencia de trombosis a nivel de las venas suprahepáticas.

Palabras clave

Hepatitis alcohólica, síndrome de Budd-Chiari, síndrome de Budd-Chiari secundario.

Abstract

Alcoholic hepatitis is an acute inflammation of the liver secondary to the consumption of alcohol in hepatotoxic amounts; various associated factors influence its pathophysiology. The diagnosis has three scenarios: probable, possible, and definite alcoholic hepatitis. Probable alcoholic hepatitis is based on compliance with clinical and laboratory diagnostic criteria; possible alcoholic hepatitis corresponds to cases that meet these criteria but with potentially confounding factors in the diagnosis, and the definite one is based on histopathology. Budd-Chiari syndrome is a rare, heterogeneous, potentially lethal entity characterized by thrombi in the suprahepatic veins and the inferior vena cava. The final diagnosis relies on imaging tests. Moreover, secondary Budd-Chiari syndrome is an even rarer entity, little studied, whose diagnosis is difficult due to its remarkable similarity to primary Budd-Chiari syndrome, both clinically and in diagnostic images, for which more complex and even invasive diagnostic methods must be used. Then, we describe an unusual case of a male patient with chronic alcohol consumption presenting with secondary Budd-Chiari syndrome associated with severe alcoholic hepatitis confirmed by liver biopsy and subjected to multiple imaging studies that ruled out thrombosis in the suprahepatic veins.

Keywords

Alcoholic hepatitis, Budd-Chiari syndrome, secondary Budd-Chiari syndrome.

CC BY NC ND

INTRODUCCIÓN

La hepatitis alcohólica es la inflamación aguda del hígado secundaria al consumo de alcohol en cantidades hepatotóxicas y cuya fisiopatología se ve influida por diversos factores de riesgo. En promedio, afecta a personas en la cuarta y quinta década de vida, principalmente varones; sin embargo, en años recientes, se ha descrito un aumento en la incidencia de hepatitis alcohólica en mujeres y en pacientes jóvenes de ambos sexos, con edades entre 15 a 44 años[1].

Esta patología está asociada al consumo superior a 50 gramos de etanol por día, en un lapso menor a cuatro semanas previas, en un paciente con consumo crónico de alcohol por un período mayor a seis meses. Puede afectar a pacientes sin patologías de fondo, pero también a pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, desde la esteatosis hasta la cirrosis hepática, y puede producir casos de falla hepática aguda y falla hepática aguda sobre crónica (*acute-on-chronic liver failure*, ACLF), ambas con pronósticos sombríos[1,2].

El diagnóstico de hepatitis alcohólica está definido por la presencia de criterios basados en una adecuada anamnesis, examen físico integral y exhaustivo, exámenes serológicos e imagenológicos compatibles. No obstante, el diagnóstico definitivo es histopatológico mediante biopsia hepática[3].

El síndrome de Budd-Chiari es una entidad rara, heterogénea y potencialmente letal, caracterizada por la presencia de trombosis a nivel de venas suprahepáticas (derecha, media y/o izquierda), que involucra el trayecto de estas, y la posibilidad de afectación de la vena cava inferior (VCI)[4]. El diagnóstico oportuno es imprescindible, para lo cual el Doppler venoso ecográfico es el examen diagnóstico de primera línea[5]; sin embargo, la angiografía por resonancia magnética ha demostrado mayor sensibilidad (93%) y un área bajo la curva de 90,8%, comparada con 88,4% y 86,6% de la angiografía por tomografía computarizada y del Doppler venoso ecográfico, respectivamente[6].

Existe una identidad similar, denominada *síndrome de Pseudo-Budd-Chiari*, que fue descrita por primera vez en 1977 y es poco conocida y estudiada. Hay una escasez de estudios científicos que lo aborden y su fisiopatología no es clara. El diagnóstico es difícil debido a su gran similitud con el síndrome de Budd-Chiari, tanto clínicamente como por estudios imagenológicos, por lo que se debe recurrir a métodos diagnósticos invasivos como la biopsia hepática[7].

Recientemente, el último consenso de Baveno VII considera el síndrome de Budd-Chiari como secundario cuando el mecanismo de acción de la obstrucción venosa suprahepática está asociado con una compresión extrínseca, por ejemplo, por tumoraciones benignas, malignas o ya sea otro tipo de entidades que involucren el parénquima hepático y se encuentren adyacentes al territorio de las venas suprahepáticas. Por otro lado, el síndrome de Budd-Chiari es considerado como primario en casos en los cuales su fisiopatología está asociada puramente a trombosis de venas suprahepáticas, como se le conoce originalmente[8].

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 51 años, conductor de transporte pesado, con sobrepeso y antecedente de consumo de alcohol por más de 20 años (> 60 g/día), quien tras un episodio de consumo excesivo de alcohol (> 360 g en 10 horas) estuvo enfermo durante 15 días y presenta: aparición de ictericia en las escleras y la piel con notable progresión, distensión abdominal asociada a dolor en el hipocondrio derecho y posterior aparición de edema en los miembros inferiores. En el examen se evidencia hepatoesplenomegalia dolorosa a la palpación, ascitis a gran volumen, edema de miembros inferiores (+++/+++), ictericia en la piel y las escleras (+++/+++). Neurológicamente, el paciente se encuentra lúcido y orientado en tiempo, espacio y persona.

Los exámenes tomados al paciente en el ingreso se muestran en la **Tabla 1**. El estudio de líquido ascítico resultó no patológico en relación con los procesos infecciosos. El gradiente de albúmina sérica y de líquido ascítico (GASA) tuvo un valor de 2,11. Los cultivos de líquido ascítico, orina, y hemocultivos I y II fueron negativos.

El paciente fue sometido a una endoscopía digestiva alta, la cual reveló la presencia de gastropatía hipertensiva portal leve y ausencia de várices esofágicas o gástricas; la colonoscopia evidenció únicamente la presencia de hemorroides internas congestivas de tamaño mediano, sin otras lesiones agregadas. La ecografía abdominal confirmó la hepatoesplenomegalia y determinó la presencia de líquido libre en abundancia en la cavidad abdominal. Se realizó una ecografía Doppler de la vena porta y las venas suprahepáticas, que evidenció la vena suprahepática izquierda de calibre de 8,4 mm y flujo visible, la vena suprahepática media filiforme de 4 mm con flujo visible y la vena suprahepática derecha de 9,4 mm con flujo ausente; esto sugiere la presencia probable de trombosis y tiene relación con un probable síndrome de Budd-Chiari.

Por lo anterior, se decidió realizar una angiografía venosa por resonancia magnética, la cual evidenció el adelgazamiento de la vena suprahepática derecha con un calibre irregularmente adelgazado de hasta 3 mm, compatible con una probable trombosis y ausencia del vacío de la señal proximal a la VCI, trayectos adelgazados y filiformes de la vena suprahepática izquierda y la porción proximal de la vena suprahepática media, lo que sugiere una probable trombosis parcial; la vena porta con calibre de 13 mm, sin signos de trombosis. El informe radiológico de la angiografía venosa por resonancia magnética encontró la vena porta con un trayecto conservado y un afinamiento de las venas

Tabla 1. Analítica laboratorial de ingreso

BT	12,59
BD	7,53
FA	595
GGTP	817
TGO	159
TGP	74
Proteínas totales y albúmina	PT: 5,93 Alb: 2,9; Globulinas: 2,9
Leucocitos	L: 19.200; S: 88%; Ab: 2%
Hemoglobina	8,9 g/dL
Plaquetas	406.000
INR-TP/TPT	1,4-16/46
Lámina periférica	- Serie blanca: neutrofilia, linfocitos reactivos 2% - Serie roja: normocítica normocrómica - Serie plaquetaria: algunas macroplaquetas
Coombs (D e I)	Negativos
Creatinina/Urea	0,68 mg/dL/15
PCR	65
PCT	0,4
AFP	8,3
Anti-HCV	No reactivo
HBs-Ac	No reactivo
HB-Ac core	No reactivo
HBsAg	No reactivo
Estudio de líquido ascítico	101 cel/mm^3; mononucleares: 88%; Alb: 0,79 g/dL; LDH: 55 U/L; proteínas: 1,5 g/dL

Ab: abastonados; AFP: alfafetoproteína; Alb: albúmina; Anti-HCV: anticuerpos contra el virus de la hepatitis C; BD: bilirrubina directa; BT: bilirrubina total; FA: fosfatasa alcalina; GGTP: gamma glutamil transpeptidasa; HBs-Ac: anticuerpo específico dirigido contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HB-Ac core: anticuerpo core total de virus de hepatitis B; HBs-Ag: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; INR-TP: tiempo de protrombina con índice internacional normalizado; L: leucocitos; PCR: proteína C-reactiva; PCT: procalcitonina; PT: proteínas totales; S: segmentados; TGO: aspartato-aminotransferasa; TGP: alanina-aminotransferasa; TPT: tiempo parcial de tromboplastina. Fuente: Servicio de Patología Clínica, Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

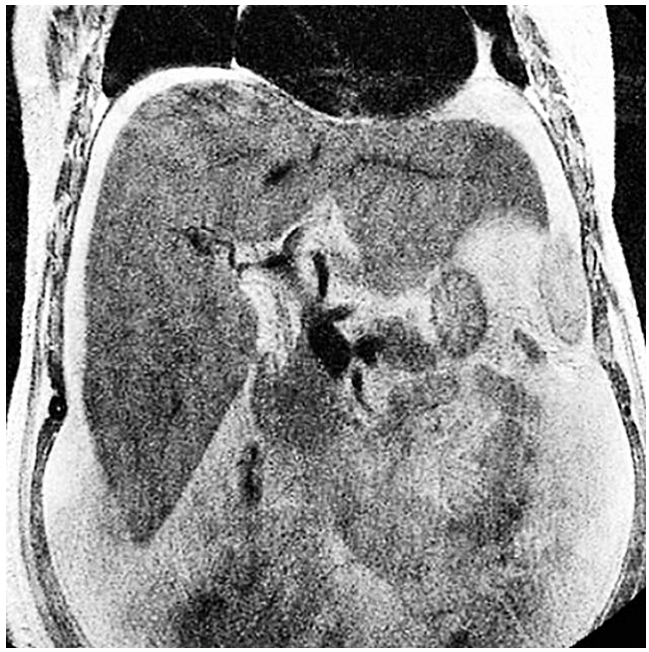


Figura 1. Afinamiento de las venas suprahepáticas (MRI). Fuente: Servicio de Radiología, Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Figura 2. Afinamiento de las venas suprahepáticas y vena porta de calibre conservado (MRI). Fuente: Servicio de Radiología, Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

suprahepáticas, lo que sugiere un probable síndrome de Budd-Chiari (**Figuras 1** y **2**).

Se realizó la biopsia hepática percutánea guiada por ecografía. La muestra estuvo constituida por 15 espacios porta; el informe histopatológico encontró un parénquima hepático caracterizado por edema de hepatocitos, presencia de cuerpos de Mallory-Denk, cuerpos acidófilos (apoptóticos), de localización predominantemente de la zona 3, aso-

ciados a inflamación mixta (inflamación portal moderada y hepatitis de interfase moderada), presencia de necrosis en parche de 2 a 4 focos/10x, esteatosis macrovesicular en un 60%, presencia de fibrosis difusa con formación de puentes porta-vena centrolobulillar, sin signos de colestasis ni signos congestivos en la microvasculatura sinusoidal; estos hallazgos son compatibles con el diagnóstico de esteatohepatitis alcohólica, no cirrótica, con fibrosis Ishak grado 3 (**Figuras 3-5**). Por esta razón, se confirmó la ausencia de criterios histopatológicos definitivos de síndrome de Budd-Chiari. Se calcularon los puntajes de *Maddrey's discriminant function* o índice de Maddrey (32,6 puntos), *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) (21 puntos) y *Glasgow Alcoholic Hepatitis Score* (GAHS) (8,7 puntos) y se definió el diagnóstico de hepatitis alcohólica severa.

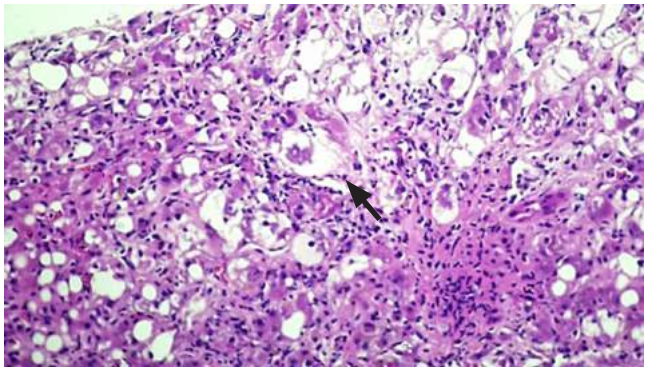


Figura 3. Esteatosis macrovesicular y edema de hepatocitos. Cuerpo de Mallory-Denk (flecha). Fuente: Servicio de Anatomopatología, Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

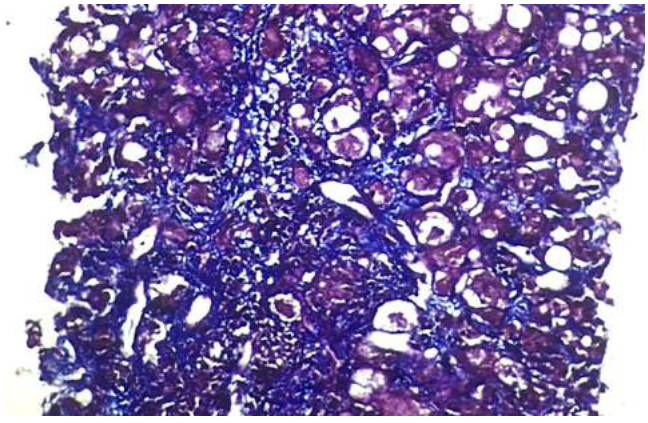


Figura 4. Tinción tricrómica de Masson: fibrosis en puentes. Fuente: Servicio de Anatomopatología, Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Se inició un tratamiento basado en corticoides: prednisona 40 mg/día por vía oral con un esquema planteado de 28 días y N-acetilcisteína 100 mg/kg/día por cinco días por vía endovenosa; no se administraron anticoagulantes. Como control de respuesta al tratamiento basado en corticoides se determinó el puntaje de Lille al séptimo día, el cual reveló un valor de 0,08 (menor a 0,45); por esta razón, se decidió continuar con el esquema planteado de 28 días a base de corticoides.

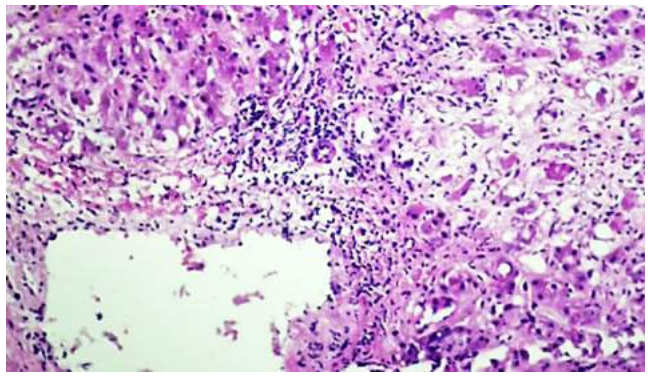


Figura 5. Infiltrado inflamatorio, esteatosis macrovesicular. Fuente: Servicio de Anatomopatología, Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Tras 28 días de culminado el esquema, la analítica de control evidenció una mejoría (**Tabla 2**) paralela a una buena evolución clínica. El paciente fue dado de alta a los 33 días de estancia hospitalaria en su estado basal de persona independiente (que realiza por sí mismo sus actividades cotidianas y de cuidado personal sin ayuda de otra persona), con un óptimo estado funcional.

Tabla 2. Analítica de control

BT	3
BD	1,6
FA	620
GGTP	430
TGO	109
TGP	56
Proteínas totales y albúmina	PT: 5,3; Alb: 3,1; Alb/Glob: 1,2
Leucocitos	12.500
Hemoglobina	9,8
Plaquetas	260.000
INR-TP/TPT	1,3-15/43
Creatinina	0,5
Urea	22

Fuente: Servicio de Patología Clínica, Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de hepatitis alcohólica tiene tres escenarios: la hepatitis alcohólica probable, posible y definitiva. La probable se basa en el cumplimiento de criterios diagnósticos como: aparición reciente o empeoramiento de la ictericia con o sin ascitis, así como con o sin encefalopatía, asociados al consumo de alcohol en dosis hepatotóxicas (mayores a 50 g/día) en un lapso menor a cuatro semanas previas por parte de una persona que consume alcohol de forma crónica por más de seis meses. Asimismo, hallazgos serológicos como: bilirrubina total mayor a 3 mg/dL, GOT y GPT mayores de 50 UI/L y menores de 400 UI/L, cociente AST/ALT mayor a 2, GGTP mayor a 100 U/L, albúmina sérica menor a 3g/dL, INR mayor a 1,5, leucocitosis mayor a 12.000 asociada a neutrofilia, grados variables de anemia o trombocitopenia en casos de cirrosis. Todo lo mencionado anteriormente sin la presencia de factores potencialmente confusores del diagnóstico presuntivo[1, 3].

La hepatitis alcohólica posible se identifica cuando se cumplen los criterios señalados, pero con la presencia de factores potencialmente confusores como en el presente caso: la posibilidad de síndrome de Budd-Chiari concomitante con hepatitis alcohólica.

Finalmente, la hepatitis alcohólica definitiva se identifica por la presencia de hallazgos histopatológicos hepáticos confirmatorios como: presencia de infiltración de células inflamatorias a nivel portal y periportal, con ciertos grados de fibrosis, esteatosis macro o microvesicular con balonización de hepatocitos, megamitocondrias y cuerpos de Mallory-Denk como hallazgos patognomónicos de hepatitis alcohólica.

La entidad conocida como *síndrome de Pseudo-Budd-Chiari* fue descrita por primera vez en 1977[7]. A diferencia del síndrome de Budd-Chiari, caracterizado por la presencia de trombosis de venas suprahepáticas, este síndrome presenta hallazgos clínicos e imagenológicos muy similares, pero en biopsias o autopsias no se logra demostrar la presencia de trombosis de las venas suprahepáticas, ni hallazgos histopatológicos hepáticos compatibles con el síndrome[7].

Janssen y colaboradores, en el estudio que realizaron en 2002, describieron tres casos de pacientes con enfermedad hepática alcohólica descompensada que contaban con ecografías de Doppler venoso con una disminución del flujo de las venas suprahepáticas, pero con angiografías directas sin trombos en su luz; finalmente, estos pacientes fueron sometidos a una biopsia hepática sin hallazgos histopatológicas congestivos debido a una probable asociación con un síndrome de Budd-Chiari relacionado con el diagnóstico inicialmente planteado[9].

Resultados similares fueron encontrados por Robles-Medranda y colaboradores, quienes en el estudio que realizaron en 2006, basado en el síndrome de Pseudo-Budd-Chiari asociado a esteatohepatitis alcohólica y cirrosis hepática, concluyeron que las imágenes en las que se encontraba una disminución del flujo a nivel de las venas suprahepáticas, probablemente relacionada con el síndrome de Budd-Chiari, eran producidas por una compresión extrínseca de su luz asociada al parénquima hepático aumentado de volumen como consecuencia de un patrón inflamatorio vasto debido a la esteatohepatitis alcohólica y no por la presencia de trombos intraluminales; por esta razón, no se consideró la anticoagulación dentro de la terapia prescrita[10].

De igual manera, Sheth y colaboradores, en el estudio que realizaron en 2014, reportaron un caso de esteatohepatitis alcohólica enmascarada por un probable síndrome de Budd-Chiari. Tras la biopsia hepática, concluyeron que la compresión mecánica que ejerce el mismo parénquima hepático sobre las venas suprahepáticas está asociada al vasto infiltrado inflamatorio a base neutrófilos y demás células inflamatorias, por lo que se destaca una potencial reversibilidad de este cuadro con tratamiento médico basado en la administración de corticoides, sin necesidad de anticoagulación[11].

Por último, hay que resaltar que recientemente en el consenso de Baveno VII, realizado en 2021 y publicado en 2022, se considera esta entidad como *síndrome de Budd-Chiari secundario* debido a que el mecanismo de acción de la obstrucción venosa está asociado a una compresión extrínseca, como se ha mencionado anteriormente, la cual puede darse, por ejemplo, por un tumor benigno o maligno. Sin embargo, podemos extrapolar esta denominación a casos en los cuales la compresión extrínseca se dé por causas compresivas como un parénquima hepático inflamado severamente, como puede ocurrir en casos de hepatitis alcohólica severa[8].

CONCLUSIÓN

En el caso presentado, la hepatitis alcohólica severa está asociada a características de imágenes sugestivas de síndrome de Budd-Chiari, lo que crea una confusión en el diagnóstico y posterior manejo del paciente. Llegar al diagnóstico de un síndrome de Budd-Chiari secundario requiere, en casos como el presente, acceder a métodos de mayor complejidad o invasivos tales como la biopsia hepática. Por esta razón, es necesaria mayor evidencia científica en miras de diferenciar oportunamente ambas entidades y esclarecer con base científica la mejor conducta diagnóstica y terapéutica en este tipo de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fuente de financiación

Propia de los autores.

REFERENCIAS

1. Singal A, Bataller R, Ahn J, Kamath P, Shah V. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. Am J Gastroenterol. 2018;113(2):175-94. https://doi.org/10.1038/ajg.2017.469
2. Arab J, Roblero J, Altamirano J, Bessone F, Chaves-Araujo R, Higuera-De la Tijera F, et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). Ann Hepatol. 2019;18(3):518-35. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.005
3. European Association for the Study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2018;69(1):154-81. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018
4. Shin N, Kim Y, Xu H, Shi H, Zhang Q, Colon-Pons J, et al. Redefining Budd-Chiari syndrome: A systematic review. World J Hepatol 2016;8(16):691-702. https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i16.691
5. European Association for the Study of the liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Vascular diseases of the liver. J Hepatol. 2016;64(1):179-202. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.040
6. Gupta P, Bansal V, Kumar-M P, Sinha SK, Samanta J, Mandavdhare H, et al. Diagnostic accuracy of Doppler ultrasound, CT and MRI in Budd Chiari syndrome: systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 2020;93(1109):20190847. https://doi.org/10.1259/bjr.20190847
7. Dhawan V, Sziklas J, Spencer R. Pseudo-Budd-Chiari Syndrome. Clin Nucl Med. 1978;3(1):30-1. https://doi.org/10.1097/00003072-197801000-00009
8. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959-74. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022
9. Janssen H, Tan A, Tilanus H, Metselaar H, Zondervan P, Schalm S. Pseudo-Budd-Chiari Syndrome: decompensated alcoholic liver disease mimicking hepatic venous outflow obstruction. Hepatogastroenterology. 2002;49(45):810-2.
10. Robles-Medranda C, Lukashok H, Biccas B, Pannain V, Fogaça H. Budd-Chiari like syndrome in decompensated alcoholic steatohepatitis and liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2006;12(40):6564-66. https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i40.6564
11. Sheth S, Shah A, Alkhateeb A, Patel R, Baddoura W, Dacosta T. Alcoholic Hepatitis Masquerading as Budd-Chiari Syndrome. Am J of Gastro. 2014;109:S168-S169. https://doi.org/10.14309/00000434-201410002-00576

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.837

Reservoritis secundaria a infección por citomegalovirus: reporte de caso y revisión de la literatura

Pouchitis secondary to cytomegalovirus infection: Case report and literature review

Mario Andrés Jaramillo-Santos,[1] Fabián Eduardo Puentes-Manosalva,[2] Ileana Rocío Bautista-Parada,[3*] Lázaro Antonio Arango-Molano.[4]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Jaramillo-Santos MA, Puentes-Manosalva FE, Bautista-Parada IR, Arango-Molano LA. Reservoritis secundaria a infección por citomegalovirus: reporte de caso y revisión de la literatura. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):495-501. https://doi.org/10.22516/25007440.837

[1] Especialista en medicina interna, gastroenterólogo. Docente de gastroenterología clínico-quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.
[2] Especialista en cirugía general, gastroenterólogo clínico-quirúrgico. Docente de gastroenterología clínico-quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.
[3] Especialista en cirugía general, residente de gastroenterología clínico-quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.
[4] Especialista en cirugía general, gastroenterólogo clínico-quirúrgico. Coordinador del programa de gastroenterología clínico-quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia. Presidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva (ACED) (2020-2022).

***Correspondencia:** Ileana Rocío Bautista-Parada. ibautista4@gmail.com

Fecha recibido: 08/10/2021
Fecha aceptado: 03/11/2021

Resumen
La proctocolectomía total con reservorio ileal es el procedimiento quirúrgico de elección para la colitis ulcerativa refractaria (CUR) al tratamiento médico y la reservoritis es la complicación más frecuente y puede afectar hasta al 50% de los pacientes en los primeros 5 años del procedimiento. Aunque la etiología no está bien establecida, su presentación podría estar relacionada con disbiosis como resultado de la estasis fecal en individuos genéticamente susceptibles y con una respuesta inmunitaria alterada. Los síntomas típicos de reservoritis como diarrea, dolor abdominal, tenesmo, urgencia, incontinencia fecal y, menos frecuentemente, sangrado rectal no son específicos y el diagnóstico debe confirmarse mediante una evaluación endoscópica e histológica. La infección por citomegalovirus es infrecuente como causa de reservoritis; sin embargo, debe considerarse en pacientes con reservoritis refractaria al manejo antibiótico inicial. Las pruebas diagnósticas incluyen pruebas serológicas como la medición de anticuerpos, antigenemia y proteína C-reactiva (PCR) en sangre. El tratamiento de elección es el ganciclovir, medicamento de administración endovenosa que puede inducir complicaciones graves como mielosupresión, neutropenia y trombocitopenia. Se recomienda el seguimiento endoscópico posterior al tratamiento para asegurar la cicatrización mucosa, especialmente cuando hay sospecha de enfermedad de Crohn o compromiso del asa aferente en la endoscopia inicial.

Palabras clave
Colitis ulcerativa, reservoritis, citomegalovirus, proctocolectomía, reservorio ileal.

Abstract
Total proctocolectomy with ileal pouch is the surgical procedure of choice for ulcerative colitis refractory to medical treatment, and pouchitis is the most frequent complication. It can affect up to 50% of patients in the first five years of the procedure. Although the etiology is not well established, its manifestation could be related to dysbiosis resulting from fecal stasis in genetically susceptible individuals with altered immune responses. Typical symptoms of pouchitis, such as diarrhea, abdominal pain, tenesmus, urgency, fecal incontinence, and, less commonly, rectal bleeding, are nonspecific, and the diagnosis must be confirmed by endoscopic and histologic examination. Cytomegalovirus infection is an infrequent cause of pouchitis; however, it should be considered in patients with pouchitis refractory to initial antibiotic management. Diagnostic tests include serological tests such as the measurement of antibodies, antigenemia, and C-reactive protein (CRP) in blood. The treatment of choice is ganciclovir, an intravenous drug that can induce severe complications such as myelosuppression, neutropenia, and thrombocytopenia. Post-treatment endoscopic follow-up is recommended to ensure mucosal healing, especially when there is suspicion of Crohn's disease or involvement of the afferent loop on initial endoscopy.

Keywords
Ulcerative colitis, pouchitis, cytomegalovirus, proctocolectomy, ileal pouch.

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

Se presume que entre el 6% y el 15% de los pacientes con colitis ulcerativa van a requerir manejo quirúrgico a pesar de los avances en la terapia farmacológica; esto se da principalmente en casos de enfermedad refractaria o desarrollo de carcinoma colorrectal durante el curso de la enfermedad[1]. La proctocolectomía total con reservorio ileal se considera la primera línea de tratamiento quirúrgico, y la reservoritis es la complicación más frecuente ya que afecta aproximadamente al 20% de los pacientes durante el primer año y a cerca del 50% en los primeros 5 años del procedimiento quirúrgico[2, 3]. Se han descrito diferentes técnicas para la realización del reservorio ileal y complicaciones asociadas que se pueden clasificar como tempranas (en los primeros treinta días del procedimiento) o tardías[4] (**Figura 1**, **Tabla 1**).

Tabla 1. Complicaciones asociadas a la realización del reservorio ileal

Tempranas
Hemorragia (línea de sutura, isquemia del reservorio, sangrado intraabdominal, sangrado intramural)
Sepsis (fuga anastomótica, hematoma infectado)
Trombosis portal
Tardías
Obstrucción intestinal
Disfunción del reservorio - Causas mecánicas (obstrucción, estenosis) - Reservoritis - Cufitis - Síndrome del reservorio irritable
Falla del reservorio
Displasia y/o malignidad
Infertilidad

Modificada de[4].

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 32 años, con diagnóstico de colitis ulcerativa refractaria (CUR) desde los 18 años, quien requirió una proctocolectomía total con reservorio ileal en J y una ileostomía de protección en 2010 y se le realizó la restitución del tránsito intestinal a los 6 meses. Desde el primer año del procedimiento quirúrgico, la paciente presenta entre 2 y 3 episodios de reservoritis, para lo cual recibió tratamiento antibiótico (ciprofloxacina/metronidazol) que resolvió por completo los síntomas. En mayo de 2020, la paciente consulta nuevamente por un aumento en la frecuencia de las deposiciones (> 10 en 24 horas), dolor y distensión abdominal, sangrado rectal e incontinencia fecal. Se considera como un nuevo episodio de reservoritis, por lo que se inicia el tratamiento con ciprofloxacina a dosis de

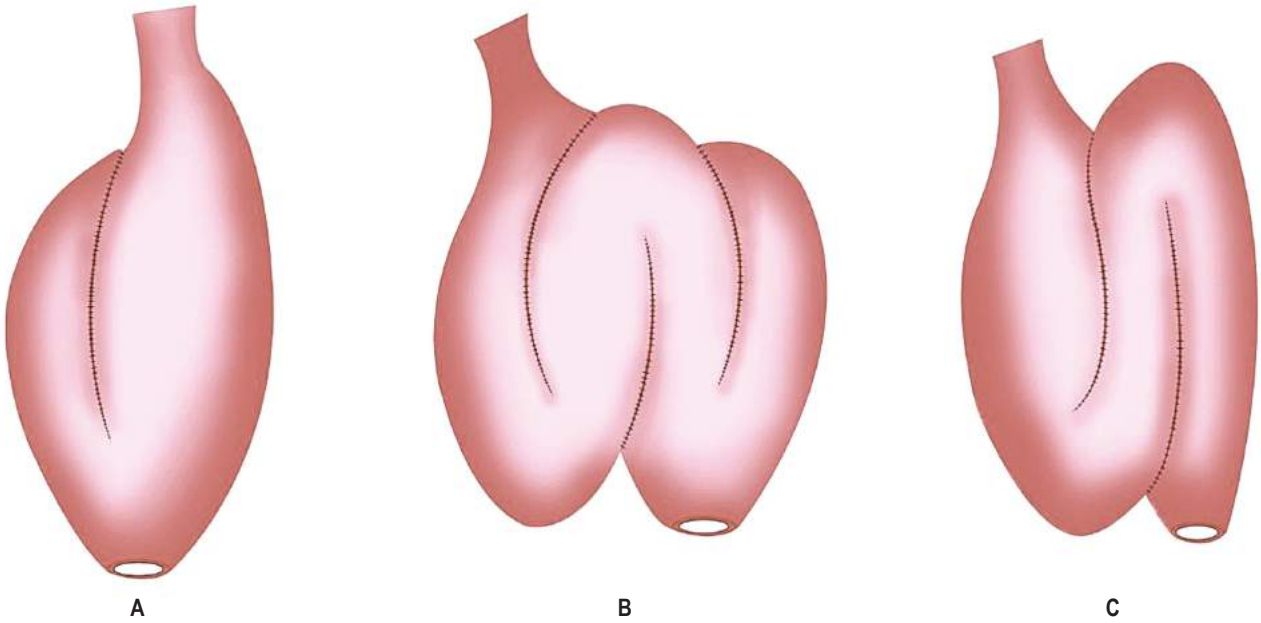


Figura 1. Tipos de reservorio ileal. **A.** Reservorio ileal en "J". **B.** Reservorio ileal en "W". **C.** Reservorio ileal en "S". Modificada de[4].

500 mg cada 12 horas y se solicita evaluación endoscópica, procedimiento que se realiza 2 meses después con evidencia de múltiples úlceras cubiertas por fibrina y algunas elevaciones pustulosas con formación de seudomembranas. Se toman biopsias (**Figura 2**).

El reporte histopatológico informa: epitelio con cambios marcados por cronicidad que incluyen distorsión de la arquitectura, infiltrado linfoplasmocitario, cambios metaplásicos intestinales y disminución de la mucina intraglandular con extensa actividad de polimorfonucleares neutrófilos, abscesos crípticos y cambios citopáticos virales compatibles con citomegalovirus (CMV) (**Figura 3**).

La paciente persiste sintomática, no responde al tratamiento antibiótico administrado inicialmente y presenta una exacerbación de los síntomas, por lo que se decide iniciar el tratamiento antiviral con ganciclovir más ciprofloxacina endovenosa. Se completan 21 días de tratamiento con una respuesta clínica favorable y sin documentarse reac-

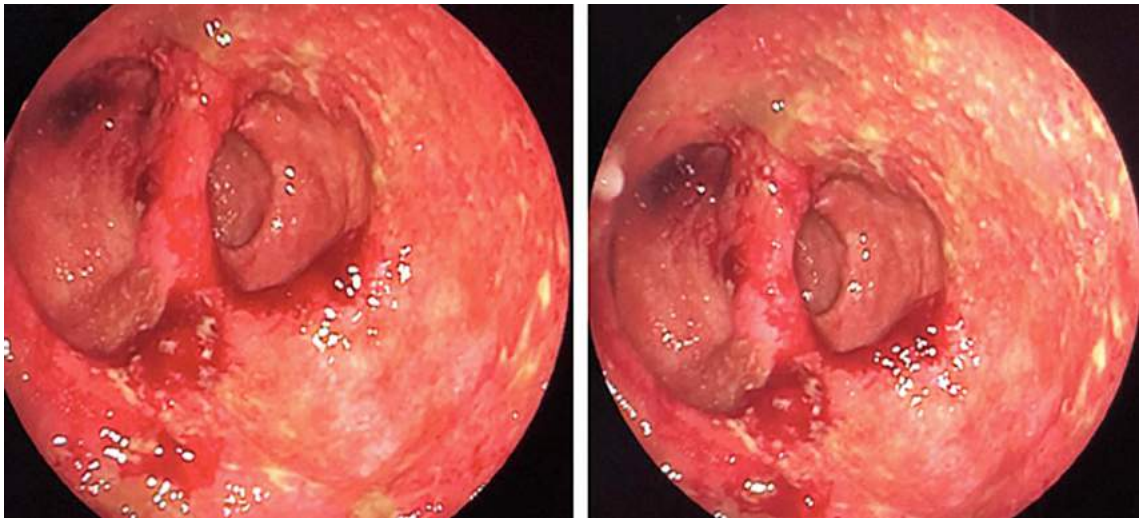


Figura 2. Hallazgos endoscópicos de reservoritis: edema, eritema, friabilidad de la mucosa, úlceras cubiertas por fibrina y elevaciones pustulosas. Fuente: archivo de los autores.

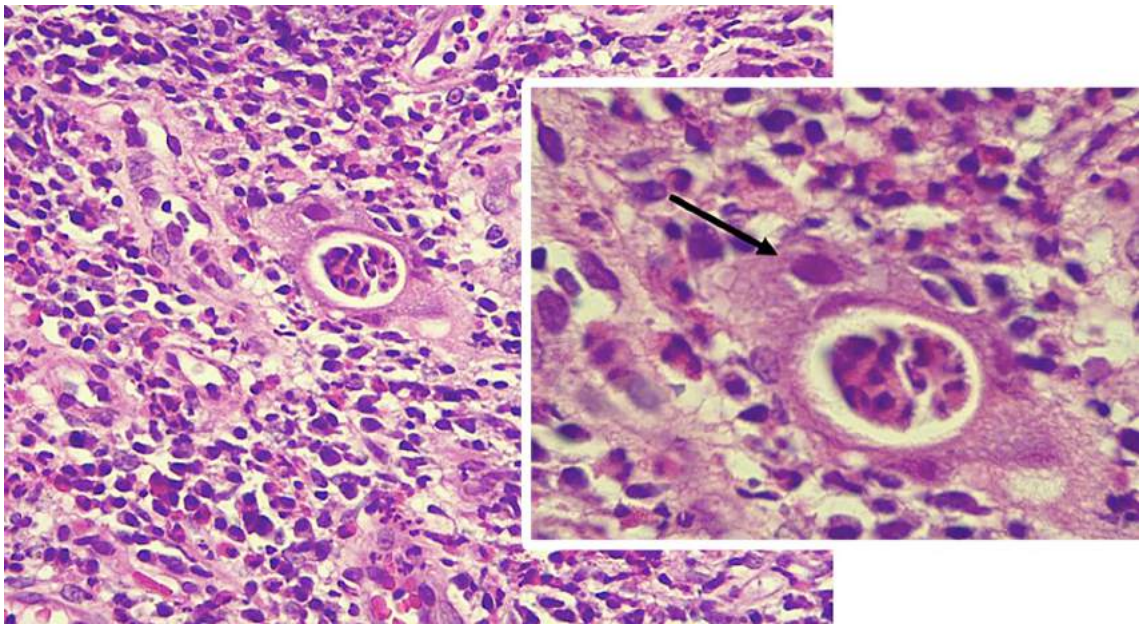


Figura 3. Hallazgos histológicos en reservoritis por citomegalovirus. Infiltrado inflamatorio mixto y célula citomegálica con aumento del tamaño del núcleo, sospechosa de una inclusión por citomegalovirus (flecha). Fuente: archivo de los autores.

ciones adversas a la administración del mismo. La paciente egresa debido a la resolución completa de los síntomas. El control endoscópico se realiza 3 meses después, en el que se encuentra una mejoría notoria con respecto al estudio inicial (**Figura 4**). Actualmente, la paciente permanece asintomática y en manejo con rifaximina por vía oral.

DISCUSIÓN

La reservoritis es una inflamación inespecífica del reservorio ileal cuya patogenia no es del todo clara, pero que podría estar relacionada con alteraciones en la microbiota del reservorio como resultado de la estasis fecal en individuos genéticamente susceptibles y con una respuesta inmune alterada[5]. Los síntomas típicos son diarrea acuosa, dolor abdominal, tenesmo, urgencia, incontinencia fecal y, en menor frecuencia, sangrado rectal; sin embargo, este escenario clínico no es específico y el diagnóstico debe confirmarse con alteraciones endoscópicas e histológicas que permitan, además, descartar otras entidades como el síndrome de intestino irritable del reservorio o condiciones mecánicas asociadas al procedimiento quirúrgico[6]. Las principales características endoscópicas incluyen eritema, edema, friabilidad, hemorragia, pérdida del patrón vascular, erosiones y ulceraciones[7] (**Figura 2**).

Se recomienda la toma de 4 a 6 biopsias del reservorio incluso si hay inflamación leve o ausente (en formas leves, la apariencia endoscópica puede ser normal) y 4 a 6 biopsias del asa aferente, esto permite detectar: granulomas, isquemia, inclusiones por CMV, displasia o isquemia[8, 9]. Los hallazgos histológicos típicos son: inflamación aguda con infiltración de neutrófilos, abscesos crípticos o ulceración mucosa a menudo asociados a cambios crónicos como atrofia vellositaria, distorsión críptica e infiltrado inflamatorio crónico[10] (**Figura 3**).

Una vez hecho el diagnóstico, se debe establecer el grado de actividad de la enfermedad empleando el índice de actividad de la reservoritis (*Pouchitis Disease Activity Index*, PDAI). Este índice consiste en una escala numérica que cuantifica la gravedad de la reservoritis y tiene en cuenta para su cálculo la clínica, los hallazgos endoscópicos e histológicos[11]. El diagnóstico requiere una puntuación ≥ 7. Dado que no siempre se cuenta con el reporte histológico, se ha diseñado el PDAI modificado que solo incluye criterios clínicos y endoscópicos; el diagnóstico en este caso requiere un puntaje ≥ 5[12] (**Tabla 2**).

La reservoritis se puede clasificar, de acuerdo con la duración de los síntomas, en aguda o crónica (mayor o menor de 4 semanas); según la respuesta a los antibióticos en respondedores, dependientes o refractarios; según la frecuencia de presentación en infrecuente, recurrente o continua (mayor o menor de 3 episodios al año); y según su etiología en idiopática (la mayoría de los casos) o secundaria, esta última incluye causas infecciosas (*Clostridium difficile*, CMV), complicaciones mecánicas relacionadas con el procedimiento quirúrgico (isquemia o estenosis), uso de antiinflamatorios no esteroideos o enfermedad de Crohn del reservorio[6, 10]. La probabilidad de falla del reservorio es de 3%-15% principalmente en pacientes refractarios al tratamiento antibiótico; en este caso, se puede requerir un manejo quirúrgico con resección del reservorio, ileostomía definitiva o ambos[6, 13].

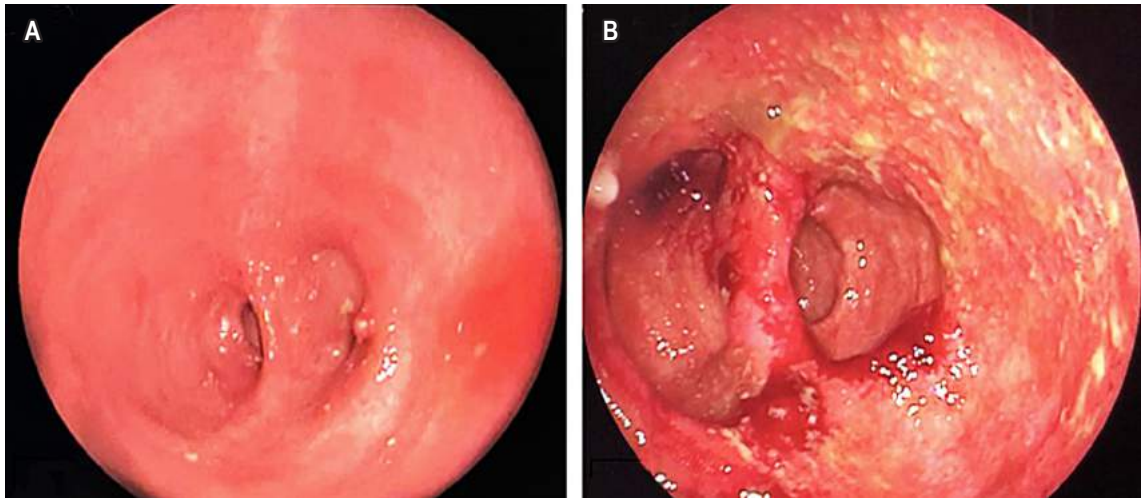


Figura 4. A. Control endoscópico posterior al tratamiento con ganciclovir. **B.** Endoscopia previa al tratamiento antiviral. Fuente: archivo de los autores.

Tabla 2. Índice PDAI. Reservoritis definida como PDAI ≥ 7 o PDAI modificado ≥ 5

I. Criterios clínicos	
Número de deposiciones/día por encima de lo habitual	
- Igual	0
- 1-2 más	1
- 3 o más	2
Sangre en las heces	
- No/ocasional	0
- Diaria	1
Urgencia defecatoria o dolor tipo cólico	
- Ausente	0
- Ocasional	1
- Habitual	2
Fiebre > 38 ºC	
- No	0
- Sí	1
II. Criterios endoscópicos	
Edema	1
Granularidad	1
Friabilidad	1
Pérdida del patrón vascular	1
Exudado mucoso	1
Ulceración	1
Edema	1
III. Criterios histológicos	
Infitración de polimorfonuclerares	
- Leve	1
- Moderada + abscesos crípticos	2
- Severa + abscesos crípticos	3
Ulceración por campo de bajo poder (promedio)	
- < 25%	1
- 25%-50%	2
- > 50%	3

Tomada de[12].

Los antibióticos son la primera línea de tratamiento con tasas de respuesta cercanas al 80%; tanto el metronidazol como la ciprofloxacina han demostrado ser efectivos[14]. La recaída después de un primer episodio de reservoritis es común y cerca del 20% van a desarrollar recaídas frecuentes o enfermedad refractaria[2]. Aquellos pacientes con tres o más episodios anuales a pesar del tratamiento antibiótico son considerados antibiótico-dependientes[15], y los probióticos son una opción efectiva para mantener la remisión inducida por la terapia antibiótica[16, 17]. Otras terapias de mantenimiento como la rifaximina y mesalazina oral o tópica también se han utilizado y podrían ser consideradas; sin embargo, la evidencia existente es de baja calidad para recomendar su uso generalizado[18, 19]. En estos pacientes, al igual que en aquellos que no responden inicialmente al tratamiento antibiótico, se deben descartar siempre las causas secundarias y, en caso de documentarse, indicar el tratamiento específico[2].

La infección por CMV es infrecuente como causa de reservoritis, sin embargo, debe considerarse en pacientes que no responden al tratamiento antibiótico inicial. El CMV es un virus ADN de doble cadena perteneciente a la familia *Herpesviridae*; los humanos son su único hospedero natural y es ubicuo en la población adulta. La infección primaria ocurre generalmente en la infancia y suele ser asintomática en pacientes inmunocompetentes, seguido de un período indefinido de permanencia en las células endoteliales, fibroblastos y células de linaje mieloide. La seroprevalencia varía dependiendo de la edad y la etnia con porcentajes cercanos al 90% en los adultos mayores[20]. Las lesiones por CMV se pueden dar por infección primaria o reactivación del virus latente. La reactivación se da principalmente en individuos con inmunidad celular comprometida; en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, los factores de riesgo conocidos para la reactivación son: edad avanzada, sexo femenino, enfermedad grave y uso recurrente de corticoides[21, 22]. La infección activa por CMV implica que este sea detectable en la sangre o en especímenes patológicos (biopsia), incluyendo histología, inmunohistoquímica (IHQ) o reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en el tejido[23].

Las pruebas diagnósticas incluyen pruebas serológicas como la medición de anticuerpos, antigenemia y proteína C-reactiva (PCR) en sangre. La inmunoglobulina G (IgG) diagnostica el contacto previo, mientras que la IgM es muy sensible y específica para detectar infección aguda o reactivación cuando se acompaña de viremia[23]. La PCR en sangre puede ser diagnóstica, pero no existe un punto de corte que diferencie la infección latente de la activa. La sensibilidad y especificidad de la antigenemia se han portado en 47% y 81%, respectivamente[20, 24]. La coloración con hematoxilina/eosina ofrece una alta especificidad (92% a 100%), pero baja sensibilidad (10% a 87%); la IHQ aumenta la sensibilidad de 78% a 93%[25].

La PCR en el tejido tiene una alta sensibilidad (92%-96%) y especificidad (93%-98%) y puede considerarse cuando la IHQ sea negativa en casos con alta sospecha de infección por CMV[26]. A pesar de la alta sensibilidad y especificidad del cultivo (45%-75% y 89%-100%, respectivamente), este carece de utilidad clínica, pues los resultados pueden tardar entre dos y cuatro semanas[20].

El ganciclovir es el tratamiento de elección y debe administrarse en infusión endovenosa debido a su baja biodisponibilidad por vía oral, la dosis recomendada es 5 mg/kg dos veces al día durante 2 a 3 semanas; puede inducir complicaciones graves como: mielosupresión, neutropenia y trombocitopenia, así como cefalea, náusea, vómito e hipotensión, por lo que se recomienda monitorizar estos efectos con regularidad[20, 21]. Este tratamiento usualmente requiere hospitalización, sin embargo, podría ser reemplazado por el valganciclovir oral aunque su eficacia es controversial[20]. Existen pocos datos en la literatura sobre el seguimiento posterior a la terapia antiviral, pero se sugiere considerar la evaluación endoscópica para asegurar la cicatrización mucosa, especialmente cuando hay sospecha de enfermedad de Crohn o compromiso del asa aferente en la endoscopia inicial[20, 21].

CONCLUSIONES

La proctocolectomía total con reservorio ileal es el tratamiento de elección para la CUR, y la reservoritis es la complicación más frecuente en estos pacientes. La infección por CMV es infrecuente y se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico; sin embargo, la presencia de síntomas en individuos inmunosuprimidos o que no responden al tratamiento convencional deben hacer sospechar siempre de esta condición.

Financiamiento

No se recibió financiamiento.

REFERENCIAS

1. Parragi L, Fournier N, Zeitz J, Scharl M, Greuter T, Schreiner P, et al. Colectomy rates in ulcerative colitis are low and decreasing: 10-year follow-up data from the Swiss IBD cohort study. J Crohn's Colitis. 2018;12(7):811-8. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy040
2. Sedano R, Nuñez P, Quera R. Diagnostic and management approach to pouchitis in inflammatory bowel disease. Arq Gastroenterol. 2020;57(1):100-6. https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202000000-17
3. Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G, Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2008;14(1):20-8. https://doi.org/10.1002/ibd.20278
4. Ng KS, Gonsalves SJ, Sagar PM. Ileal-anal pouches: A review of its history, indications, and complications. World J Gastroenterol. 2019;25(31):4320-42. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i31.4320
5. Shen B. Acute and chronic pouchitis - Pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(6):323-33. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.58
6. Barreiro-de Acosta M, Bastón-Rey I, Calviño-Suárez C, Enrique Domínguez-Muñoz J. Pouchitis: Treatment dilemmas at different stages of the disease. United Eur Gastroenterol J. 2020;8(3):256-62. https://doi.org/10.1177/2050640619900571
7. Fukushima K, Fujii H, Yamamura T, Sugita A, Kameoka S, Nagawa H, et al. Pouchitis atlas for objective endoscopic diagnosis. J Gastroenterol. 2007;42(10):799-806. https://doi.org/10.1007/s00535-007-2083-3
8. Shen B, Fleshner P, Shah SA. How Do I Diagnose and Manage Ileal Pouch Disorders? Am J Gastroenterol. 2021;116(4):621-4. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001084
9. Barreiro-de Acosta M, Gutierrez A, Rodríguez-Lago I, Espín E, Ferrer Bradley I, Marín-Jimenez I, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on pouchitis in ulcerative colitis. Part 1: Epidemiology, diagnosis and prognosis. Gastroenterol Hepatol. 2019;42(9):568-78. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.08.001
10. Shen B. Pouchitis: What every gastroenterologist needs to know. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(12):1538-49. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.033
11. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis After Ileal Pouch-Anal Anastomosis: A Pouchitis Disease Activity Index. Mayo Clin Proc. 1994;69(5):409-15. https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61634-6
12. Shen B, Achkar JP, Connor JT, Ormsby AH, Remzi FH, Bevins CL, et al. Modified pouchitis disease activity index: A simplified approach to the diagnosis of pouchitis. Dis Colon Rectum. 2003;46(6):748-53. https://doi.org/10.1007/s10350-004-6652-8
13. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC, Manilich E, Connor J, et al. Quantification of Risk for Pouch Failure after Ileal Pouch Anal Anastomosis Surgery. Ann Surg. 2003;238(4):605-17. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000090940.39838.6a
14. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(5):989-96. https://doi.org/10.1093/ibd/izy020
15. Barreiro-de Acosta M, Marín-Jimenez I, Rodríguez-Lago I, Guarner F, Espín E, Ferrer Bradley I, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on

Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on pouchitis in ulcerative colitis. Part 2: Treatment. Gastroenterol Hepatol. 2020;43(10):649-58. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.04.004
16. Lichtenstein L, Avni-Biron I, Ben-Bassat O. The current place of probiotics and prebiotics in the treatment of pouchitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30(1):73-80. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.003
17. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: Meta-analysis of randomized controlled trials. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(1):21-35. https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000437495.30052.be
18. Isaacs KL, Sandler RS, Abreu M, Picco MF, Hanauer SB, Bickston SJ, et al. Rifaximin for the treatment of active pouchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Inflamm Bowel Dis. 2007;13(10):1250-5. https://doi.org/10.1002/ibd.20187
19. Belluzzi A, Serrani M, Roda G, Bianchi ML, Castellani L, Grazia M, et al. Pilot study: The use of sulfasalazine for the treatment of acute pouchitis. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(2):228-32. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04163.x
20. Park SC, Jeen YM, Jeen YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. Korean J Intern Med. 2017;383-92. https://doi.org/10.3904/kjim.2017.087
21. McCurdy JD, Loftus EV., Tremaine WJ, Smyrk TC, Bruining DH, Pardi DS, et al. Cytomegalovirus infection of the ileoanal pouch: Clinical characteristics and outcomes. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(11):2394-9. https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182a52553
22. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, Krishnani N, Kumar S, Singh M, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, clinical significance and outcome. J Med Microbiol. 2004;53(11):1155-60. https://doi.org/10.1099/jmm.0.45629-0
23. Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, Paul S, Roblin X. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. Dig Liver Dis. 2012;44(7):541-8. https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.03.018
24. Kim JW, Boo SJ, Ye BD, Kim CL, Yang SK, Kim J, et al. Clinical utility of cytomegalovirus antigenemia assay and blood cytomegalovirus DNA PCR for cytomegaloviral colitis patients with moderate to severe ulcerative colitis. J Crohn's Colitis. 2014;8(7):693-701. https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.014
25. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2006;101(12):2857-65. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00869.x
26. McCoy MH, Post K, Sen JD, Chang HY, Zhao Z, Fan R, et al. QPCR increases sensitivity to detect cytomegalovirus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue of gastrointestinal biopsies. Hum Pathol. 2014;45(1):48-53. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.07.040

DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.815

Síndrome de Peutz-Jeghers: reporte de caso

Peutz-Jeghers syndrome: Case report

Edgar Julián Ferreira-Bohórquez,[1*] Daniel Stiven Quintero-Rincón,[2] Yulieth Vanessa Caro-Gamboa,[3] María Camila Ayala-Forero.[4]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Ferreira-Bohórquez EJ, Quintero-Rincón DS, Caro-Gamboa YV, Ayala-Forero MC. Síndrome de Peutz-Jeghers: reporte de caso. Revista. colomb. Gastroenterol. 2022;37(4):502-506. https://doi.org/10.22516/25007440.815

[1] Gastroenterólogo clínico-quirúrgico, Hospital Regional Manuela Beltrán del Socorro, Hospital Universitario de Bucaramanga, Clínica Los Comuneros, Gastrocal, Floridablanca. Bucaramanga, Colombia.
[2] Médico interno, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
[3] Médico interno, Universidad de Santander. Bucaramanga, Colombia.
[4] Médico interno, Universidad de Santander. Bucaramanga, Colombia.

***Correspondencia:**
Edgar Julián Ferreira-Bohórquez.
ejulferbo@yahoo.com

Fecha recibido: 17/08/2021
Fecha aceptado: 05/11/2021

Resumen
El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, caracterizada por la presencia de múltiples pólipos gastrointestinales de tipo hamartomatoso y se asocia con hiperpigmentación mucocutánea.

A continuación, se reporta un caso de un paciente de 25 años con historia de hemicolectomía derecha por una intususcepción ileocolónica secundaria a un pólipo gigante en el íleon terminal. Se trata de un paciente que consultó por rectorragia, con evidencia en el examen físico de lesiones hipercromáticas color café oscuro en la mucosa yugal. Se realizó una colonoscopia total, en la que se observaron múltiples pólipos. Se practicó una mucosectomía endoscópica a algunos de ellos, histopatológicamente compatibles con pólipos hamartomatosos.

Palabras clave
Síndrome de Peutz-Jeghers, pólipos hamartomatosos, lesiones hipercromáticas.

Abstract
Peutz-Jeghers syndrome is an autosomal dominant hereditary disease characterized by multiple hamartomatous-type gastrointestinal polyps associated with mucocutaneous hyperpigmentation.

A case of a 25-year-old male patient with a history of right hemicolectomy due to ileocolonic intussusception secondary to a giant polyp in the terminal ileum is reported. This patient consulted for rectal bleeding, with evidence on physical examination of dark brown hyperchromatic lesions on the buccal mucosa. A total colonoscopy was performed, noting multiple polyps. Endoscopic mucosectomy was conducted on some of them, being histopathologically compatible with hamartomatous polyps.

Keywords
Peutz-Jeghers syndrome, hamartomatous polyps, hyperchromatic lesions.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Peutz-Jeghers es una poliposis hereditaria, autosómica dominante, poco común, asociada con una alta frecuencia a mutaciones del gen STK11/LKB1, localizado en el brazo corto del cromosoma 19[1, 4]. Se caracteriza por una pigmentación mucocutánea y la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos, con un mayor riesgo de malignidad gastrointestinal. También se ha asociado con aumento del riesgo de cáncer ginecológico, testicular y tiroideo[1].

La pigmentación mucocutánea se debe a la presencia de macrófagos cargados de melanina en la dermis y el aumento

© 2022 Asociación Colombiana de Gastroenterología

de melanocitos en la unión dermoepidérmica, presente en alrededor del 95% de los pacientes. Estas suelen aparecer en la infancia alrededor de la boca, las fosas nasales, la región perianal, los dedos y los artejos[2,5].

Los pólipos de SPJ se localizan habitualmente a nivel del intestino delgado, principalmente en el yeyuno, seguido del colón, el recto y el estómago. Estos pueden aparecer también fuera del tracto gastrointestinal, incluyendo la pelvis renal, la vejiga, los pulmones y la nasofaringe[5]. Las características histológicas incluyen: un componente epitelial alargado en forma de onda, una dilatación quística de la glándula que se extiende hacia la submucosa y el músculo liso que se extiende hacia las frondas de los pólipos[2].

El diagnóstico clínico se debe considerar en un individuo con al menos uno de los siguientes criterios[1-3]:

1. Tres o más pólipos confirmados histológicamente.
2. Pólipos de Peutz-Jeghers, sin importar la cantidad, en un sujeto con antecedentes familiares del SPJ.
3. Pigmentación mucocutánea característica en un individuo con antecedentes familiares del SPJ.
4. Pólipos de Peutz-Jeghers asociados con una pigmentación mucocutánea característica.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un hombre de 25 años procedente del área urbana del municipio de Barbosa (Santander), quien ingresa al servicio de urgencias por un dolor abdominal difuso de tres años de evolución y sangrado rectal, con antecedente de hemicolectomía derecha por un cuadro de abdomen agudo secundario a intususcepción íleocolónica debido a un pólipo gigante en el íleon terminal de 45 cm x 42 cm. En la pieza quirúrgica también se encontró otro pólipo gigante en el yeyuno, a 80 cm del ángulo de Treitz; ambos con histopatología hamartomatosa. En el examen físico de ingreso se evidenciaron múltiples lesiones maculares hipercromáticas color café oscuro en la mucosa yugal, sin otros hallazgos relevantes (**Figura 1**).

Se hospitalizó al paciente y se le practicó una colonoscopia en la que se observaron dos pólipos a nivel del recto de 7 mm y dos pólipos pediculados en el transverso proximal de 20 mm x 15 mm (**Figura 2**) y 20 mm x 20 mm (**Figura 3**), respectivamente. También se le realizó una endoscopia digestiva superior en la que se documentaron múltiples pólipos sésiles (alrededor de 10) entre la primera y la segunda porción duodenal, con diámetros de 4 mm a 12 mm (**Figuras 4** y **5**). Se realizó una resección endoscópica de todos los pólipos de colon y se resecó uno de los duodenales de mayor tamaño.

El reporte histopatológico de los pólipos de colon fue de tipo hamartomatoso y uno de ellos es un adenoma tubular sin displasia (**Figuras 6** y **7**). El pólipo de duodeno resecado fue reportado como pólipo hamartomatoso.

Figura 1. Manchas hipercromáticas en la mucosa yugal. Fuente: archivo de los autores.

Figura 2. Pólipo pediculado del colon transverso de 20 mm x 15 mm. Fuente: archivo de los autores.

DISCUSIÓN

El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad autosómica dominante, rara, que tiene pocos reportes en nuestro país. Según Wu y colaboradores, tiene una incidencia estimada de un caso por cada 25.000 a 300.000 nacimientos vivos; puede presentarse en cualquier grupo étnico; afecta a hombres y mujeres por igual; su edad media de diagnóstico es a los 23 años, y la edad promedio para el desarrollo de cáncer es de 42 años[6].

Figura 3. Pólipo pediculado del transverso de 20 mm x 20 mm. Fuente: archivo de los autores.

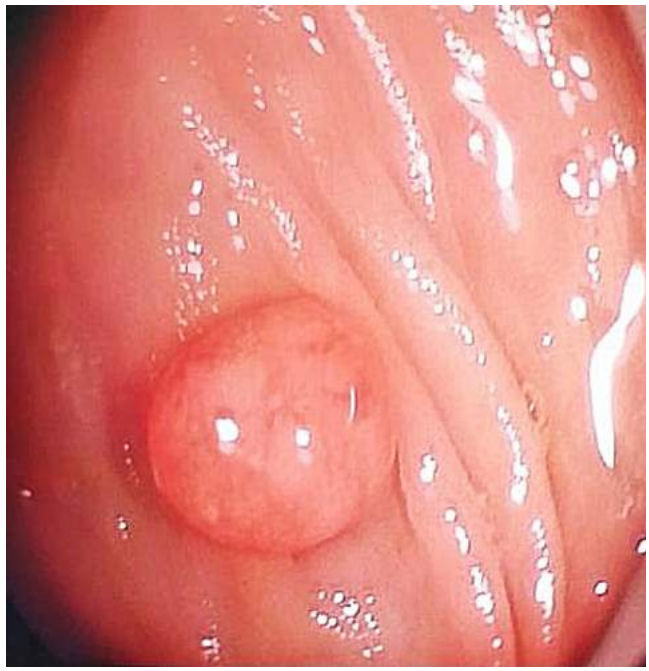


Figura 4. Pólipo sésil de aspecto hamartomatoso del duodeno. Fuente: archivo de los autores.

Figura 5. Pólipo subpediculado de aspecto hamartomatoso del duodeno. Fuente: archivo de los autores.

Por otra parte, según Beggs y colaboradores, a menudo la primera manifestación es la obstrucción gastrointestinal debida a la invaginación intestinal por los pólipos, un 69% de las veces en el intestino delgado y usualmente ocurre entre los 6 y 18 años[2,6].

El objetivo principal en el tratamiento efectivo de los pacientes con el síndrome de Peutz-Jeghers se basa en la vigilancia, la prevención y el tratamiento de las complicaciones. Las recomendaciones incluyen[6-8]:

- Endoscopia de vías digestivas altas:
  - La detección inicial se realiza a partir de los 12 años.
  - Si se encuentran pólipos, se repite anualmente.
  - En ausencia de pólipos, se repite cada 2-3 años hasta la edad adulta.
- Colonoscopia:
  - La detección inicial se realiza a partir de los 12 años o antes si se informan síntomas.
  - Si se encuentran pólipos, se repite anualmente.
  - En ausencia de pólipos, se repite a intervalos de 1-3 años.
- Páncreas:
  - Colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), ecografía endoscópica biliopancreática o ambas: a partir de los 25-30 años; repetir cada 1-2 años.
- Mama:
  - Examen de mamas: examen clínico cada 6 meses a partir de los 25 años.
  - Mamografía: a partir de los 25 años.
- Ginecológico:
  - Frotis de Papanicolaou: anualmente.
  - Ecografía transvaginal: anualmente a partir de los 18 años.

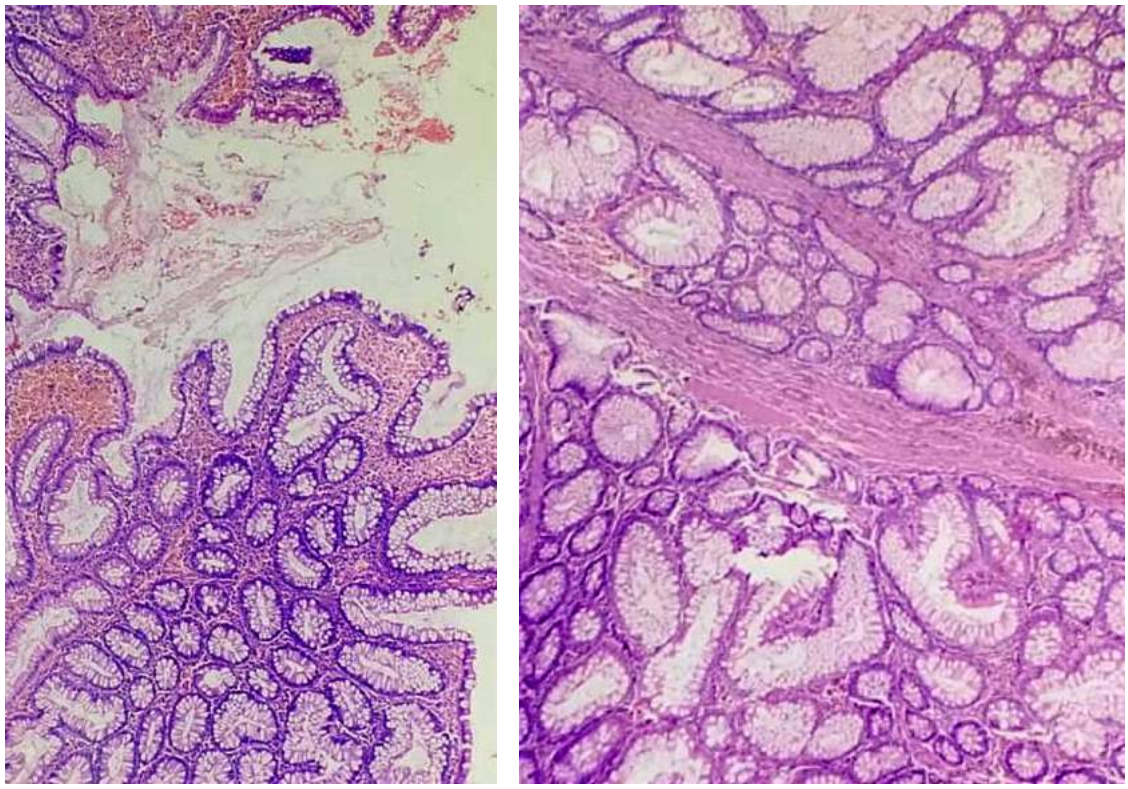


Figura 6. Lesiones polipoideas constituidas por glándulas de diferente forma y tamaño, soportadas por bandas de fibras musculares lisas. Fuente: archivo de los autores.

- Testículos:
  - Considere un examen y una ecografía anuales a partir de los 10 años.

Por último, en cuanto a la prevención se recomienda brindar asesoría genética a las parejas que presentan antecedentes familiares del síndrome de Peutz-Jeghers y que desean tener hijos[6-10].

CONCLUSIONES

El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad poco frecuente, pero con una connotación clínica relevante. Estos pacientes tienen un riesgo 15 veces mayor de malignidad gastrointestinal, aunque también se ha relacionado con neoplasias extraintestinales.

Es de gran importancia conocer su presentación clínica inicial; máculas mucocutáneas hiperpigmentadas (presentes en más del 95% de los casos), antecedentes familiares positivos de síndrome de Peutz-Jeghers y poliposis gastrointestinal de tipo hamartomatoso.

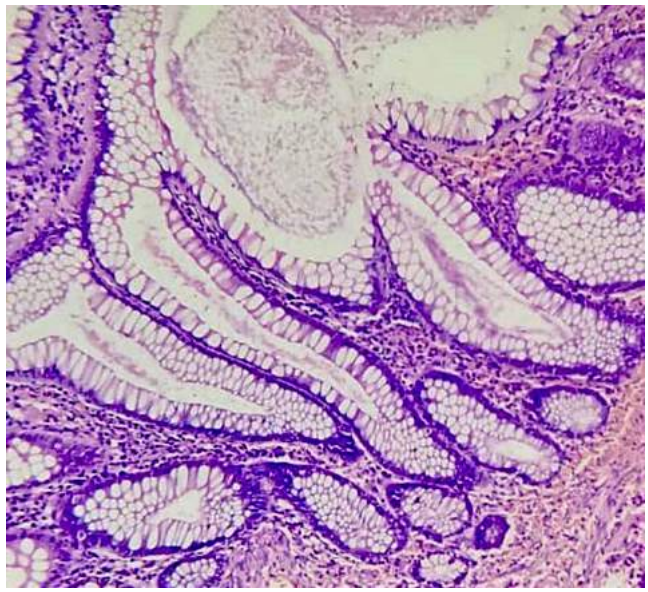


Figura 7. Distintos tipos de células están presentes como las células columnares, caliciformes y endocrinas. No hay signos de displasia. Fuente: archivo de los autores.

Con lo anterior, se lograría un diagnóstico oportuno para implementar una vigilancia adecuada, de acuerdo con las recomendaciones descritas previamente, con el fin de evitar complicaciones como obstrucción intestinal secundaria a invaginación e intervenciones quirúrgicas de urgencia; y vigilar la aparición de lesiones premalignas y malignas.

REFERENCIAS

1. Daniell J, Plazzer JP, Perera A, Macrae F. An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review. Fam Cancer. 2018;17(3):421-27. https://doi.org/10.1007/s10689-017-0037-3
2. Beggs A, Latchford A, Vasen H, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut. 2010;59(7):975-86. https://doi.org/10.1136/gut.2009.198499
3. Aguilera Matos I, Díaz Oliva S, Velazco Villaurrutia Yd, García Bacallao E, Labrada Moreno LM. Síndrome de Peutz-Jeghers, experiencia de casos en el Instituto de Gastroenterología. Arch.cuba.gastroenterol. 2019;1(1). Disponible en: http://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/18
4. Parga J, Otero Regino W, Gómez Zuleta M. Prevalencia y características histológicas de los pólipos diminutos del recto y del sigmoides en una población colombiana. Rev. colomb. Gastroenterol. 2020;35(1):25-32. https://doi.org/10.22516/25007440.363
5. Ospina Nieto J, Pío Quintero Á. Síndrome de Peutz-Jeghers. Presentación de casos y revisión de la literatura. Rev. colomb. Gastroenterol. 2009;24(2):188-99. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337731592013
6. Wu M, Krishnamurthy K. Peutz-Jeghers Syndrome. [Actualziado el 21 de agosto de 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535357/
7. Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G, Poley JW, Delle Fave G, Capurso G. Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol J. 2018 May;6(4):489-499. https://doi.org/10.1177/2050640617752182
8. Spoto CPE, Gullo I, Carneiro F, Montgomery EA, Brosens LAA. Hereditary gastrointestinal carcinomas and their precursors: An algorithm for genetic testing. Semin Diagn Pathol. 2018;35(3):170-83. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2018.01.004
9. Grez I, M., Prado A, R., Lahsen H, J. and Hernández M, J. Síndrome de Peutz-Jeghers complicado: Reporte de un caso. Revista chilena de cirugía, vol 60, núm. 3, junio, 2008, pp. 249-254. https://doi.org/10.4067/S0718-40262008000300015
10. Rodríguez Lagos F, Sorlí Guerola J, Romero Martínez I, Codoñer Franch P. Registro y seguimiento clínico de pacientes con síndrome de Peutz Jeghers en Valencia. Revista de Gastroenterología de México. 2020;85(2):123-139. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.02.005

Volumen 37 - 2022

Contenido/Contents

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología

NÚMERO 1

Editorial

Impacto de la educación continua en la mayor difusión del conocimiento sobre la enfermedad inflamatoria intestinal 1

Impact of Continuing Education on Further Disseminating Knowledge of Inflammatory Bowel Disease

Fabio Leonel Gil-Parada.

Trabajos originales

Marcadores de severidad de la apendicitis aguda: estudio de prueba diagnóstica 3

Severity Markers of Acute Appendicitis: Diagnostic Test Study

Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez, Jonathan Francisco Barrera-Jerez, Kelly Andrea Ávila-Ávila, David Alexis Rodríguez-Monguí, Brayan Rojeiro Muñoz-Espinosa.

Utilidad del índice de fibrosis hepática (IFH) medido durante la ultrasonografía endoscópica en la evaluación del parénquima pancreático 10

Usefulness of the Liver Fibrosis Index (LFI) Measured during Endoscopic Ultrasonography in Evaluating the Pancreatic Parenchyma

Martín Alonso Gómez-Zuleta, Oscar Fernando Ruiz-Morales, Eddy Johanna Buitrago-Laguado.

Sobrevida en pacientes con cirrosis de acuerdo con su etiología. Cohorte retrospectiva 24

Survival in Patients with Cirrhosis According to Etiology. Retrospective Cohort

Jhon Edison Prieto-Ortiz, Nathaly Garzón-Orjuela, Santiago Sánchez-Pardo, Robin German Prieto-Ortiz, Javier Eslava-Schmalbach.

Experiencia con el uso de la videocápsula endoscópica en pacientes con anemia ferropénica inexplicada 33

Experience in the Use of Video Capsule Endoscopy in Patients with Unexplained Iron Deficiency Anemia

Rosangela Ramírez-Barranco, Valeria A. Costa, Reinaldo A. Rincón.

¿Podemos utilizar la indicación de colonoscopia como predictor de la tasa de detección de adenomas? 41

Can We Use the Indication for a Colonoscopy as a Predictor of the Adenoma Detection Rate?

Luis Fernando Roldán-Molina, Sandra Milena León-Ramírez, Lina María Roldán-Delfino, Sara Márquez-Molina, Edilberto Elías Núñez-Cabarcas, Hilda María Pérez-Useche, Antonio José Restrepo-Peláez, Carlos Ever Restrepo-Tirado, María Adelaida Saffón-Abad, Julio Eduardo Zuleta-Muñoz, Juan Nicolás Zuluaga-Aguilar.

Características de la enfermedad inflamatoria intestinal con respecto a otros centros nacionales de Colombia **48**

Characteristics of Inflammatory Bowel Disease Compared to Other National Centers in Colombia

Rafael García-Duperly, Rocío del Pilar López-Panqueva, Eduardo Emilio Londoño-Schimmer, Margarita Rey-Rubiano, Jorge Padrón-Mercado, Anwar Medellín-Abueta, Marcela Mejía-Arango, Diego Andrés Aguirre-Matallana, Mónica Juliana Ortiz-Pereira, Cristian Camilo Páez-Cancelado, Jong Hyuk Park Noh, Roberto Javier Vallejo-Madroñero, Andrés José Gómez-Aldana, Belén Mendoza de Molano.

Manejo quirúrgico de la necrosis pancreática infectada. Serie de casos en un hospital de cuarto nivel en Bogotá, Colombia, 2014-2021 ..... **58**

Surgical Management of Infected Pancreatic Necrosis. Case Series in a Quaternary Care Hospital in Bogotá, Colombia, 2014-2021

Carlos Eduardo Rey-Chaves, Alberto Ricaurte, Mónica Gómez, Pablo González, Felipe Castillo

Artículo de revisión

Cáncer de recto: tendencias y cambios en el manejo. Conceptos para el gastroenterólogo y el cirujano **66**

Rectal Cancer: Management Trends and Changes. Concepts for Gastroenterologists and Surgeons

Luis Jorge Lombana, Rómulo Darío Vargas-Rubio, Aníbal Ariza, Saúl Javier Rúgeles-Quintero

Reportes de caso

Pseudodiverticulosis intramural del esófago **78**

Esophageal Intramural Pseudodiverticulosis

Juliana Bertassi Mazucato, Fernando Carpentieri-Ferrarezi, Emiliano de Carvalho Almodova, Luiza Cavalero de Lima

Terapia de vacío endoluminal (Endo-Vac) en el manejo de la fístula de anastomosis esofagogástrica **83**

Endoluminal Vacuum Therapy (EVAC) in Managing Esophagogastric Anastomosis Fistula

Raúl Cañadas-Garrido, Rosangela Ramírez-Barranco, Daniela Cáceres-Escobar.

Perforación intestinal y úlcera perianal por infección parasitaria **90**

Intestinal Perforation and Perianal Ulcer Due to Parasitic Infection

Hardenson Rodríguez-González, Alejandra Wilches-Luna, Vanessa Valenzuela-Peralta, Rosalba Vivas-Troches, Claudia Liliana Losada-Gómez.

Poliposis linfomatosa: reporte de caso y revisión de la literatura **95**

Lymphomatous Polyposis: Case Report and Literature Review

Janeth Bejarano-Rengifo, Reinaldo Rincón-Sánchez.

Reporte de caso de neoplasia biliar metastásica como causa inusual de apendicitis **99**

Case Report of a Metastatic Biliary Tract Neoplasm as an Unusual Cause of Appendicitis

Rafael Gregorio Peña-Amaya, Jaime Andrés Montaña-López, Carolina Isabel Sánchez-Marrugo, Luis Carlos Pérez-Navarro.

Reporte de un caso inusual de presentación sincrónica de vólvulo cecal y de sigmoide **103**

Unusual Case Report of Synchronous Caecal and Sigmoid Volvulus

Laura Niño-Torres, Andrés Orlando Guzmán-Ávila, Viviana Buitrago, Germán Darío Londoño-Ruíz.

Equinococosis abdominal diseminada: reporte de caso 108
Disseminated Abdominal Echinococcosis: Case Report
Gabriela Evers S., Héctor Adolfo Polania-Liscano, Santiago A. Polania G.

Homenaje

Historia y gastroenterología. Enfermedad de Crohn 114
History and Gastroenterology. Crohn's disease
Ricardo Oliveros-Wilches, Robin Prieto-Ortíz, Juan Carlos Reyes-Meneses, David Paramo, Adriana Rengifo-Pardo, Ricardo Cepeda-Vásquez, Raúl Cañadas.

NÚMERO 2

Editorial

COVID-19 y enfermedad hepática: un panorama que está siendo aclarado 131
COVID-19 and Liver Disease: A panorama that is being clarified
Rolando José Ortega-Quiroz.

Trabajos originales

La esteatohepatitis no alcohólica: una causa emergente de cirrosis en Colombia 136
Nonalcoholic steatohepatitis: An emerging cause of cirrhosis in Colombia
Juan David Vélez-Aguirre, Lourdes Lepesqueur-Guillén, Ismael Yepes-Barreto.

Alergia alimentaria gastrointestinal: prevalencia, caracterización y costos directos en un centro de remisión en Bogotá 145
Gastrointestinal food allergy: Prevalence, characterization, and direct costs in a referral center in Bogotá
Hugo Hernando Laignelet-Hernández, Natalia Hernández-Mantilla.

Colitis microscópica, serie de casos y revisión de la literatura 155
Microscopic colitis: Case series and literature review
Robin Germán Prieto-Ortiz, Juliana Rendón-Hernández, Hernán Ballén-Párraga.

Hepatocarcinoma: experiencia de la vida real en un centro especializado de Bogotá, Colombia 163
Hepatocellular carcinoma: A real-life experience in a specialized center in Bogotá, Colombia
Jhon Edison Prieto-Ortiz, Nathaly Garzón-Orjuela, Santiago Sánchez-Pardo, Robin Germán Prieto-Ortiz, Javier Eslava-Schmalbach.

Ergonomía en endoscopia digestiva: prevalencia, tipos de trastornos musculoesqueléticos y factores de riesgo en endoscopistas de Colombia 174
Ergonomics in digestive endoscopy: Prevalence, types of musculoskeletal disorders, and risk factors in endoscopists in Colombia
Camilo Blanco-Avellaneda, Robin German Prieto-Ortiz, Ricardo Aníbal Cepeda-Vásquez, José Bareño-Silva, Carlos Arturo González-Salazar, Lázaro Antonio Arango, Nairo Javier Senejoa-Nuñez.

Incidencia y caracterización de adenomas colorrectales en el área de influencia de una institución especializada **187**

Incidence and characterization of colorectal adenomas in the area of influence of a specialized institution

Luis Fernando Roldán-Molina, Sandra Milena León-Ramírez, Lina María Roldán-Delfino, Sara Márquez-Molina, Edilberto Elías Núñez-Cabarcas, Hilda María Pérez-Useche, Antonio José Restrepo-Peláez, Carlos Ever Restrepo-Tirado, María Adelaida Saffon-Abad, Julio Eduardo Zuleta-Muñoz, Juan Nicolás Zuluaga-Aguilar.

Comportamiento de las enfermedades hepáticas en una cohorte de pacientes colombianos con COVID-19 .. **193**

The behavior of liver diseases in a cohort of Colombian patients with COVID-19

Santiago Sánchez-Pardo, Nathaly Garzón-Orjuela, Robin Germán Prieto-Ortiz, Javier Eslava-Schmalbach, Jhon Prieto-Ortiz.

Reporte de caso

Fístula enterocutánea sigmoidea umbilical como una rara complicación de una diverticulitis del colon sigmoide **201**

Colo-umbilical enterocutaneous fistula as a rare complication of diverticulitis of the sigmoid colon

Germán Brito-Sosa, Ana María Iraizoz-Barrios.

Esofagitis erosiva secundaria a radioterapia: reporte de un caso **206**

Erosive esophagitis secondary to radiotherapy: Case report

Carlos Hernán Calderón-Franco, Jaime Giovanny Muñoz-Cerón, Daniela Giraldo-Rincón, Hailyn Andrea-Castro, Eliana Andrea Quintero-Cuéllar, Ángela María Piñeros-Torres.

Drenaje de pseudoquiste pancreático gigante mediante cistogastrostomía endoscópica: reporte de caso **210**

Giant pancreatic pseudocyst drainage by endoscopic cystogastrostomy: Case report

Luis Manuel Limas-Solano, Clara Patricia Barreto-Noratto.

Perforación barogénica del esófago: una presentación inusual **214**

Barogenic perforation of the esophagus: An unusual manifestation

Oscar Patarroyo-Henao, Rómulo Vargas-Rubio, Alan Ovalle.

Anemia ferropénica refractaria como presentación temprana de gastritis autoinmune en un adolescente **220**

Refractory iron deficiency anemia as an early manifestation of autoimmune gastritis in a teenager

María Camila Beltrán, José Fernando Vera-Chamorro, Lina María Espinosa, Albis Cecilia Hani.

Compromiso gastrointestinal por enfermedad de injerto contra huésped **225**

Gastrointestinal involvement due to graft-versus-host disease

Álvaro Andrés Gómez-Venegas, Gabriel Mosquera-Klinger, Jhon Jaime Carvajal, Fabián Juliao-Baños, Andrés Goldstein-Rothstein, Juan Camilo Pérez-Cadavid, Juan Felipe Morantes-Rubiano.

Linfoma de canal anal, reporte de caso y revisión de la literatura **233**

Anal canal lymphoma: Case report and literature review

Julián Andrés Romo-Sánchez, Laura X. Covelli, Laura A. López, Carlos Figueroa, David Baquero, Horacio Garzón, Andrea Recaman.

Trombosis esplácnica como presentación de neoplasia mieloproliferativa latente asociada con síndrome de plaqueta pegajosa **237**

Splanchnic vein thrombosis as a manifestation of latent myeloproliferative neoplasm associated with sticky platelet syndrome

Juan Manuel Hernández-Torres, José Mauricio González-Murillo, Gustavo Alexander López-Paredes, Rigoberto Gómez-Gutiérrez, José Mauricio Ocampo-Chaparro.

Absceso hepático amebiano modificado: reporte de un caso **242**

Modified amoebic liver abscess: Case report

Armando Rivero-León, Margis Núñez-Calatayud.

Homenaje

César Roux y su reconstrucción en Y de Roux: 130 años de historia **249**

César Roux and his Roux en Y Anastomosis: 130 Years of History

Rodrigo Castaño-Llano, Santiago Salazar-Ochoa.

NÚMERO 3

Editorial

Subtipos morfológicos de papila duodenal y su relación con complicaciones poscolangiopancreatografía retrograda endoscópica **267**

Morphological subtypes of the duodenal papilla and their relationship with post-ERCP complications

Gustavo Adolfo Reyes.

Trabajos originales

Asociación entre el índice de masa corporal y el grado de fibrosis hepática medida por elastografía en tiempo real (Supersonic) **269**

Association Between Body Mass Index and Liver Fibrosis Degree Measured Using Real-Time Elastography (Supersonic)

Diana Carolina Alfonso-Vergel, Jhon Edison Prieto-Ortiz.

Sedación administrada por médicos generales para procedimientos endoscópicos de baja complejidad: experiencia en una unidad de endoscopia de una clínica de alta complejidad en Cali **276**

Sedation Administered by General Practitioners for Low Complexity Endoscopic Procedures: Experience in an Endoscopy Unit of a Tertiary Referral Hospital in Cali

Mauricio Sepúlveda, Nelson E. Rojas, Emiro Herrera-Lara, Santiago Sánchez-Londoño, Juan Sebastián Pérez, Juan Pablo Castaño, Mario Enrique García-Navarrete, Angélica Tobón, Jairo García, Diego Jiménez, Catalina Maldonado, Einer S. Billefals, Carlos A. Rojas.

Prevalencia de dispepsia funcional en adolescentes cubanos **282**

Prevalence of Functional Dyspepsia in Cuban Adolescents

Carlos Alberto Velasco-Benítez, Judith Plasencia-Vital, Mara Carassou-Gutiérrez, Trini Fragoso-Arbelo, Ana Katerin Minota-Idárraga.

Prevalencia y localización gástrica del *Helicobacter pylori* en pacientes con atrofia y metaplasia intestinal en una institución de alta complejidad en Colombia **289**

Prevalence and Gastric Location of Helicobacter pylori in Patients with Intestinal Atrophy and Metaplasia in a Tertiary Care Institution in Colombia

Claudia Corso, Diego Mauricio Aponte, Javier A. Preciado, Jorge Medina-Parra, Luis Carlos Sabbagh.

Características morfológicas de la papila duodenal y su relación con complicaciones poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica en un hospital de Perú **296**

Morphological Characteristics of the Duodenal Papilla and its Association with Complications Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) in a Peruvian Hospital

Wilmer Gustavo Quiroga-Purizaca, Diego Ricardo Paucar-Aguilar, Jackeline Amparo Barrientos-Pérez, Daniel Andrei Vargas-Blacido.

Reporte de caso

Absceso hepático por *Enterobius vermicularis* como diagnóstico diferencial de metástasis hepática en cáncer colorrectal, reporte de caso **302**

Liver Abscess Caused by Enterobius vermicularis as a Differential Diagnosis for Liver Metastasis in Colorectal Cancer, Case Report

Julián A. Romo, David E. Venegas-Visbal, Laura A. López, Carlos Figueroa, David Baquero, Horacio Garzón, Andrea Recamán.

Síndrome de cascanueces acompañando un caso de síndrome de Wilkie: a propósito de un caso **306**

Nutcracker Syndrome Combined with Wilkie Syndrome: Case Report

Juliana Suárez-Correa, Wilfredo A. Rivera-Martínez, Karen D. González-Solarte, Christian F. Guzmán-Valencia, Mauricio Zuluaga-Zuluaga, Juan C. Valencia-Salazar.

Afectación esofágica y pulmonar por paracoccidioidomicosis en paciente inmunocompetente: reporte de caso **311**

Esophageal and Pulmonary Involvement Caused by Paracoccidioidomycosis in Immunocompromised Patient: Case Report

Néstor Fabián Blanco-Barrera, María Alejandra Villamizar-Jiménez, Diana Valentina Tibaduiza-Upegui, Fernando Stiven Ruiz-Julio.

Hamartoma quístico retrorrectal (*tailgut cyst*): reporte de un caso y revisión de la literatura **316**

Retrorectal Cystic Hamartoma (Tailgut cyst): Case Report and Literature Review

Juan Darío Puerta-Díaz, Rodrigo Castaño-Llano, Alfredo Martelo, Juan Esteban Puerta-Botero.

Exclusión pilórica con dispositivo Ovesco (*over-the-scope*) en caso de fístula yeyunal en obstrucción duodenal de etiología maligna **320**

Pyloric Exclusion with Ovesco (Over-the-scope-clip) Device for Jejunal Fistula in Duodenal Obstruction of Malignant Etiology

Raúl Eduardo Pinilla-Morales, Helena Facundo-Navia, Elio Fabio Sánchez, Ivette C. Jiménez-Lafourie, Álvaro Eduardo Sánchez-Hernández, Luis Carlos Llorente-Portillo.

Presentación polipoide de un tumor neuroendocrino: reporte de caso y revisión de la literatura **325**
Neuroendocrine Tumor Polypoid Presentation: Case Report and Literature Review
Sergio Andrés Romero-Serrano, Edwin Alirio Báez-Ariza, Sheyla Pardo-González, Sebastián Martínez-Martínez.

Vasculitis intestinal y hallazgos en la videocápsula endoscópica: reporte de caso y revisión de la literatura **330**
Intestinal Vasculitis and Endoscopic Video Capsule Findings: Case Report and Literature Review
Amaury Amarís-Vergara, Reinaldo Rincón-Sánchez, Juan Guzmán-Buenaventura, Betsy Rodríguez-Hernández.

Homenaje

Helicobacter pylori: el descubrimiento que rompió un dogma en Medicina **334**
Helicobacter pylori: the discovery that broke a dogma in medicine
William Otero-Regino.

NÚMERO 4

Editorial

El hígado graso: un trastorno heterogéneo con alta prevalencia global **353**
Fatty Liver: A Heterogeneous Disorder with a High Global Prevalence
Mauricio Orrego.

Trabajos originales

Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes llevados a endoscopia de vías digestivas altas en un hospital de referencia en Cali, Colombia, en 2020 ..... **355**
Prevalence of Helicobacter pylori in patients undergoing upper digestive tract endoscopy at a referral hospital in Cali, Colombia, in 2020
Mauricio Sepúlveda, Catalina Maldonado, Juan Bravo, Natalia Satizábal, Andrés Gempeler, Andrés Castro, Juliana Escobar, Jenifer Herrera, Fernando Rosso, Nelson Rojas, Carlos Rojas.

Criterios ASGE 2010 frente a 2019 para coledocolitiasis en pacientes llevados a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica **362**
2010 vs. 2019 ASGE criteria for choledocholithiasis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography
Ana María Lourido-Gamboa, Guillermo Vallejo-Vallecilla, Jesús Eduardo Díaz-Realpe, Katheryn Daniela Lagos-Castro, Juan David Guzmán-Sandoval, Ángela María Merchán-Galvis.

Estrés, depresión, ansiedad y el hábito alimentario en personas con síndrome de intestino irritable **369**
Stress, depression, anxiety, and eating habits in people with irritable bowel síndrome
Mayra Sofía Vergara-Alvira, Laura Marcela Ahumada-Ossa, Elpidia Poveda-Espinosa.

Experiencia del manejo por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de las fístulas biliares poscolecistectomía en un hospital de referencia en Colombia **383**

Experience in endoscopic retrograde cholangiopancreatography management of postcholecystectomy biliary leak in a Colombian referral hospital

Andrés Delgado-Villarreal, Raúl Cañadas-Garrido, Cristiam Pulgarín, Óscar Muñoz-Velandia.

Variables hemodinámicas cardíacas y desenlaces postrasplante hepático en un centro de referencia de trasplantes en Colombia a 2600 metros sobre el nivel del mar **390**

Cardiac hemodynamic variables and post-liver transplant outcomes in a transplant referral center in Colombia at 2,600 meters above sea level

Carlos Mauricio Martínez-Montalvo, Laura Catalina Gutiérrez, Daniel Valery Rojas, Sandra Valentina Saummet, Camila Sofía Galindo-Escucha, Rafael Conde-Camacho, Adriana Varón.

Utilidad de la coloración de Giemsa para diagnosticar *Helicobacter pylori* en pacientes con lesiones preneoplásicas **402**

The usefulness of Giemsa staining to diagnose Helicobacter pylori in patients with preneoplastic lesions

Santiago García-Carmona, Juan Carlos Arango-Viana, Enoc Ahumada-Rodríguez, Jessenia Agudelo-Mesa, Tania Pérez-Cala, Alonso Martínez, Sigifredo Ospina-Ospina, Beatriz Eugenia Salazar.

Factores asociados a la masa y la fuerza muscular en pacientes con cirrosis hepática: un estudio transversal **410**

Factors associated with muscle mass and strength in patients with liver cirrhosis: A cross-sectional study

Juan David Vélez-Aguirre, Ismael de Jesús Yepes-Barreto.

Artículo de revisión

Hígado graso (parte 1): aspectos generales, epidemiología, fisiopatología e historia natural **420**

Non-alcoholic fatty liver disease part 1: general aspects, epidemiology. pathophysiology and natural history

Jhon Edison Prieto-Ortiz, Carlos Bernardo Sánchez-Luque, Rolando Ortega-Quiroz.

Reinfección por virus de la hepatitis C: revisión de tema y presentación de un caso **434**

Hepatitis C virus reinfection: A review of the topic and case report

Víctor De La Espriella, Johanna M. Urán, Mauricio Orrego, María Cristina Navas.

Reporte de caso

Síndrome del linfocito pasajero por anticuerpos anti-D en trasplante hepático. Reporte de caso **444**

Passenger lymphocyte syndrome due to anti-D antibodies in liver transplantation. Case report

Antonio Paredes-Fernández, Diego Gómez-Ramírez, Kenyi Kuratomi-Nakamura.

Esófago negro asociado a estado de choque. A propósito de un caso **450**

Black esophagus associated with shock. About a case

Rosales Sebastián Hooker-Herrera, Fredy Hernán Calambás.

Trasplante ortóptico de hígado en un paciente con una prueba positiva de SARS-CoV-2 y sus complicaciones posoperatorias. Reporte de caso **454**

Orthoptic liver transplantation in a patient with a positive SARS-CoV-2 test and its postoperative complications. Case report

Wilfredo A. Rivera-Martínez, María E. Pantoja-Rosero, María E. Casanova-Valderrama, Diego M. Gómez-Ramírez.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica asistida por enteroscopia de doble balón en un paciente con gastrectomía total y reconstrucción en Y-de-Roux: reporte de caso **459**

Double-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a patient with total gastrectomy and roux-en-y reconstruction: A case report

Gustavo Adolfo Reyes-Medina, Margarita Rey-Rubiano, Mariana Vásquez-Roldán, Fernando Sierra-Arango, Juan David Hernández, Luis Carlos Álvarez-Larrota.

Neoplasia sólida pseudopapilar de páncreas: una serie de cinco casos y revisión de la literatura **466**

Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A series of five cases and a literature review

Oscar Padrón-Pardo, William Salamanca-Chaparro, Víctor González-Salebe, Pablo Gutiérrez-Arias, Juan Ramírez-Moreno, Adán Lúquez-Mindiola.

Pancreatitis aguda por áscaris en un adulto del área urbana de Bogotá, a propósito de una presentación inusual. Reporte de caso **478**

Acute pancreatitis due to ascaris in an adult from the urban area of Bogotá, regarding an unusual manifestation. Case report

María Juliana Soto-Chávez, Amaury Alexis Amarís-Vergara, Ana María Leguizamo-Naranjo.

Lesión de la mucosa intestinal asociada a cristales: serie de casos y revisión de la literatura **483**

Intestinal mucosal lesion associated with crystals: Case series and literature review

Anwar Medellín-Abueta, Rocío del Pilar López-Panqueva, Paula Pinto-Rodriguez, Federico Ramos-Márquez, Luis Felipe Cabrera, Rafael García-Duperly, Diego Fernando Salcedo.

Síndrome de Budd-Chiari secundario asociado a hepatitis alcohólica grave: reporte de caso **489**

Secondary Budd-Chiari syndrome associated with severe alcoholic hepatitis: A case report

Jorge José Díaz-Rodríguez, Juan José Quiroz-Leyva.

Reservoritis secundaria a infección por citomegalovirus: reporte de caso y revisión de la literatura **495**

Pouchitis secondary to cytomegalovirus infection: Case report and literature review

Mario Andrés Jaramillo-Santos, Fabián Eduardo Puentes-Manosalva, Ileana Rocío Bautista-Parada, Lázaro Antonio Arango-Molano.

Síndrome de Peutz-Jeghers: reporte de caso **502**

Peutz-Jeghers syndrome: Case report

Edgar Julián Ferreira-Bohórquez, Daniel Stiven Quintero-Rincón, Yulieth Vanessa Caro-Gamboa, María Camila Ayala-Forero.

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología

Directrices para autores

Tipo de artículos. La Revista Colombiana de Gastroenterología publica los siguientes tipos de manuscritos:

- **Editoriales**: siempre a cargo del Editor o por solicitud expresa del Comité Editorial. Opinión de un experto sobre alguna temática de interés, las tendencias científicas, de investigación o el estado del arte de algún tema de gastroenterología o uno de los artículos contenidos en el número específico de la RCG. Los Editoriales y las notas editoriales no son sometidos a evaluación por pares externos.
- **Trabajos originales**: informes científicos de los resultados de investigaciones clínicas originales. Este tipo de trabajos son sometidos a evaluación por dos pares externos. Extensión máxima del resumen: 250 palabras. Máximo de palabras para el manuscrito: 6.000. Máximo número de referencias: 60
- **Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis**: revisiones sistemáticas de la literatura o metaanálisis en un tema específico. No se aceptan revisiones narrativas. Estos trabajos son sometidos a la evaluación de dos pares externos. Extensión máxima del resumen 250 palabras, máximo de palabras para el manuscrito: 6.000 y máximo número de referencias: 80.
- **Revisiones de tema**: Solicitadas directamente por el Comité Editorial a personas expertas en el tema o como soporte de un caso clínico interesante.
- **Presentaciones de casos**: trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial. Deben acompañarse de una revisión breve de la literatura pertinente. Este tipo de artículos es sometido al menos a la evaluación de un par externo. Extensión máxima del resumen: 250 palabras. Máximo de palabras para el manuscrito: 3.500. Referencias: máximo 40
- **Sección del residente**: En esta sección los residentes del área de la gastroenterología o cualquiera de sus áreas afines, pueden someter de manera abierta artículos originales o de revisión realizados solos o en compañía de sus profesores. Estos artículos serán sometidos a proceso de revisión por pares externos.
- **Cartas al editor**: comentarios breves sobre algún trabajo publicado en la Revista Colombiana de Gastroenterología. La decisión sobre la publicación de las cartas recibidas queda a discreción del Comité Editorial.

La Revista Colombiana de Gastroenterología recibe artículos científicos que deben ajustarse a las siguientes normas de edición, cuyo incumplimiento será causal de rechazo.

1. Los trabajos presentados como colaboración a la Revista Colombiana de Gastroenterología 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 publicado anteriormente, aunque haya sido en otros idiomas. El proceso de revisión contempla el uso de herramientas de detección de plagio.

2. Autores: Los nombres de los autores y el orden en que aparecerán deben ser cuidadosamente revisados antes de presentar los trabajos, para que queden registrados de forma correcta en el sitio web. Cambios de adición, supresión o reordenación de los autores deben ser hechos antes de que el trabajo sea aceptado y solo si este cambio es aprobado por el Editor de la revista. No se realizarán cambios después de que el manuscrito haya sido aceptado. La información de los autores debe ser ingresada únicamente

a través del sitio web, no en el archivo del artículo a evaluar. Todos los autores deben indicar su **código ORCID**, para ayudar a identificar al autor de forma unívoca. El nombre del archivo, su contenido y materiales complementarios (figuras) deben omitir cualquier referencia a la identidad de sus autores o a su afiliación. Todos los autores deben ingresar en el sitio web su afiliación vigente.

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

3. El archivo con el contenido escrito del trabajo deberá enviarse en formato texto (doc o docx), en idioma español, a través del sitio: www.revistagastrocol.com. Los trabajos deberán tener una extensión mínima de 3.000 y máxima de 6.000 palabras.

Se debe incluir título, resumen y palabras claves traducidas al inglés.

El formato del texto será:

- Una sola columna, tamaño carta.
- Márgenes de 2,5 cm. con interlineado doble
- Numeración en la esquina inferior derecha
- Texto: fuente Verdana, tamaño 12, párrafo justificado.

4. El título y subtítulo en conjunto no deberán exceder las 15 palabras; debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación y traer su traducción al inglés. El resumen (que no excederá de150 palabras en el caso de resúmenes no estructurados ni de 250 los estructurados) debe estructurarse incluyendo los objetivos del estudio, los materiales y métodos empleados, los resultados principales y las conclusiones más importantes. No emplee abreviaturas no estandarizadas. 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 claves en español e inglés. 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.

5. Estructura: Los artículos de investigación deben contar con:

a. Introducción y presentación del estudio
b. Metodología (Materiales y métodos)
c. Resultados
d. Discusión y Conclusiones
e. Agradecimientos, conflicto de intereses y financiación
f. Referencias bibliográficas.

Otro tipo de artículos tales como Artículos de Revisión, casos clínicos y editoriales pueden tener otros formatos, que deberán ser aprobados por los Editores.

a. 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.

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

c. **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.

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

e. **Agradecimientos, Conflicto de intereses y Financiación.** Exprese su agradecimiento solo a personas e instituciones que hicieron contribuciones importantes a su trabajo, pero que no cumplen los criterios de autoría, como ayuda técnica recibida, ayuda en la escritura del manuscrito o apoyo general prestado por el jefe del departamento.

   Conflicto de intereses y financiación: los autores deben incluir, antes de las referencias del manuscrito, un párrafo en el que expresen si existen conflictos de intereses o si no los hay. La Revista colombiana de Gastroenterología acoge las recomendaciones del ICMJE y adopta el formato de declaración de potenciales conflictos de intereses.

   Además, debe presentarse otro párrafo que incluya la fuente de financiación de la investigación adelantada. No es necesario incluir descripciones detalladas sobre el programa o el tipo de beca o asignación. Cuando la financiación proceda de una beca a nivel regional o nacional, o de recursos de universidades u otras instituciones dedicadas a la investigación; incluya el nombre de la institución u organización que financió el estudio. Si no se ha recibido financiación alguna, le rogamos que incluya la siguiente frase: La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

f. **Referencias bibliográficas.** 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 continuación se presentan algunos ejemplos:

   a. Artículos de Revistas: Apellido paterno e inicial del nombre del o los autores. Mencione todos los autores. 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:

      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.

      Opcional: si una revista tiene paginación continua en todo un volumen (como hacen muchas revistas médicas), omita el mes y el número de edición.

      Ejemplo:

      Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Trasplante de órganos sólidos en pacientes infectados por el VIH. N Engl J Med. 2002; 347: 284-7.

   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:
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:
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.

d. Enlaces online a las referencias
Los enlaces online a las referencias favorecen la diseminación de la investigación y el nivel de calidad del sistema de revisión por pares. Para poder crear enlaces a servicios de indexación y consulta como Scopus, CrossRef y PubMed es necesario que los datos proporcionados en la lista de referencias bibliográficas sean correctos. Tenga en cuenta que errores en los nombres de autor, el título de la publicación, el año de publicación y las páginas pueden impedir la creación del enlace al manuscrito citado. Cuando copie una referencia tenga en cuenta que puede contener errores. Recomendamos encarecidamente la utilización del **DOI**.

El **DOI** nunca cambia, y por ello puede utilizarse como enlace permanente a un artículo electrónico. Ejemplo de cita mediante DOI: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. Journal of Geophysical Research, https://doi.org/10.1029/2001JB000884. Tenga en cuenta que estas citas deben tener el mismo estilo y formato descrito en las normas para el resto de las referencias bibliográficas.

6. Tablas. Se podrá incluir hasta un máximo de 5 tablas, considerando en esta categoría tablas, cuadros y gráficos. Las tablas deben ser incluidas en formato de texto e incorporadas en el cuerpo del trabajo. No deben ser enviadas de manera independiente ni en formato de imagen.

7. Figuras. Se podrá incluir hasta un máximo de 10 figuras, considerando en esta categoría diagramas, esquemas, ilustraciones, mapas, planos, dibujos y fotografías, entre otros. 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.

- **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.

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

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

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

11. Derechos de autor. La Revista Colombiana de Gastroenterología publica sus artículos bajo una **licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 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.

12. 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.

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

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología

Guidelines for Authors

Type Of Articles. The Colombian Journal of Gastroenterology publishes the following types of articles:

- **Editorials:** Editorials shall be always submitted by the Editor of the Journal or by other author at the express request of the Editorial Committee. Editorials must report the opinion of an expert about a topic of interest, scientific or research trends, or the state of the art of a gastroenterology topic, or about one of the works included in the issue of the Journal in which the Editorial is intended to be published. Editorials and editorial notes are not subject to external peer review.
- **Original papers:** Articles reporting results of original clinical research. These papers are subject to a peer review process performed by two external peers. Maximum abstract length: 250 words. Maximum paper length: 6000 words, Maximum number of references: 60.
- **Systematic Reviews and Meta-analysis**: Systematic reviews or meta-analysis on a specific topic. Narrative reviews (also known as literature reviews) are not accepted. These works are peer reviewed by two external peers. Maximum abstract length: 250 words. Maximum paper length: 6000 words. Maximum number of references: 80.
- **Literature Reviews:** These must be submitted only by experts in the topic to be addressed if requested directly by the Editorial Committee.
- **Case Reports:** These are papers intended to report one or more cases considered to have a special interest by authors. This type of paper must also include a brief review of the relevant literature. Case reports are peer reviewed by at least one external peer review. Maximum abstract length: 250 words. Maximum paper length: 3500 words. Maximum number of references:40.
- **Resident's section:** In this section, gastroenterology or related specialties fellows can openly submit original or review articles performed alone or together with their professors. These articles are peer reviewed by external peers.
- **Letters to the Editor:** These are brief comments on a paper published in the Journal. The Editorial Committee is responsible for deciding on the publication of Letters to the Editor.

The Colombian Journal of Gastroenterology accepts submissions of scientific articles that conform to the following editorial guidelines. Non-compliance with them shall be cause for rejection.

1. All works submitted to the Journal must be **original** and unpublished. Papers that have been already published will not be accepted. In this sense, articles that partially or substantially reproduce works that have been published, even in other languages, shall not be submitted. Plagiarism detection tools are used in the editorial review process.

2. Authors: Authors' names and the order in which they appear must be carefully reviewed before making a submission so that they are recorded correctly in the website. Changes involving the addition, removal or rearrangement of authors must be done before the paper is accepted for publication and prior approval of the Editor of the Journal. Authors' identifying information must be included only in the submission made through the OJS website of the journal; it should not be included in the file that contains the article to be peer reviewed. Also, the ORCID ID code of all authors must be included, so that each author can be

identified unambiguously. Any reference to the authors' identity or institutional affiliation must be omitted in the name of the file, its contents and supplementary materials (figures). Information regarding the institutional affiliation of all authors must be registered in the submission made in the website of the journal.

- Authorship: As established in the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (the Uniform Requirements for Manuscripts) of the ICMJE, to be considered an author, substantial contributions regarding a) the conception and design of the work, or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; b) the drafting or planning of the paper or the revision of important intellectual content, and c) the final approval of the version to be published, must have been made. Authors must meet all these conditions to be considered as such. "Courtesy Authorship" is unacceptable. For example, being involved only in the provision of samples or the recruitment of patients, although essential for conducting the research, is not enough to be considered and author, since giving credit to the person responsible for these processes in the acknowledgments is usually enough. Also, authors must state their individual contributions in the making of the paper.

3. Papers must be written in Spanish and must be submitted in a .doc or .docx file at the www.revistagastrocol.com website. Articles must have a minimum length of 3.000 words and a maximum of 6.000 words.

The English version of the title, abstract and keywords must be also included.

The text format shall be as follows:

- Single column, letter sized.
- 2.5 cm. margins, double spaced.
- All pages must be numbered in the lower right-hand corner
- Text: Verdana 12-pt font, justified paragraphs.

4. The title and subtitle shall not exceed 15 words together. They must be brief, but clearly inform the main contents of the study; besides, an English version must be also included. The abstract must be structured in a way that the following information is clearly described: the objectives of the research, the materials and methods used in the study, and the main results and most important conclusions of the study. Non-standard abbreviations must not be used. Unstructured and structured abstracts should not exceed 150 and 250 words, respectively. Editors may modify the wording of the abstract submitted by the authors if deemed necessary. Three to five keywords, both in English and Spanish, must be listed below the abstract and identified as such; these are used for indexing purposes and they must be terms appearing in the Medical Subjects Headings (MeSH) of the U.S. National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/mesh) or in the Descritores em Ciências da Saúde website (http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm). These keywords will be used for indexing purposes. Citing references in the abstract must be omitted.

5. Structure: Research articles must have the following sections:

a. Introduction and presentation of the study
b. Methodology (Materials and methods)
c. Results
d. Discussion and Conclusions
e. Acknowledgments
f. References.

Other types of articles such as Review articles, case reports and editorials may be presented using other organization formats, which must be approved by the Editors of the Journal.

a. Introduction. In this section, the study must be summarized and its purpose must be clearly stated. When appropriate, the hypothesis tested in the study must be explicitly presented. Please do not include an extensive review of the topic to be addressed by the paper and only use references that are absolutely necessary.

b. Materials and Methods. The selection process of subjects included in the study (patients or experimental animals, organs, tissues, cells, etc.) and their respective controls must be described. Also, the methods, instruments, devices, and procedures used must be informed in a precise way, so that external observers are able to reproduce the results of the study. If well-established methods are used, including statistical methods, they must only be listed with their respective references. On the other hand, if methods that have already been published, but are not widely known, are used, a brief description should be provided, together with relevant references. In case new methods are used, or modifications to established methods were made, said methods or modifications must be precisely described, and the reasons for their use, as well as their limitations, must be provided. In case of studies where experiments involving human beings were performed, it must be explicitly stated that the ethical principles established by the Declaration of Helsinki (updated in 2013) were followed and that the study was reviewed and approved by an ad hoc committee of the institution in which it was conducted. If requested by the editors, authors must attach a copy of the approval document issued by said committee. Pharmaceutical and chemical agents used must be identified using their generic names; the doses

and methods used to administer them must be also described. Patients must be identified using sequential numbers; use of initials or hospital medical records identification numbers must be avoided. The number of patients or observations made, the statistical methods used, and the level of statistical significance considered must be always stated. Proper identification of the statistical methods used in the study is fundamental.

c. Results. Results must be presented in a logical and consistent order in the body of the article, as well as in its tables and figures. Data can be presented in tables or figures, but the same data cannot be included simultaneously in both. Only include the main findings in the text of this section: do not repeat all the data shown in tables or figures. Only results must be included, they must not be discussed here.

d. Discussion and conclusions. In this section, rather than a general review of the topic, a discussion of the results obtained in the study should be made. Only the new and important findings of the study and the conclusions drawn from said findings must be included. In this sense, data already included in the results section must not be repeated in detail here. Also, the findings of the study must be compared with the findings reported by other relevant studies, duly referenced, stating whether they are similar or differ, as well as their limitations. Conclusions must be in line with the objective or objectives of the study, which should have been described in the introduction section. Conclusions that are not supported by the findings of the study or that are supported by unfinished research must not be included. If deemed appropriate, new hypotheses may be proposed, but they must be clearly presented as what they are, i.e., a hypothesis. When appropriate, recommendations can be made.

e. Acknowledgements. Only acknowledgements to people and institutions that have made substantial contributions to the research, but that do not imply authorship, such as technical support, help in writing the manuscript, or general support provided by the head of the department should be made. Any financial support and material resource received should also be included in the acknowledgements.

Including detailed descriptions of the program funding the study or the type of grant or the allowance is not necessary. When funding comes from a regional or national grant, or from resources allocated by universities or other research institutions, the name of the institution or organization must be stated. If no funding was received, please include the following sentence: No specific financial aid from public or private sector agencies or from non-profit organizations was received while conducting the research.

f. References. If possible, references (bibliographic citations) should be limited to a maximum of 40, except for original research papers, where the number of references must be higher than 50 but less than 100. They must be numbered consecutively depending on the order they are first included in the body of the article. References must be identified with Arabic numbers inside parentheses, and said identification must be included at the end of the sentence or paragraph were they are mentioned or referred to. References appearing only in tables or figures must be also numbered in order of appearance in the body of the article based on the first time said tables or figures are mentioned. Unpublished works or personal communications shall not be included in the reference list, yet they can be mentioned in the paper. In addition, papers that have been accepted for publication in a journal, but their publication process has not yet finished, may be cited as long as the full reference is included in the reference list and the words "en prensa" (Spanish for "in press") are added next to the shortened name of the journal. Finally, references must be formatted according to the Vancouver referencing style standards, which can be reviewed in detail at http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Some examples are listed below:

a. Journal Articles: Authors' surnames and initials. All authors must be listed. Punctuation must be limited to the use of commas to separate authors. Full title of the article in the original language it was published. Abbreviated name of the journal according to the Index Medicus format (available at http://www.nih.gov/tsd/serials/lji/html) without parentheses. Publication year; Volume: first and last page of the paper, separated by a hyphen (-).

Example:

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.

Optional: if a journal has continuous pagination (as many medical journals do), the month and the issue number must be omitted.

Example:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Trasplante de órganos sólidos en pacientes infectados por el VIH. N Engl J Med. 2002; 347: 284-7.

b. Chapter in a Book: Authors of the chapter (.) Title of chapter (.)Last name(s) and initials of the author(s) or editor(s) of the book (.) Title of the book (.) Edition (.) City (:) Publishing House (;) Publication year (.) First and last page of the chapter (p.), separated by a hyphen (-).
Example:
Croxatto H. Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino H, ed. Endocrinología y Metabolismo. Santiago: Editorial Andrés Bello, 1984; 823- 840.

c. E-journal Articles: Include information about the authors, the title of the paper and the journal in which it was published as stablished in the Print Journal Articles section. Then, add the website or link where the article was retrieved from and the date when the query was done.
Example:
Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [online] (cited 1996 Jun 5). Available from http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm.
To list other reference types, please check the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals at www.icmje.org. Authors are responsible for the accuracy of the references listed in the paper.

d. Online references links
Online references links favor the dissemination of research and the quality level of the peer review system. In order to create links to indexing and query services such as Scopus, CrossRef and PubMed, data provided in the references list must be correct. Please note that errors made regarding the authors' names, the title of the article, the year of publication and its pagination may prevent the creation of the link linking to the paper that is cited. When copying a reference, be aware that it may contain errors. The use of the **DOI** is strongly recommended.

The **DOI** never changes, therefore it can be used as a permanent link identifying an electronic article. Example of a citation using the OI: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. Journal of Geophysical Research, https://doi.org/10.1029/2001JB000884. These citations must be formatted with the same referencing style described above for the other reference types.

6. Tables: At most 5 tables can be included. Bear in mind that charts and graphs are considered tables. Tables must be editable, that is, they cannot be included as images, instead use the Table tool of your word processor program. Tables must be included within the body of the text; they must not be sent on separate files.

7. Figures. At most 10 figures can be included. Figures include diagrams, illustrations, maps, blueprints, drawings and photos, among others. Digital images must be submitted in high resolution (300 dpi or higher) and in JPEG or TIFF format, so that they can be edited in widely used graphic design programs. Figures must be sent in a separate file. Letters, numbers, arrows or symbols appearing in photographs must be clear and large enough to be legible when the figure is reduced in size for publication purposes. Titles and captions must not appear within photographs, rather, they shall be included on a separate page to allow the graphic designer to place them correctly in the layout process. Symbols, arrows and letters appearing in microscopic images should be large enough and have enough contrast to be differentiated from the surrounding image. Each figure should be mentioned in the text of the article within parentheses and in order of appearance. If a figure has been already fully or partially published, then the source must be cited and permission, in written, by the authors and the editor of the journal or book where the material was published to reproduce it must be obtained. Photographs in which patients appear must be properly edited so that their faces are not identifiable and their anonymity is ensured.

- **Figures captions.** Titles and captions of figures must be presented on a separate page. All symbols, arrows, numbers, and letters used in the figures must be clearly identified and explained in the captions.

8. Units of measurement. Use decimal metric system measurement units.

9. Corrections made by the authors. Once a paper has been accepted for publication, the galley proof will be usually sent to authors for their final review. If corrections are needed, they must be made only in the galley proof (they shall never be made on the original version) and then sent back to the editors within the established deadline.

10. Responsibility. Authors are entirely responsible for the contents and concepts published in the paper. The **Colombian Journal of Gastroenterology** will ensure that ethical principles are followed at all times.

11. Copyright. All articles accepted for publication in the Colombian Journal of Gastroenterology are published under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) (CC BY-NC-ND 4.0)** license. By making a submission to the Journal, it is implicitly understood that authors know and adhere to the conditions set forth in said license.

12. Privacy statement. Names and email addresses entered into the Colombian Journal of Gastroenterology website during the submission process shall be used exclusively for the purposes stated here and shall not be used for any other purpose.

13. Citing papers published in the Journal. The abbreviation of the Colombian Journal of Gastroenterology is **Rev. colomb. Gastroenterol.** and must be used when citing papers published in it.

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
FT-021 FORMATO CARTA ORIGINALIDAD

Señores
REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGIA
Bogotá, D.C.

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

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

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

_____ _____
Nombre Autor Nombre Autor

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

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

Señores
REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
Bogotá, D.C.

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

_____ _____
Nombre Autor Nombre Autor

_____ _____
Nombre Autor Nombre Autor

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
FT-055 FORMATO INFORMACIÓN AUTORES

Información general:

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

PUBLICACIONES:
_____
_____
_____
_____
_____

LISTA DE COMPROBACIÓN PARA LA PREPARACIÓN DE ENVÍOS

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

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

Revista Colombiana de Gastroenterología

INDIZADA EN

redalyc.org UAEM

La naturaleza de la revista, coherente con las acciones que propician la preservación y fortalecimiento del modelo de publicación sin fines de lucro para conservar la naturaleza académica y abierta de la comunicación científica, la hacen partícipe del modelo que apoya Redalyc, al ser consciente de contar con:

1. Calidad editorial y científica
2. Tecnología de publicación digital XML- JATS
3. Una política de Acceso Abierto sin costos por publicación o procesamiento (APC)
4. La visión de reconocer la necesidad de superar el actual proceso de evaluación basado en el Factor de Impacto, signando The Declaration on Research Assessment (DORA).

Ver revista en: http://redalyc.org/revista.oa?id=3377

Eduardo Aguado-López
Director General de Redalyc

R2020: Un modelo de publicación sin fines de lucro para conservar la naturaleza académica y abierta de la comunicación científica

2019

REDIB
Red Iberoamericana
de Innovación y Conocimiento Científico

Lo invitamos a leer los artículos de la

Revista Colombiana de Gastroenterología

en www.redib.org

REDIB es una plataforma de agregación de contenidos científicos y académicos en formato electrónico producidos en el ámbito iberoamericano, relacionados con él en un sentido cultural y social más amplio y geográficamente no restrictivo. REDIB cuenta con una clara vocación de promoción de la innovación tecnológica de las herramientas de producción editorial