

Revista Médica MD

Gastroenterología

ISSN 2007-2953



Quetzalcóatl©Adagp,
Paris 2019
óleo y polvo de arcilla
sobre tela
50 x 65 cm
2017

Artículos originales

Alteración de la química hepática en pacientes obstétricas críticamente enfermas
Frecuencia de SIBO en pacientes con Colitis Ulcerosa mediante pruebas de aliento
Índice Linfocito-Monocito y Neutrófilo-Linfocito cirrosis hepática

Artículos de revisión

Enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico
Distensión abdominal

Directorio editorial

Dirección General

Alvaro López Íñiguez

Editor en Jefe

Javier Soto Vargas

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Editores por sección

Edición literaria

Norma Gisel De León Peguero

Fernando Emmanuel Herrera Aguilar

Roberto Miranda de la Torre

Liliana Martínez Vázquez

Luis Daniel Salgado Lozada

Trabajos Originales

Rafael Antonio Cansino Vega

Rubén Daniel Esqueda Godoy

Medicina Interna

Sarai Delgado Pelayo

Martín Alejandro Gallegos Ríos

Luis Miguel Morfín Plascencia

Jorge Casal Sánchez

Cirugía

Victor Hugo Sainz Escárrega

Emmanuel Mercado Núñez

Pediatría

Francisco Jaffet Ramírez Ramírez

Claudia Gómez Elías

Ginecología y Obstetricia

Rosa María Hernández Vega

Casos Clínicos

Sulei Bautista González

Diego Antonio Preciado Estrella

Damían Arellano Contreras

Traducción Literaria

Enrique Daniel Gallo Sandoval

David Enrique Carmona Navarro

Rosa Paulina Aldana Aguilar

Kenia Yolanda Lepe Moreno

Comité de diseño

Adriana Valle Rodríguez

Alberto Álvarez Gutiérrez

Jesús Rodríguez Salcido

Erik Zamudio López

Erick Pérez López

Manuel Soria Orozco

Sulei Bautista González

Comité de difusión y divulgación

Evelin del Rocio López Íñiguez

Jesús Gerardo Tostado Sánchez

Respaldo académico institucional

OPD Hospitales Civiles de Guadalajara

Director General

Dr. Héctor Raúl Pérez Gómez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCFEA

Dr. Benjamín Becerra Rodríguez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCJIM

Dr. Francisco Martín Preciado Figueroa

Subdirector General de Enseñanza e Investigación

M.S.P. Víctor Manuel Ramírez Anguiano

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCFEA

Dr. José Antonio Mora Huerta

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCJIM

Dr. Enrique Romero Velarde

Centro Universitario de Ciencias de la Salud

Rector

Dr. Jaime Andrade Villanueva

Secretario Académico

Mtro. Rogelio Zambrano Guzmán

Secretario Administrativo

Mtra. Saralyn López y Taylor

Coordinador de la Carrera de Medicina

Dr. Juan Víctor Manuel Lara Velez

REVISTA MEDICA MD, Año 10, Número 2, noviembre 2018 - enero 2019, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2016-03181801300-102. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. Fecha de última modificación 31 de enero de 2019.

Con respaldo académico del OPD Hospitales Civiles de Guadalajara y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Miembro de la Asociación Mexicana de Editores de Revistas Biomédicas. Indexada y compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas de Latinoamérica IMBIOMED, en el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal LATINDEX, Medigraphic Literatura Biomédica, en el Índice de Citaciones Latinoamericanas (INCILAT), REDIB Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico, en la Academic Search en su versión internacional de la base de datos EBSCO, Gale-Cengage Learning subdivisión de National Geographic y Sociedad Iberoamericana de Información Científica SIIIC.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Revista Médica MD.

Editorial	Páginas	Páginas
Mensaje del comité editorial	63	Rangel-Orozco María F., Bocaletti-García Marcos M., Olivares-Guzmán Laura O., García-Jiménez Edgar S.
Aniversario de la especialidad de Gastroenterología en el Hospital Civil de Guadalajara Velarde-Ruiz Velasco José A.	64	Tasa de detección de pólipos en pacientes con síndrome de intestino irritable 95 Gutiérrez-Serrano Rosa I., Alonso-Herrera Néstor B., Vázquez-Mendoza Gabriel, García-Jiménez Edgar S., Morel-Cerda Eliana C., López-Cota Grace A., Velarde-Ruiz Velasco José A.
Artículo original		
Alteración de la química hepática en pacientes obstétricas críticamente enfermas	66	Prevalencia de síntomas gastro-intestinales superiores en pacientes con diabetes mellitus y factores asociados 100 Sánchez-Maza Yolopsi DJ, Meixueiro-Daza Arturo, García-Zermeño Karla R., Remes-Troche José M.
Chávez-Ramírez Rosa M., Velarde-Ruiz Velasco José A., Morel-Cerda Carolina E., Velarde-Chávez José A., Lazcano-Becerra M., Rangel-Orozco María F., Mercado-Jáuregui Lydia A., Bocaletti-García Marcos M., Gómez-Quiroz Ofelia G., Filio-Hermosillo Andrea C., Barajas-Correa Dámaso I.		
Frecuencia del síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con colitis ulcerosa mediante pruebas de aliento	71	Prevalencia de sobreposición de trastornos funcionales digestivos: resultados de un estudio nacional (SIGAME 2) 106 Velarde-Ruiz Velasco José A., Morales-Arambula Miguel, Coss-Adame Enrique, Gómez-Escudero Octavio, Flores-Rendón Ricardo, Vázquez-Elizondo Genaro, Carmona-Sánchez Ramon I., Icaza-Chávez María E., Tamayo de la Cuesta José L., Huerta-Iga Francisco, Tapia-Calderón Diana K., García-Jiménez Edgar S., Morel-Cerda Eliana C., García-Zermeño Karla R., Remes-Troche José M.
Olivares-Guzmán Laura O., Escobar-Ceballos Luis GS., Gómez-Castaños Paulo C., Coss-Adame Enrique, Furusho-Yamamoto Jesús K., Sarmiento-Aguilar Andrea.		
Hiperlactatemia y mortalidad en pacientes con Falla Hepática Aguda en Crónico	76	Prevalencia de hígado graso en pacientes con pancreatitis aguda 113 Morel-Cerda Eliana C., Velarde-Ruiz Velasco José A., Álvarez-López Francisco, García-Jiménez Edgar S., Rangel-Orozco María F., González-Álvarez Roberto, Flores-Mendoza José F., Zaragoza-Scherman Carmen F., Velarde-Chávez José A., Mora-Huerta José A., Lazcano-Becerra Monserrat, Briones-Govea David, Pelayo-Vélez Cristian O., Ledesma-Vizcarra Fernanda M., Aldana-Ledesma Juan M.
Flores-Mendoza José F., Velarde-Ruiz Velasco José A., Aldana-Ledesma Juan M., Morel-Cerda Eliana C., Díaz-Aceves Paola E., Alonzo-García Carlos J., Mercado-Jauregui Lydia A., López-Cota Grace A. Cruz-Mirana Ana L., Marfil-Garza Braulio.		
Índice Linfocito-Monocito y Neutrófilo-Linfocito como predictores de mortalidad e infección en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensados	84	Prevalencia de neoplasias apendiculares: Revisión clínico-patológica de apendicectomías durante 6 años 119 Baltazar-Alba Ileana, Iñiguez-Martínez César, Vázquez-Isidro Esteban, Martínez-Martín del Campo Francisco, Ulloa-Robles Juan J., Amezcua-Gálvez Jesús E., Mercado-Jáuregui Lydia A., Alvarado-Rodríguez Alejandra, Guzmán-Lepe Abrahán, López-Peña Luis S., Schmidt-Ramírez Alejandro, Tapia-Calderón Diana K., Velarde-Ruiz Velasco José A.
Alonzo-García Carlos J., García-Jiménez Edgar S., Martínez-Villaseñor Esteban, Flores-Mendoza José F., Zaragoza-Scherman Fernanda, Briones-Govea David, López-Cota Grace A., Rivera-Espíritu Héctor J., Schmidt-Ramírez Alejandro, Velarde-Ruiz Velasco José A.		
Aislamientos microbiológicos en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática	89	
Velarde-Ruiz Velasco José A., Lazcano-Becerra Monserrat, Tapia-Calderón Diana K., Mercado-Jáuregui Lydia A., Alonzo-García Carlos J., González-Ruiz Roberto, Morel-Cerda Eliana C., Barajas-Correa Dámaso I., Aldana-Ledesma Juan M., Filio-Hermosillo Andrea C., Pérez-Gómez Héctor Raúl,		

	Páginas		Páginas
Prevalencia y factores de riesgo para hemorragia digestiva alta secundaria a úlceras post-ligadura	125	Artículo de revisión	
Aldana-Ledesma Juan M., López-Cota Grace A., Ibarra-Estrada Miguel Á., Rangel-Orozco María F., Mercado-Jáuregui Lydia E.C., Lazcano-Becerra Monserrat, Schmidt-Ramírez Alejandro, Rivera-Espíritu Héctor J., Quintero-Luce Sergio, Gómez-Castaños Paulo C., Velarde-Ruiz Velasco José A.		Enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico	155
		¿Dónde estamos y a dónde vamos?	
Frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado en pacientes con funduplicatura Nissen	131	Velarde-Ruiz Velasco José A., Mercado-Jáuregui Lydia A., Bocaletti-García Marcos M., Pinzón-Flores Óscar E., Barrientos-Ávalos José R.	
Velarde-Ruiz Velasco José A., Baltazar-Alba Ileana, Gómez-Hermosillo Luis F., Casillas-Moreno Jorge, Ulloa-Ruiz Felipe F., Godoy-Castro Víctor M., Mercado-Jáuregui Lydia A., Rangel-Orozco María F., Díaz-Aceves Paola E., Olvera-García Víctor Alhem, Guzmán-Lepe Abrahán, Quintero-Luce Sergio, Ledesma-Vizcarra Fernanda M., Gil-López Fernando, Remes-Troche José M.		Distensión abdominal	164
Utilidad diagnóstica y pronóstica del tripsinógeno-2 urinario en pacientes con pancreatitis aguda	137	García-Jiménez Edgar S., Velarde-Ruiz Velasco José A., Rangel-Orozco María F., Briones-Govea David, Morel-Cerda Eliana C., Barba-Orozco Elizabeth.	
Álvarez-López Francisco, Gómez-Cruz Ángel J., Cruz-Miranda Ana L., Martínez-Villaseñor Esteban, Alonzo-García Carlos J., González-Álvarez Roberto, Díaz-Aceves Paola E., Alvarado-Rodríguez Alejandra, Rivera-Espíritu Héctor J., González-Ruiz Roberto, Morel-Cerda Eliana C.		Evolución de los fármacos antisecretores: Farmacología y usos clínicos	174
Evaluación mediante el modelo BAROS de los resultados de pacientes con 1 año postquirúrgico de Manga y Bypass Gástrico para el tratamiento de obesidad	143	Lazcano-Becerra Monserrat, Velarde-Ruiz Velasco José A., Aldana-Ledesma Juan M., Gómez-Castaños Paulo C., Díaz-Aceves Paola E., García-Jiménez Edgar S.	
León-Quintero Narcizo, Llamas-Prieto Luis E., Rodríguez-Rodríguez Gilberto, Sánchez-Rentería Miriam, León-Quintero Loreto M., Hernández-Vázquez Moises, Tello-Gálvez Lorena S., Parada-Gallardo Francisco J., Moreno-Díaz E. Alejandro.		Manifestaciones gastrointestinales en Diabetes Mellitus y factores asociados	185
Hígado graso: Principal motivo de consulta en el Centro de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología (CIEHG), México	150	Sánchez-Maza Yolopsi DJ., Meixueiro-Daza Arturo, García-Zermeño Karla R., Remes-Troche José M.	
Contreras-Omaña Raúl, Téllez-Jaén Stephany, López-Covarrubias Eliot F.		Reporte de caso	
		Síndrome de Heyde: Implicaciones fisiopatológicas entre estenosis aórtica y angiodisplasia gastrointestinal	191
		Velarde-Ruiz Velasco José A., Guzmán-Lepe Abrahán, García-Zermeño Karla R., Aldana-Ledesma Juan M., López-Peña Luis S.	
		Imagen clínica	
		¿Gas hepático o neumobilia?	195
		Martínez-Villaseñor Esteban, Velarde-Ruiz Velasco José A.	
		Colitis pseudomembranosa en paciente con íleo	196
		Aldana-Ledesma Juan M., Velarde-Ruiz Velasco José A.	
		Megalitiasis colédoco-cística: un reto terapéutico	197
		Guzmán-Lepe Abrahán, Velarde-Ruiz Velasco José A.	
		Flash MD	
		Abordaje de diarrea aguda en el adulto	198
		Schmidt-Ramírez Alejandro, Rivera-Espíritu Joel.	
		Enfermedades hepáticas del embarazo	199
		Tapia-Calderon Diana K., Rangel-Orozco María F.	



Estimado lector

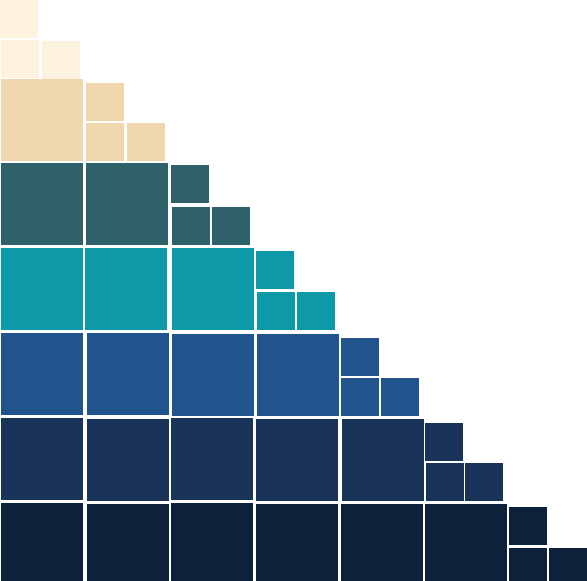
Es un placer saludarte en este año 2019 que apenas comienza y que esperamos esté lleno de éxitos y avances en el conocimiento médico por difundir. Queremos agradecer a todos y cada uno de ustedes por brindarnos su confianza y participar en esta ardua labor de difundir temas médicos de actualidad. Cada número representa para nosotros la posibilidad de brindar conocimiento de calidad, pero también un gran reto. Todas nuestras ediciones tienen como premisa número uno brindar publicaciones y temas de calidad, que no solo sirvan para aportar nuevos conocimientos; sino que también inciten a todos nuestros lectores a aventurarse en nuevas áreas. Nuestro deseo no sólo es brindar espacio a los investigadores y clínicos, si no fomentar el hábito de la divulgación científica en cada uno de los profesionales de la salud, para mejorar la formación de recursos humanos que brinden atención de la más alta calidad a la población.

En este especial dedicado a la Hepatología y la Gastroenterología, se conjuntó la participación de 5 centros de referencia en el país para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas y digestivas; centros que son formadores de profesionales de la salud y que se dedican a la investigación y difusión de la ciencia mexicana.

Agradecemos a los autores y coordinadores de cada centro por su valiosa participación. Por lo que estamos seguros de que el contenido será gratamente recibido y analizado ya que aportan información importante de nuestra población.

Como siempre, los seguimos invitando a participar activamente en ésta que es su publicación. Todo el Comité Editorial de la Revista Médica MD, les reitera nuestro más profundo agradecimiento y les envía los mejores deseos para este año.

“La formulación de un problema, es más importante que su solución”
Albert Einstein



ATENTAMENTE
Comité Directivo y Editorial



Aniversario de la especialidad de Gastroenterología en el Hospital Civil de Guadalajara

Velarde-Ruiz Velasco José Antonio

Profesor titular de la especialidad de gastroenterología
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

A propósito del aniversario número 45 que cumplirá este año la especialidad de gastroenterología de nuestro querido Hospital Civil de Guadalajara me gustaría compartir algunos datos históricos sobre esta hermosa especialidad.

La gastroenterología en México surgió como especialidad durante la primera mitad del siglo XX. En el año de 1924, don Genaro Escalona, quien dirigía el Hospital General de México, decidió reorganizar los servicios médicos a tono con la época, contando con la participación de tres entusiastas y jóvenes médicos, los cuales inician la "era de las especialidades" en nuestro país: Ignacio Chávez, en cardiología; Aquilino Villanueva, en urología, y Abraham Ayala González en gastroenterología. Se considera que es la figura de don Abraham Ayala González la que dominó el panorama gastroenterológico en esa época ya que fundó el primer servicio de la especialidad en México. En 1935, fundó y presidió por muchos años la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) e inició la publicación de la revista de la AMG, que continúa hasta la fecha; asimismo, inició los cursos de posgrado de la especialidad en 1936. Posteriormente los cursos de especialización se extendieron al Instituto de la Nutrición, Hospital Juárez, Hospital General del Centro Médico Nacional, Centro Médico La Raza, Hospital Español y al Hospital Militar.

De esta manera, al iniciarse la formación de especialistas en gastroenterología en la Ciudad de

México, se inició la expansión por todo el país, sin ser la excepción la ciudad de Guadalajara. Así, en el año de 1947 un visionario y ejemplar maestro con esa mística de vocación y servicio, como lo fue el distinguido maestro Luis Pérez Parra, formó el servicio de Gastroenterología en el Hospital Civil de Belén, hoy Fray Antonio Alcalde, siendo éste médico y quirúrgico. El Maestro Pérez Parra fue el pionero de la endoscopia rígida y después flexible en el occidente del país, siendo el primero en realizar las esofagectomías no torácicas, la vagotomía troncular, el manejo de la enfermedad ulcerosa; y de igual manera fue quien marcó el camino de cómo hacer de nuestra especialidad un arte, de cómo crear, producir, fomentar y enseñar la Gastroenterología en nuestro viejo caserón de Belén, iniciando parte de la historia de la Gastroenterología en Jalisco.

La Universidad de Guadalajara y el Consejo General Universitario, a partir del año de 1974, y a través de la ahora desaparecida Escuela de Graduados, aprobó otorgar el reconocimiento de la Especialidad en Gastroenterología al Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, y es hasta el año de 1976 que la otorga al Instituto Mexicano del Seguro Social con sede en el Centro Médico Nacional de Occidente.

En 1986, el Dr. Pérez Parra se retiró por problemas de salud, entrando en funciones como jefe el Dr. Alfredo Lepe Oliva, uno de sus alumnos más destacados que contaba con la misma mística y vocación de servicio y docencia. Él implementó los cambios y avances de la ciencia y la tecnología a su servicio, luchando siempre por la

excelencia académica de sus residentes, siempre con esa doctrina altruista. Con esta visión, el Dr. Lepe Oliva dividió el servicio en cinco áreas básicas en la enseñanza de la gastroenterología, siendo estas las clínicas de "Esófago, Estómago y Duodeno", "Hígado", "Vesícula, vías Biliares y Páncreas", "Intestino delgado y Colon"; y la clínica de "Tumores gastrointestinales". El servicio de Gastroenterología del Antiguo Hospital Civil también fue pionero de la cirugía laparoscópica, de la fundación del departamento de endoscopia y del servicio de nutrición enteral y parenteral. Incorporando los avances de la ciencia y la tecnología, se integró el departamento de Biología Molecular, con áreas de investigación e innovación en el campo de la hepatología. Conforme avanzó la ciencia, crecieron las necesidades de contar con nuevas opciones terapéuticas; de esta forma, también se inició el primer programa de trasplante hepático del occidente del país. En 1996 se dictamina la especialidad de Gastroenterología clínica. Durante todo este periodo el Dr. Lepe formó varias generaciones de grandes especialistas.

En el año 2011, tras de la muerte del Dr. Lepe, se designó al Dr. Francisco Álvarez López como jefe del servicio de Gastroenterología del hoy llamado Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, médico con amplia experiencia y producción científica en enfermedades pancreato-biliares que por más de 10 años estuvo al frente de la clínica de "páncreas y vías biliares". En esta fecha se designó también como profesor de la especialidad al Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velasco, quien en conjunto con el

"Camino lento, pero nunca camino hacia atrás"

Abraham Lincoln

Dr. Álvarez López han aumentado la productividad científica de la gastroenterología, haciendo presencia en congresos nacionales e internacionales junto con los residentes en formación y logrando desde entonces que la mayoría de los egresados obtengan la certificación del Consejo Mexicano de Gastroenterología. De esta forma, a 45 años de la aprobación de la especialidad, el Hospital Civil de Guadalajara ha contribuido a la formación de recursos humanos en salud de excelencia académica reconocida en todo el país.

Finalmente, dentro de los objetivos del programa de posgrado de la especialidad de gastroenterología, nos hemos trazado estar presentes con trabajos de investigación clínica en los principales eventos académicos nacionales e

internacionales como lo son el congreso nacional de Gastroenterología de la AMG, el congreso nacional de Hepatología de la Asociación Mexicana de Hepatología, el congreso internacional de avances en medicina de los Hospitales Civiles de Guadalajara, buscando siempre culminar con la publicación de dichos trabajos.

Por lo anterior, el grupo de investigación clínica y profesores de la especialidad de gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara hemos preparado este número para la Revista Médica MD, donde se presentan artículos de revisión de cuatro problemas clínicos comunes; trabajos de investigación originales de nuestro hospital y colaboraciones con otros hospitales de todo el país. En este número encontrarán datos interesantes sobre

hígado graso, pancreatitis aguda, infecciones en cirrosis, síndrome de intestino irritable y distensión abdominal; cuestiones emergentes como pruebas de detección de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, síntomas gastrointestinales en diabetes entre otros.

Los invitamos a disfrutar este excelente suplemento de enfermedades digestivas y pancreato-hepatobiliares.

Referencias

- Plan único de especializaciones médicas (PUEM) en Gastroenterología. UNAM. México, D.F. 2008.
- Programa académico de la especialidad en Gastroenterología 1996-1997. Centro Universitario de Ciencias de la salud. Universidad de Guadalajara

Alteración de la química hepática en pacientes obstétricas críticamente enfermas

Chávez-Ramírez Rosa M., Velarde Ruiz-Velasco José A., Morel-Cerda Carolina E., Velarde-Chávez José A., Lazcano-Becerra Monserrat, Rangel-Orozco María F., Mercado-Jáuregui Lydia A., Bocaletti García Marcos M., Gómez-Quiroz Ofelia G., Filio-Hermosillo Andrea C., Barajas-Correa Dámaso I.

Autor para correspondencia

Rosa Margarita Chávez-Ramírez, Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos. Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Mariano Bárcenas 1164, Colonia Miraflores. Código postal 44260. Guadalajara, Jalisco. Contacto al correo electrónico: magychr74@yahoo.com.mx

Palabras clave: embarazo, enfermedades hepáticas propias del embarazo, química hepática, pruebas de función hepática.

Keywords: liver chemistries, liver disease related to pregnancy, liver function test, pregnancy.



Alteración de la química hepática en pacientes obstétricas críticamente enfermas

Chávez-Ramírez RM^a, Velarde Ruiz-Velasco JA^b, Morel-Cerda CE^b, Velarde-Chávez JA^c, Lazcano-Becerra M^b, Rangel-Orozco MF^b, Mercado-Jáuregui LA^b, Bocaletti-García MM^b, Gómez-Quiroz OG^d, Filio-Hermosillo AC^d, Barajas-Correa DI^e.

Resumen

Introducción

Las alteraciones en la química hepática durante el embarazo pueden deberse a múltiples causas, siendo las enfermedades hepáticas propias del embarazo las más frecuentes. Dentro de este grupo de patologías se engloban la hiperémesis gravídica, preeclampsia-eclampsia, colestasis intrahepática del embarazo, el síndrome HELLP y el hígado graso agudo del embarazo. Es importante identificarlas de forma temprana por el impacto en el pronóstico tanto para la madre como el feto.

Material y Métodos

Estudio descriptivo y retrospectivo, que incluyó a todas las pacientes ingresadas en la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos durante el periodo de julio 2017 a julio 2018 y que presentaran alteración en la química hepática. Los datos clínicos, demográficos y laboratoriales fueron tomados de los expedientes clínicos.

Resultados

Se ingresaron un total de 352 pacientes de las cuales 14.2% presentaron alguna alteración en la química hepática. La media de edad fue de 29 años ± 3 y la media de edad gestacional de 34.7 semanas. Dentro de las enfermedades hepáticas propias del embarazo, el 75.5% presentaron preeclampsia, síndrome HELLP en un 49%, eclampsia en el 17%, colestasis intrahepática del embarazo en el 3.8%. Todas las pacientes presentaron elevación de AST con media de 181 IU/l, 39.6% en el rango de 5-15 veces el LSN. Un 90.6% presentó elevación de ALT con una media 157 U/l, 39.6% en el rango de 2-5 veces el LSN. No hubo mortalidad materna.

Discusión

Las enfermedades hepáticas del embarazo son la causa más frecuente de alteración en el perfil hepático de este grupo de pacientes, especialmente a partir del tercer trimestre, siendo la preeclampsia-eclampsia las más prevalentes. La mayoría se presentan con un patrón de daño mixto.

Palabras clave: *embarazo, enfermedades hepáticas propias del embarazo, química hepática, pruebas de función hepática.*

a. Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos. Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

b. Departamento de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

c. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

d. Centro Universitario de Tonalá. Universidad de Guadalajara.

e. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

Autor para correspondencia

Rosa Margarita Chávez-Ramírez, Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos. Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Mariano Bárcenas 1164, Colonia Miraflores. Código postal 44260. Guadalajara, Jalisco.

Contacto al correo electrónico: magychr74@yahoo.com.mx

Biochemical hepatic alterations in critically ill obstetric patients

Abstract

Introduction.

Abnormal liver test during pregnancy can be related to multiple causes, being the liver diseases unique to the pregnant state the most frequent. This group of pathologies include hyperemesis gravidarum, preeclampsia-eclampsia, intrahepatic cholestasis of pregnancy, HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy. It is important to identify these entities early because of the impact on the prognosis for both the mother and the fetus.

Material and Methods.

Descriptive and retrospective study, which included all the patients admitted to the Obstetric Intensive Care Unit during the period from July 2017 to July 2018 and who presented abnormal liver chemistries. The clinical, demographic and laboratory data were taken from the clinical records.

Results.

352 patients were admitted and 14.2% had some alteration in liver chemistries. The mean age was 29 ± 3 years and the mean gestational age was 34.7 weeks. Among the liver diseases unique to pregnancy, 75.5% had preeclampsia, HELLP syndrome in 49%, eclampsia in 17% and intrahepatic cholestasis of pregnancy in 3.8%. All the patients presented elevated AST with mean of 181 IU / l, 39.6% in the range of 5-15 times the upper limit of normal (ULN); 90.6% presented ALT elevation with mean of 157 U / l, 39.6% in the range of 2-5 times the ULN. There was no maternal mortality.

Discussion.

The liver diseases related to pregnancy are the most frequent cause of alteration in the hepatic profile of this group of patients, especially from the third trimester, with pre-eclampsia-eclampsia being the most prevalent. Most are presented with a mixed pattern of liver injury.

Key Words: liver chemistries, liver disease related to pregnancy, liver function test, pregnancy.

Introducción

A pesar de ser un grupo generalmente sano y joven, entre el 3-5% de las mujeres embarazadas presentan alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático durante este periodo, siendo la fosfatasa alcalina y la alfafetoproteína las que mayormente se alteran por la producción placentaria; a su vez, como resultado de la hemodilución, existe "disminución" de la concentración sérica de albúmina. Sin embargo, no existen cambios significativos en las transaminasas, en la bilirrubina y/o en el tiempo de protrombina.

A pesar de que estos cambios son transitorios y rara vez permanentes, el diagnóstico de anormalidades de la función hepática durante el embarazo representan un reto que el equipo multidisciplinario que atiende a la mujer embarazada debe saber abordar.¹

Las patologías propias del embarazo se dividen en tres grupos:

A. *Enfermedades hepáticas exclusivas del embarazo.* En este grupo se encuentran: el síndrome de HELLP (por sus siglas en inglés *Haemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*), la preeclampsia, eclampsia, el hígado graso agudo del embarazo, la colestasis intrahepática del embarazo y la hiperémesis gravídica. Todas estas, pueden las cuales pueden conllevar a severas complicaciones tanto a la madre como para el producto.²

B. *Enfermedades hepáticas intercurrentes en el embarazo.*

C. *Enfermedades crónicas del hígado que pueden ser evidenciadas por el embarazo.*

El objetivo de este estudio fue describir las principales alteraciones en el perfil hepático en pacientes obstétricas críticamente enfermas.

Material y métodos

Se trató de un estudio descriptivo y retrospectivo realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos de la Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de todas las pacientes ingresadas durante el periodo de julio 2017 a julio 2018, independientemente del diagnóstico de ingreso.

Se incluyeron a todas las pacientes que presentaron alteración en las pruebas séricas de funcionamiento hepático. Se tomó como rangos normales de ALT y AST los recomendados por el Colegio Americano de Gastroenterología en sujetos sin factores de riesgo identificables para enfermedad hepática: ALT de 19-25 IU/l, AST 18 IU/l.³

El diagnóstico de las enfermedades hepáticas propias del embarazo se realizó siguiendo los criterios de las Guías de Práctica Clínica.⁴ Se registraron datos demográficos, laboratoriales y clínicos en Excel. Posteriormente, los datos

fueron ingresados a una base y analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 22.0 para realizar estadística descriptiva y fueron reportados como frecuencia y medidas de tendencia central en porcentajes y promedios.

Resultados

Durante el periodo del estudio, se ingresaron un total de 352 pacientes de las cuales 50 (14.2%) presentaron alguna alteración en la química hepática. La media de edad fue de 29 ± 3 años y la media de edad gestacional de 34.7 semanas (41.5% gesta 1, 35.8% gesta 2 y 65% con cesárea previa). Dentro de las comorbilidades, el 20.8% tuvieron dislipidemia, el 5.7% hipertensión arterial sistémica y 3.8% diabetes mellitus. Ninguna paciente tenía antecedente de enfermedad hepática crónica. En cuanto a tóxicos, sólo el 3.8% reportó consumo de alcohol (sin especificar gramos) y el 5.7% tabaquismo. En el perfil metabólico, el 30.2% tenían sobrepeso y 9.4% obesidad de cualquier grado, diabetes gestacional en el 7.5%, además de hipotiroidismo en el 3.8% de los casos.

Respecto a las enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo, 40 pacientes (75.5%) presentaron preeclampsia, síndrome HELLP en un 49%, eclampsia en el 17%, colestasis intrahepática del embarazo en el 3.8%, ninguna paciente tuvo historia de hiperémesis gravídica o hígado graso agudo. Las medias de las diferentes pruebas hepáticas por patología asociada al embarazo se describen en la Tabla 1. El 70% de las pacientes presentaron trombocitopenia y el 83% proteinuria (sin especificar rango). Por ultrasonografía abdominal 5.7% de las pacientes tuvieron esteatosis hepática y en igual porcentaje colelitiasis. Sólo un 9.4% desarrollaron pancreatitis aguda. Ninguna paciente desarrolló hepatitis viral aguda ni tampoco tenían historia de enfermedad hepática crónica.

En relación con el perfil hepático todas presentaron elevación de AST con media de 181 IU/L, 39.6% en el rango de 5-15 veces el límite superior normal (LSN), 26% en el rango 2-5 veces el LSN y 15% >15 veces el LSN. Un 90.6% de las pacientes presentaron elevación de ALT con una media 157 U/L, 39.6% en el rango de 2-5 veces el LSN, seguido de un 32% en el rango de 5-15 veces el LSN y un 11% menos de 2 veces el LSN. Dentro de las pruebas de colestasis, la FA estuvo elevada en el 87% de los casos (media 143 IU/L) y no se reportaron valores de GGT. El 25.5% presentaron elevación de bilirrubinas totales con una media de 1.26. El 95% tenían albúmina baja con una media de 2.5 ± 0.5 g/dl. En cuanto al

patrón de daño hepático, el mixto fue el más frecuente presentándose en un 43.5% de los casos, seguido del patrón hepatocelular en un 33% y colestásico en un 23%. No se reportó defunción intrahospitalaria durante el periodo de estudio.

Discusión y conclusiones

El embarazo se puede ver afectado por enfermedades hepáticas severas que pueden poner en riesgo tanto la vida del feto como de la madre y requieren manejo en una unidad de terapia intensiva. Un aspecto importante que determina los desenlaces clínicos es el reconocimiento temprano de estas patologías, ya que pueden cursar asintomáticas y sólo manifestarse bioquímicamente. Las alteraciones en la química hepática son más frecuentes en pacientes jóvenes, durante el tercer trimestre de gestación y las enfermedades hepáticas propias del embarazo representan la etiología más prevalente. En nuestro estudio se confirmó todo lo anteriormente mencionado, y contrasta con otras series, en las cuales se ha reportado que las enfermedades hepáticas exclusivas del embarazo son la causa de un 67% hasta un 89% de los casos de química hepática alterada, siendo la preeclampsia-eclampsia la más frecuente.^{5,6}

Con el objetivo de identificar cuáles eran las causas más frecuentes de alteración en la función hepática en embarazadas de la India, se realizó un estudio prospectivo que incluyó a 125 pacientes. En el 57.6% la alteración de la química hepática se debió a condiciones específicas del embarazo. Durante el primer y segundo trimestre la hiperémesis gravídica se presentó en el 55.8% de los casos y hepatitis virales en el 47%. En el tercer trimestre, el síndrome HELLP ocupó el 28% y el hígado graso agudo del embarazo un 14.8%. La mortalidad global y perinatal fue del 20% y 24.6% respectivamente.⁷

En un estudio retrospectivo que incluyó 48 pacientes embarazadas con alteración en la química hepática reportaron resultados similares. La media de edad fue de 31 años (rango 19-40 años) y primigestas en el 40%. El 84% de las alteraciones del perfil hepático se debió a enfermedades propias del embarazo. En el primer trimestre el 94% se debió a hiperémesis gravídica; en el tercer trimestre se presentó el síndrome HELLP en el 31% de los casos y preeclampsia en el 21%. En las pacientes con hiperémesis gravídica la media de ALT fue de 103.5 U/L y AST 73 U/L; en las de preeclampsia, la media fue de 115 U/L y 66 U/L, respectivamente.⁸

En nuestro estudio ninguna paciente falleció, esta baja

Tabla 1. Química hepática en mujeres con enfermedad hepática asociada al embarazo

Patología	Plaquetas	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	FA (UI/L)	Alb (g/dL)	BT (mg/dL)
HELLP	63,807	250	213	152.3	2.52	1.49
Preeclampsia	99,180	186	149	145.9	2.52	1.12
Eclampsia	146,560	148	86	120	2.15	0.78

Niveles promedio de química hepática en pacientes embarazadas con enfermedades hepáticas asociadas al embarazo
Abreviaturas: FA, fosfatasa alcalina; Alb, albúmina; BT, bilirrubinas totales.

mortalidad se puede explicar porque se trata de un centro de tercer nivel y de una unidad de cuidados especializados con un conocimiento amplio en el manejo de estos casos. La mortalidad materna reportada en las diferentes series oscila entre un 5% hasta un 20%.^{5,6} En un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido, se identificaron 142 pacientes embarazadas con alteración de la química hepática, la mayoría de los casos por enfermedades hepáticas propias del embarazo: preeclampsia un 48%, síndrome HELLP un 21% y colestasis obstétrica un 16%. A pesar de la elevada morbilidad hepática, no se reportó muerte materna, lo cual se explica por el cuidado médico y obstétrico especializado.⁹

En cuanto a las limitaciones de este estudio, cabe mencionar que no se dio seguimiento a los niveles de las pruebas hepáticas para establecer un comportamiento. Tampoco se evaluaron los desenlaces o complicaciones en el

feto que son importantes en el contexto de las enfermedades hepáticas asociadas al embarazo. Ninguna paciente se diagnosticó con hígado graso agudo del embarazo, lo cual se puede explicar por la falta de consenso en cuanto a los criterios diagnósticos y la necesidad de biopsia hepática para confirmar el diagnóstico. El estudio se realizó en pacientes críticamente enfermas por lo que se debe considerar factores como sepsis o uso de nutrición parenteral que pudieran haber contribuido a niveles tan elevados del perfil hepático.

En conclusión, las enfermedades hepáticas del embarazo son la causa más frecuente de alteración en el perfil hepático de este grupo de pacientes, especialmente a partir del tercer trimestre, siendo la preeclampsia-eclampsia las más prevalentes. La mayoría se presentan con un patrón de daño mixto, tanto hepatocelular como colestásico.

Referencias bibliográficas

1. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176-194.
2. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(3):182-193.
3. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):18-35.
4. Atención integral de la preeclampsia en el segundo y tercer niveles de atención: Secretaría de Salud; 2008.
5. Tank PD, Nandanwar YS, Mayadeo NM. Outcome of pregnancy with severe liver disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;76(1):27-31.
6. Mishra N, Mishra VN, Thakur P. Study of abnormal liver function test during pregnancy in a tertiary care hospital in Chhattisgarh. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(Suppl 1):129-135.
7. Harish K, Nitha R, Harikumar R, Sunil K, Varghese T, Sreedevi NS, et al. Prospective evaluation of abnormal liver function test in pregnancy. *Trop Gastroenterol*. 2005;26(4):188-193.
8. Wong HY, Tan JY, Lim CC. Abnormal liver function tests in the symptomatic pregnant patient: the local experience in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33(2):204-8.
9. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002;51(6):876-80.

Frecuencia del síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con colitis ulcerosa mediante pruebas de aliento

Olivares-Guzmán Laura O., Escobar-Ceballos Luis GS., Gómez-Castaños Paulo C., Coss-Adame Enrique, Furusho-Yamamoto Jesús K., Sarmiento-Aguilar Andrea.

Autor para correspondencia

Olivares-Guzmán Laura Ofelia. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Laboratorio de motilidad, Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Contacto al correo electrónico: laura_olivaresma@hotmail.com

Palabras clave: Colitis ulcerosa, metanogénesis, prueba de aliento, SIBO.

Keywords: Breath test, metahogenesis, SIBO, ulcerative colitis.



Frecuencia del síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con colitis ulcerosa mediante pruebas de aliento

Olivares-Guzmán LO, Escobar-Ceballos LGS, Gómez-Castaños PC, Coss-Adame E, Furusho-Yamamoto JK, Sarmiento-Aguilar A.

Resumen

Introducción

El síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO) se presenta con frecuencia en diferentes enfermedades gastrointestinales, sobre todo en presencia de condiciones predisponentes. Es difícil definir la verdadera prevalencia de SIBO en pacientes con colitis ulcerosa (CU) por la variedad de manifestaciones clínicas que los pacientes con SIBO presentan similares a los de otras condiciones frecuentes en CU. No existen estudios previos realizados en este tipo de pacientes.

Objetivo

Evaluar la frecuencia de SIBO en pacientes con CU en remisión clínica mediante pruebas de aliento.

Material y métodos

Estudio transversal en pacientes con diagnóstico histopatológico de CU en remisión clínica, bioquímica y endoscópica (Mayo 0-1) que cumplieron con los criterios para la realización de prueba de aliento de hidrógeno y metano. Se recabaron las variables demográficas y clínicas de los pacientes. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 24.

Resultados

Se estudiaron 30 pacientes con CU en remisión con edad actual media 42.5 años con una mediana de 5 años de evolución (rango 3-9.5). Al realizar la prueba de aliento con hidrógeno y metano se encontró que la frecuencia de SIBO fue de 50% (15 de 30 pacientes). El tránsito orocecal tuvo mediana de 120 micropartículas por millón. La frecuencia de metanogénesis fue universal en el transcurso de la prueba con un basal del 76.6%. Ninguno de los pacientes tuvo niveles diagnósticos de metano para la confirmación de SIBO. Existió una correlación significativa entre síntomas y el incremento de gas en pacientes con SIBO ($p=0.006$).

Conclusión

La frecuencia de SIBO fue del 50% en pacientes con CU en remisión endoscópica, la cual es más alta que la reportada en otras enfermedades gastrointestinales. La metanogénesis fue universal en los pacientes con CU. Es importante considerar SIBO como una causa en los diagnósticos diferenciales de síntomas gastrointestinales en pacientes con CU en remisión clínica.

Palabras clave: *Colitis ulcerosa, metanogénesis, prueba de aliento, SIBO.*

Clinica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Laboratorio de motilidad, Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Autor para correspondencia
Olivares-Guzmán Laura Ofelia. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Laboratorio de motilidad, Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.
Contacto al correo electrónico:
laura_olivaresma@hotmail.com

Frequency of small intestine bacterial overgrowth in breath tests from patients with ulcerative colitis

Abstract

Introduction.

Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is present in different gastrointestinal diseases, especially in the presence of predisposing conditions. It is difficult to define the true prevalence of SIBO in patients with ulcerative colitis (UC) because of the variety of clinical manifestations that patients with SIBO present, which can be similar to other conditions. There are no previous studies regarding SIBO in Mexican patients with UC. Thus, the goal of this study was to evaluate the frequency of SIBO by means of breath tests in patients with active and remission UC compared to non-UC controls.

Material and methods.

Cross-sectional study in patients with histopathological diagnosis of UC in clinical, biochemical and endoscopic remission (Mayo 0-1) who met the criteria to undergo a hydrogen and methane breath test. The demographic and clinical variables of the patients were collected. Statistical analysis was performed with SPSS software version 24.

Results.

We studied 30 patients with UC in remission with current mean age 42.5 years with a median of 5 years of evolution (range 3-9.5). Of these, 23 were women (62.2%) and 14 men (37.8%). When the breath test with hydrogen and methane was performed, the frequency of SIBO was found to be 50% (15 out of 30 patients). The orocecal transit had a median of 120 microparticles per million. The frequency of methanogenesis was universal in the course of the test with a baseline of 76.6%. None of the patients had diagnostic methane levels to confirm SIBO. There was a significant correlation between symptoms and gas increase in patients with SIBO ($p = 0.006$).

Conclusion.

The frequency of SIBO was 50% in patients with UC in endoscopic remission, which is higher than that reported in other gastrointestinal diseases. Methanogenesis was observed in all patients. It is important to consider SIBO as a cause of gastrointestinal symptoms in patients with UC in clinical remission.

Key Words: Breath test, methanogenesis, SIBO, ulcerative colitis.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) forma parte del grupo de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) y consiste en una condición crónica inflamatoria continua de la mucosa del colon. Clínicamente se presenta con dolor abdominal, diarrea con sangre, fatiga, pérdida de peso y puede o no acompañarse de manifestaciones extraintestinales (MEIS).¹

La expresión clínica de esta enfermedad es variable y es concordante con el grado de severidad.¹ Cuando el paciente tiene actividad leve, los síntomas pueden ser inespecíficos, como distensión y/o dolor abdominal y diarrea; en cambio, cuando el paciente con EII se encuentra en remisión clínica, la presencia de síntomas vagos gastrointestinales por otras causas puede llegar a complicar la identificación del origen de los síntomas o la presencia de actividad clínica leve.

El sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO) es una condición en la cual el intestino delgado es colonizado por un número excesivo de microbios anaerobios y aerobios que normalmente se encuentran en el colon.² Se caracteriza por tener una expresión clínica variable, que va desde síntomas inespecíficos como diarrea y distensión abdominal, hasta la malabsorción.³ Originalmente fue descrito hace décadas

como una causa de malabsorción en individuos con alteraciones en la anatomía intestinal y/o en la motilidad o secreción gástrica.⁴

Más recientemente, el concepto de SIBO ha ido creciendo para explicar síntomas en muchos otros grupos de pacientes y las pruebas de aliento, especialmente aquellas basadas en la excreción de hidrógeno como consecuencia de la fermentación de sustratos de carbohidratos no absorbibles, han reemplazado casi por completo a los aspirados yeyunales para el diagnóstico de SIBO.^{5,6}

Es difícil definir la verdadera prevalencia de SIBO en pacientes con CU, ya que la variedad de manifestaciones clínicas que los pacientes con SIBO presentan, es similar a los de otras condiciones frecuentes en CU como exacerbaciones de la enfermedad o síndrome de intestino irritable.^{7,8}

Debido a que no existen estudios que analicen la frecuencia de SIBO en pacientes con CU, se decidió realizar este análisis.

Material y métodos

Estudio transversal realizado en la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Departamento de

Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo de marzo de 2017 a agosto de 2017.

Se incluyeron al análisis pacientes con diagnóstico histopatológico de CU en remisión clínica, bioquímica y endoscópica (Mayo 0-1) que cumplieron con los criterios para la realización de prueba de aliento de hidrógeno y metano, como el no uso de antibióticos durante cuatro semanas previas; 12 horas previas al estudio realizaron ayuno; 24 horas previas consumieron una dieta baja en fibra y se restringió el aseo dental/bucal.

Se excluyeron pacientes con antecedente de uso de enemas o cirugía abdominal por CU u otra causa.

Se recabaron las variables demográficas y clínicas de los pacientes incluyendo sexo, edad y años de evolución de la enfermedad.⁴ El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 24, utilizando número y porcentaje para describir frecuencia de variables categóricas, media y desviación estándar como medida de tendencia central para las variables cuantitativas continuas de distribución normal y mediana y rango para las variables cuantitativas continuas de distribución anormal. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para mostrar relación entre el número de síntomas y la cantidad de gas producido.

Prueba de aliento

Fundamento: Prueba basada en el principio de que la fermentación de los carbohidratos por la microbiota intestinal, principalmente bacterias anaerobias localizadas en el colon, es la única fuente de hidrógeno en el cuerpo. Cuando las bacterias del colon colonizan el intestino delgado, como sucede en SIBO, la fermentación de los carbohidratos en el intestino delgado produce una cantidad mayor y prematura de gas hidrógeno de la esperada. Este gas hidrógeno (H_2) se produce de manera difusa en la circulación sistémica y es excretado a través de los pulmones al aire exhalado.⁴

Técnica: Previo a la realización de la prueba de aliento, se solicitó a los pacientes, el no uso de antibióticos durante cuatro semanas previas; 12 horas previas al estudio realizaron ayuno; 24 horas previas consumieron una dieta baja en fibra y se restringió el aseo dental/bucal.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población

	Pacientes con CU en remisión n=30 (%)
Sexo	
Masculino	14 (46)
Femenino	23 (54)
Edad media en años	42.5 ± 6.2
Mediana de años de evolución	5 (3-9.5)
Extensión de CU	
Proctitis (E1)	3 (10)
Pancolitis (E3)	27 (90)
Mediana de calprotectina fecal mcg/gr (rango)	106 (47.25 a 255.25)

Los pacientes exhalaban dentro de un tubo conectado a una bolsa obteniendo sus niveles basales de hidrógeno y metano, posteriormente consumieron vía oral un sustrato con 10 g de glucosa (fermentable) y realizaron una secuencia de exhalaciones cada 15 minutos durante 3 horas.

Para el diagnóstico de SIBO se reconoció un incremento de hidrógeno de 20 partes por millón o más de la basal o un aumento de metano de 10 partes por millón o más y un doble pico en la gráfica de exhalación de hidrógeno y metano.

Resultados

Se incluyeron al estudio 30 pacientes con CU en remisión. Las características sociodemográficas de la población se muestran en la Tabla 1. Al realizar la prueba de aliento con hidrógeno y metano se encontró que la frecuencia de SIBO fue de 50%. El tránsito orocecal tuvo una mediana de 120 micropartículas por millón. La frecuencia de metanogénesis fue universal en el transcurso de la prueba con un basal del 76.6%. Destaca que ninguno de los pacientes tuvo niveles diagnósticos de metano para la confirmación de SIBO. Existió una correlación significativa entre síntomas y el incremento de gas en pacientes con SIBO ($r=0.86$, $p=0.006$).

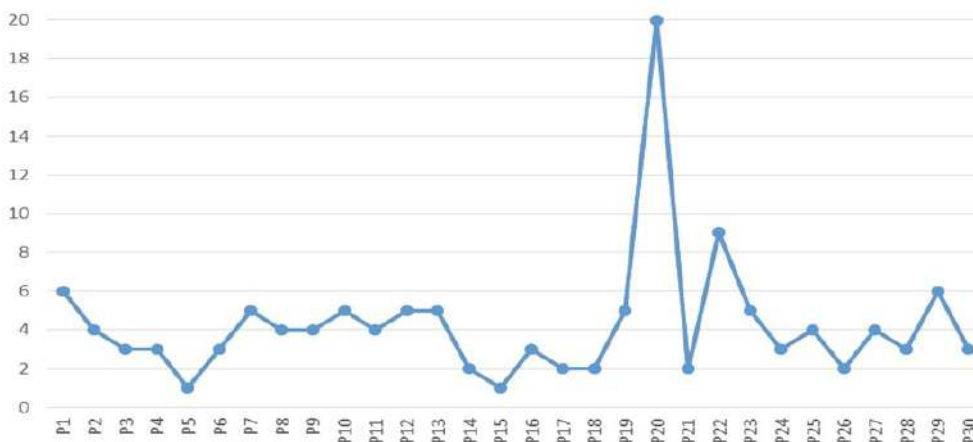


Figura 1. Niveles basales de metano en pacientes con colitis ulcerosa. La metanogénesis en el estudio fue universal.

Discusión y conclusiones

Existe un número significativo de mecanismos que han sido sugeridos para explicar la asociación entre SIBO y EII; en la enfermedad de Crohn (EC) los factores de riesgo identificados son: antecedente de cirugías donde se involucre la válvula ileocecal, la actividad peristáltica intestinal y los factores que inhiben la adhesión bacteriana al epitelio incluidos la descamación epitelial, la mucosa productora de moco íntegra y la secreción productora de IgA.^{7,12,14}

La CU comparte algunas de estas características con EC, excepto que la tasa de cirugías es menor que en los pacientes con EC.¹²

La frecuencia de SIBO en este estudio fue del 50% en pacientes con CU en remisión (clínica, endoscópica y bioquímica); este porcentaje es mayor a lo reportado en otras enfermedades gastrointestinales, sin embargo, es concordante con lo reportado por S.V Rana y colaboradores.¹⁴

El SIBO podría ser una causa frecuente de síntomas similares a los de una exacerbación que fácilmente se puede diagnosticar y tratar. No hay estudios similares en CU donde la extensión de la enfermedad o cronicidad y el uso de fármacos que no sean antibióticos hayan podido ser correlacionados como factores de riesgo para SIBO. El tiempo de tránsito orocecal fue similar al reportado en estudios donde se incluyen pacientes con EC¹⁴ y similar a las medias de tránsito orocecal reportado en estudios en EC.¹⁴⁻¹⁶ Por último la metanogénesis fue universal en los pacientes con CU sobre todo los niveles basales, sin embargo es importante recalcar que este criterio de metanogénesis no fue utilizado para el diagnóstico de SIBO.

Referencias bibliográficas

1. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(3):239-254.
2. Michele Di Stefano, Gabrielli M, Angelo GD, Rienzo TDI, Scarpellini E, Ojetti V. et al. The Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: Two Steps forward, one step backwards?. *Neurogastroenterol and motility*. (2018);30:e13494.
3. S.V. Rana, Scarpellini E, Abenavoli L, Balsano C, Gabrielli M, Lizza F, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Orocecal Transit Time in Patients of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* (2013) 58:2594–2598.
4. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013;4(5):223-231.
5. Gabrielli M, Angelo GD, Rienzo TDI, Scarpellini E, Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. 2013;17(Suppl 2):30-35.
6. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):775-84.
7. Greco A, Caviglia GP, Brignolo P. Glucose breath test and Crohn's disease: Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth and evaluation of therapeutic response. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(11):1376-1381.
8. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M. Small intestinal bacterial overgrowth: Diagnosis and treatment. *Dig Dis*. 2007;25(3):237-240.
9. Johnston KL, Brechmann T, Sperlbaum A, Schmiegel W. Small intestinal bacterial overgrowth. *Vet Clin North Am Anim Pract*. 2014;29(2):523-550.
10. Greco A, Caviglia GP, Brignolo P. Glucose breath test and Crohn's disease: Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth and evaluation of therapeutic response. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(11):1376-1381.
11. Bohm M, Siwiec RM, Wo JM. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(3):289-299.
12. Rana SV, Sharma T, Kaur J. Relationship of cytokines, oxidative stress and GI motility with bacterial overgrowth in ulcerative colitis patients. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(8):859-865.
13. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):604-616.
14. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. 2000 Dec;95(12):3503-6.

Hiperlactatemia y mortalidad en pacientes con Falla Hepática Aguda en Crónico

Flores-Mendoza José F., Velarde-Ruiz Velasco José A., Aldana-Ledesma Juan M., Morel-Cerda Eliana C., Díaz-Aceves Paola E., Alonzo-García Carlos J., Mercado-Jauregui Lydia A., López-Cota Grace A., Cruz-Mirana Ana L., Marfil-Garza Braulio.

Autor para correspondencia

José Francisco Flores Mendoza. Hospital Civil Fray Antonio Alcalde de Guadalajara, Calle Coronel Calderón No. 777, Colonia El Retiro, CP 44280, Guadalajara, Jalisco. México. Teléfono. +52 33 3942 4400. Contacto al correo electrónico: jffloresmendoza@gmail.com

Palabras clave: falla hepática aguda en crónica, hiperlactatemia, mortalidad, cirrosis, lactato.

Keywords: acute-on-chronic liver failure, cirrhosis, hyperlactatemia, lactate, mortality.



Hiperlactatemia y mortalidad en pacientes con Falla Hepática Aguda en Crónico

Flores-Mendoza JF^a, Velarde-Ruiz Velasco JA^a, Aldana-Ledesma JM^a, Morel-Cerda EC^a, Díaz-Aceves PE^a, Alonzo-García CJ^a, Mercado-Jauregui La^a, López-Cota GA^a, Cruz-Mirana AL^a, Marfil-Garza B^b

Resumen

Introducción

La falla hepática aguda en crónico (ACLF, por sus siglas en inglés), es un síndrome con descompensación aguda de una enfermedad hepática crónica asociado a falla orgánica y mortalidad a corto plazo. Se han propuesto 13 definiciones para diagnosticar este síndrome. En nuestro país no existe un consenso sobre cual definición es mejor para diagnosticar esta enfermedad y qué variables de las escalas propuestas tienen una mayor asociación a mortalidad a corto plazo. Además de la falla orgánica, se deben buscar otras variables que se asocien a mortalidad en este tipo de pacientes. El objetivo de este estudio es valorar la asociación de hiperlactatemia (lactato sérico ≥ 2 mmol/L) y mortalidad en pacientes con ACLF.

Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de una serie de casos clínicos. Se valoraron 55 pacientes con ACLF, agrupados en aquellos con hiperlactatemia ($n=35$) (lactato ≥ 2 mmol/L) y sin hiperlactatemia ($n=20$). Se estudiaron las variables como falla orgánica; encefalopatía, coagulopatía, falla renal, falla hepática, falla circulatoria, necesidad de aminas y su asociación con mortalidad. Además, se investigó el rendimiento pronóstico de los niveles de lactato con el desenlace primario y se desarrolló un modelo clínico de predicción de éste.

Resultados

Los niveles de lactato ≥ 2 mmol/L se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad (OR 4.57, IC 95% 1.57-13.29), y esta asociación persistió posterior a realizar un análisis multivariado ajustado a puntaje de Child-Pugh, desencadenante y número de órganos con falla (OR 10.715, IC 95%, 1.343-85.489). Por último, los niveles elevados de lactato tuvieron una sensibilidad de 88.9% (IC 95% 70.8-97.6), especificidad de 60.7% (IC 95% 40.9-78.5), con un área bajo la curva de 0.75 (IC 95% 0.62-0.88) para la predicción de muerte.

Discusión

Existe una asociación entre la hiperlactatemia y la mortalidad en los pacientes con ACLF.

Palabras clave: falla hepática aguda en crónica, hiperlactatemia, mortalidad, cirrosis, lactato.

a. Servicio de Gastroenterología.
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

b. Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Autor para correspondencia

José Francisco Flores Mendoza. Hospital Civil Fray Antonio Alcalde de Guadalajara, Calle Coronel Calderón No. 777, Colonia El Retiro, CP 44280, Guadalajara, Jalisco. México. Teléfono. +52 33 3942 4400.

Contacto al correo electrónico:
jffloresmendoza@gmail.com

Hyperlactatemia and mortality in patients with acute-on-chronic liver failure

Abstract

Introduction.

Acute Liver Failure (ACLF) is a syndrome with an acute decompensation of a liver chronic disease associated to organic failure, and short-term mortality. (1). 13 definitions for the diagnosis of the syndrome have been proposed. (2) In México there is no consensus concerning which definition is better to diagnose the disease and the variables from the proposed scales that have a higher association to short-term mortality. Besides the organic failure, it is necessary to look for other variables associated to mortality on this type of patients. The objective of this study is to assess the association of hyperlactatemia (Serum Lactate ≥ 2 mmol/L) and mortality on patients with ACLF.

Material and Methods.

An observational, descriptive, cross-sectional, retrospective study regarding a series of clinical cases was done. 55 patients with ACLF were assessed, grouped into two, with Hyperlactatemia ($n=35$) Lactate ≥ 2 mmol/L) and with no Hyperlactatemia ($n=20$). The variables studied were: organic failure, encephalopathy, coagulopathy, kidney failure, liver failure, circulatory failure, need for pressors, and their relation to mortality. Also, the prognosis performance was researched with the primary outcome, and a prediction clinical model was developed.

Results.

The levels of lactate ≥ 2 mmol/L were associated to a higher risk of mortality. (RR 4.57, IC 95% 1.57-13.29). After adjusting the variables to the multivariate analysis of the Child-Pugh, triggers, and number of organic failures) this variable kept being statistically related to a higher risk of death (OR 10.715, IC 95%, 1.343-85.489). Finally, there elevated Lactate levels had a sensitivity of 88.9% (IC 95% 70.8-97.6), a specificity of 60.7% (IC 95% 40.9-78.5), with an area under the curve of 0.75 (IC 95% 0.62-0.88) for the prediction of death.

Discussion.

There is an association between the hyperlactatemia and mortality on patients with ACLF.

Key Words: acute-on-chronic liver failure, cirrhosis, hyperlactatemia, lactate, mortality.

Introducción

La falla hepática aguda en crónica (ACLF) se caracteriza por ser un síndrome con descompensación aguda de enfermedad hepática crónica, asociado a falla orgánica y a mortalidad a corto plazo.^{1,3} A nivel mundial las causas más comunes son hepatitis por alcohol y hepatitis virales crónicas.⁴ Se han propuesto más de 13 definiciones para diagnosticar este síndrome, siendo las más usadas las propuestas por la APASL (Asian Pacific Association for the Study of the liver), EASL-CLIF (European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure Consortium), y la NACSELD (North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease's) por sus siglas en inglés.

La importancia de este síndrome es su elevada mortalidad a corto plazo que llega a ser de un 50% a 90%,⁵ permitiendo estimar la mortalidad con las escalas previamente comentadas y lograr el reto terapéutico de mejorar las condiciones generales del paciente en un lapso de una semana, tratando de revertir con las medidas terapéuticas específicas el número de fallas orgánicas, que tienen un impacto directamente con la mortalidad, independientemente del grado de falla hepática aguda en crónico o la escala con la que se valore.⁶

No existe un tratamiento específico para ACLF.⁷ Además de la terapia de soporte y la corrección de las fallas orgánicas,

es necesario evaluar en qué momento se debe plantear la posibilidad de un trasplante hepático en estos pacientes. Se ha considerado aceptable que los pacientes con un puntaje MELD ≥ 30 , de ser posible y no tener contraindicaciones, ser sometidos a trasplante hepático (LT) de manera urgente.⁸ Si presentan ACLF grado 1, durante los primeros 7 días, se puede monitorizar hasta cumplir 28 días, ya que la mortalidad puede llegar a ser de un 10% a un 20%, si el paciente llega a tener ACLF grado 2 o 3, dependerá de su número de fallas orgánicas y su score de ACLF, ya que los pacientes con ≥ 4 fallas orgánicas o > 64 puntos en el EASL-CLIF score, es poco probable que sobrevivan.⁹

Además de la falla orgánica, existen otras variables que se relacionan directamente a la mortalidad en estos pacientes; como la hiperlactatemia (lactato sérico ≥ 2 mmol/L). La cual incluso se podría usar como meta terapéutica en este tipo de pacientes.¹⁰ Por ello, el objetivo de este trabajo fue investigar la asociación entre hiperlactatemia y mortalidad en los pacientes con falla hepática aguda en crónico.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de una serie de casos clínicos consecutivos de 200 pacientes con cirrosis descompensada, ingresados de manera consecutiva durante

los periodos de abril a diciembre del 2017 en el Hospital Civil Fray Antonio Alcalde de Guadalajara a cargo del servicio de Gastroenterología. Se utilizaron los criterios de la EASL-CLIF basados en su calculador en línea ACLF-CLIF-C, para definir falla hepática aguda en crónica. Se obtuvieron un total de 55 pacientes que cumplían criterios de ACLF. Se dividieron en dos grupos, el grupo 1) los pacientes con hiperlactatemia al ingreso ($n=35$), grupo 2) pacientes sin hiperlactatemia al ingreso ($n=20$). El desenlace primario fue mortalidad general y como desenlace secundarios mejoría de ACLF. También se analizó el rendimiento de las escalas de NACSELD y APASL, para la predicción del desenlace primario.

Definición de variables

Se definió hiperlactatemia como la presencia de lactato sérico ≥ 2 mmol/L en sangre arterial, al momento del ingreso hospitalario. ACLF fue definida de acuerdo con APASL, que incluye: bilirrubinas séricas > 5 mg/dl, coagulopatía INR > 1.5 o TP $< 40\%$ actividad, complicado dentro de las primeras 4 semanas con ascitis y/o encefalopatía. Así como según NACSELD: Presencia de 2 o más fallas orgánicas, falla neurológica: encefalopatía hepática grado 3 o 4. Falla renal: necesidad de terapia de sustitución renal. Falla respiratoria: Necesidad de soporte mecánico o ventilatorio y choque: PAM < 60 mmHg.

Se recolectó información de cada caso como edad, sexo, duración de la estancia intrahospitalaria, etiología de la cirrosis (se dividió de manera dicotómica entre alcohólica y otras, ya que la alcohólica abarcaba el 80% de las causas, y las otras etiologías, por ejemplo, viral, NASH, autoinmune y criptogénica, representaron solamente 20% en total).

Otras variables como puntaje de Child-Pugh, clasificado como A, B o C. MELD, MELD Na, lesión renal, grado de lesión renal (I, Ia, Ib, II y III). Uso de terapia de sustitución renal, uso de aminos vasoactivas, APACHE II, número de fallas orgánicas, presencia de SIRS, plaquetas, INR, uso de ventilación mecánica, criterios de falla hepática aguda en crónica según APASL y NACSELD. Grado y puntaje de ACLF (grado 1, 2 y 3), desencadenante y/o insulto (el cual se dividió en infección y otros, debido a que las infecciones abarcaban el 50% aproximado de los desencadenantes, y junto con el alcohol abarcaban más del 80%). Presencia de hemorragia de tubo digestivo alto (variceal y no variceal), encefalopatía y grados según la escala de West Haven fueron consideradas como variables intervinientes.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo entre los grupos para las variables descritas en la sección previa. Para el análisis del objetivo primario se desarrolló un modelo multivariado con una regresión logística binaria y se incluyeron las variables independientes que fueron clínicamente relevantes y que tuvieron una distribución diferente estadísticamente significativa ($p < 0.10$), y posteriormente se desarrolló un modelo pronóstico y se evaluó su rendimiento pronóstico para el desenlace de mortalidad. Se tomó un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se

realizó con el programa Stata 12.0 (Statacorp LP, College Station, Texas, EUA).

Resultados

Características generales de los pacientes

Los pacientes con hiperlactatemia presentaban una mediana de 4.1 mmol/L (rango intercuartil RIQ de 2.7-6.8, $p < 0.001$). La mediana de la edad fue similar en ambos grupos, en los pacientes con hiperlactatemia se encontraba en 47 años y en los que presentaban niveles de lactato normal en 51 años. El sexo masculino se encontró en un 85.7% de los pacientes con hiperlactatemia. La duración de la estancia intrahospitalaria fue similar en ambos grupos, siendo una mediana de 6 días (RIQ 3 a 9) en los pacientes con hiperlactatemia y de 5 a 1 días en los pacientes con lactato normal.

La etiología de la cirrosis se dividió de manera dicotómica, ya que prácticamente en ambos grupos, tanto en pacientes con hiperlactatemia como sin hiperlactatemia, el alcohol era la principal causa, encontrándose en el 80% y 90% respectivamente. En cuanto al puntaje de Child-Pugh se encontró una tendencia de un incremento de Child clase B en los pacientes sin hiperlactatemia, pero no hubo diferencias en la frecuencia de Child clase C ($p=0.56$).

En lo que refiere a la escala MELD, se encontró una mediana de 31 (RIQ 25-37), para los pacientes con hiperlactatemia y los pacientes sin hiperlactatemia fue de 30 (RIQ 29-34) ($p=0.77$). Tampoco se observaron cambios significativos en el MELD Na. La lesión renal aguda se presentó en un 77% de los pacientes con hiperlactatemia, y en 70% de los pacientes que cursaron con lactato normal ($p=0.56$). En cuanto al subtipo de lesión renal aguda, el más común en los pacientes con hiperlactatemia fue el grado Ib (44.4%), seguido del 2 (29.6%), en pacientes que se presentaron con niveles de lactato normal, la mayoría se encontraba en grado 3 (42.9%), seguido del grado Ib (35.7%) ($p=0.32$).

La terapia renal sustitutiva se utilizó en 21.4% de los pacientes con lactato normal, y no hubo pacientes con terapia renal sustitutiva en el grupo de hiperlactatemia ($p=0.01$). El uso de aminos se encontró en 48.6% de los pacientes con hiperlactatemia, mientras, fueron requeridas en 10% de los pacientes con lactato normal ($p=0.004$).

La escala de APACHE II presentaba una mediana de 20 puntos (RIQ 14-23) en los pacientes con hiperlactatemia, y 13 puntos (RIQ 9-20) en los pacientes con niveles de lactato normal ($p=0.02$). La falla orgánica se presentó en 40% de los pacientes con lactato normal, de los cuales, presentaron únicamente 1 falla orgánica en el 30% de ese mismo grupo, únicamente con 5% con dos fallas orgánicas y otro 5% 4 fallas. Por otro lado, en los pacientes con hiperlactatemia, sólo se presentó falla orgánica en el 69.6% de los pacientes, de los cuales, 25.7% tuvo solo 1 falla orgánica, 25.7% 2 fallas orgánicas y 17.1% 3 fallas orgánicas ($p=0.03$). La presencia de SIRS, se observó en un 94.3% de los pacientes con hiperlactatemia, y en 95% de los pacientes sin hiperlactatemia ($p=0.91$).

La mediana de plaquetas fue 128,000 (RIQ 72 mil - 179 mil)

Tabla 1. Características generales

	Lactato elevado n=35	Lactato normal n=20	p
Lactato (mmol/L)	4.1 (2.7-6.8)	1.5 (1.4-1.7)	<0.001
Edad (años)	47 (41-57)	51 (43-62)	0.34
Hombre	30 (85.7)	18 (90)	0.65
Duración de EIH (días)	6 (3-9)	6 (5-1)	0.52
Muerte	24 (68.6)	3 (15)	0.001
Etiología alcohólica	28 (80)	18 (90)	0.33
Puntaje Child-Pugh	12 (11-13)	12 (11-13)	0.09
Clasificación Child-Pugh			
B	2 (5.7)	2 (10)	
C	33 (94.3)	18 (90)	0.56
MELD	31 (25-37)	30 (29-34)	0.77
MELD sodio	32 (29-38)	33 (29-34)	0.65
LRA	27 (77.1)	14 (70)	0.56
Grado de LRA			
1a	2 (7.4)	0 (0)	
1b	12 (44.4)	5 (35.7)	0.32
2	8 (29.6)	3 (21.4)	
3	5 (18.5)	6 (42.9)	
Terapia de soporte renal	0 (0)	3 (21.4)	0.01
Uso de albúmina	15 (55.6)	9 (64.3)	0.59
Uso de aminos	17 (48.6)	2 (10)	0.004
APACHE II (puntos)	20 (14-23)	13 (9-20)	0.02
No falla orgánica	11 (31.4)	12 (60)	0.03

Valores presentados en mediana (RIQ) y frecuencia (%).

Abreviaturas: LRA, lesión renal aguda; EIH, estancia intrahospitalaria.

en pacientes con hiperlactatemia, y en los pacientes con lactato normal la mediana fue 185,000 PLT (RIQ 139 mil -241 mil) ($p=0.005$). En cuanto a los tiempos de coagulación, el INR, presentó una tendencia a estar más prolongado en los pacientes con hiperlactatemia, con una mediana de 2.15 (RIQ 1.73-2.60), mientras que, en los pacientes con lactato normal,

la mediana fue de 1.85 (RIQ 1.57-1.95) ($p=0.06$).

Un dato relevante, fue la presencia de los desencadenantes del insulto, ya que la infección como desencadenante se encontró en un 51.4% de los pacientes con hiperlactatemia y únicamente en un 10% de los pacientes con lactato normal ($p=0.001$). En cuanto a la presencia de HTDA, se observó una tendencia en los pacientes con hiperlactatemia, con un 42.9% contra un 20% en los pacientes con niveles normales de lactato ($p=0.09$). La HTDA variceal se presentó en 53.3% de los pacientes con hiperlactatemia y en el 75% de los pacientes con niveles normales de lactato ($p=0.60$).

En la encefalopatía hepática también hubo una tendencia en los pacientes con hiperlactatemia, ya que se presentó en el 82.9% de los pacientes con hiperlactatemia, contra un 60% de los pacientes que presentaron niveles normales de lactato ($p=0.06$).

En cuanto a la escala APASL, no hubo un cambio estadísticamente significativo, se encontró en el 71.4% de los pacientes con hiperlactatemia y en el 60.4% de los pacientes sin hiperlactatemia ($p=0.38$). Sin embargo, la escala NACSELD, se encontró en un 37.1% de los pacientes con hiperlactatemia, mientras que en los pacientes con lactato normal en un 15% ($p=0.08$), notando una tendencia en este grupo. El puntaje de ACLF según la EASL-CLIF se mantuvo con una mediana de 53 y 50 puntos, respectivamente para los pacientes con hiperlactatemia y con lactato normal ($p=0.43$). Pero, el grado más avanzado lo encontramos en los pacientes con hiperlactatemia en un 37.1% comparado con un 10% en los pacientes sin hiperlactatemia ($p=0.06$). Observando una tendencia.

Tabla 2. Causas de defunción

	Total n=27	Lactato elevado n=24	Lactato normal n=3
Choque séptico	19 (70.4)	18 (75)	1 (33.3)
Neumonía	9 (47.4)	8 (44.4)	1 (100)
IVU	3 (15.8)	3 (16.7)	0 (0)
PBE	2 (10.5)	2 (11.1)	0 (0)
Mixto	5 (26.3)	5 (27.8)	0 (0)
Choque hipovolémico	3 (11.1)	3 (12.5)	0 (0)
Falla hepática	2 (7.4)	1 (4.2)	1 (33.3)
Falla renal	2 (7.4)	1 (4.2)	1 (33.3)
Falla pulmonar	1 (3.7)	1 (4.2)	0 (0)

Se presentan las causas de defunción de los 27 pacientes que fallecieron durante el estudio. No hubo diferencias significativas entre las causas y la presencia de lactato elevado.

Valores presentados en frecuencia (%).

Abreviaturas: IVU, infección de vías urinarias; PBE, peritonitis bacteriana espontánea.

Tabla 3. Factores asociados con mortalidad

	Muerto n=27	Vivo n=28	p
Lactato (mmol/L)	4.5 (2.7-7)	1.8 (1.5-2.4)	<0.001
Edad (años)	50 (44-58)	48 (42-62)	0.90
Hombre	23 (85.2)	25 (89.3)	0.65
Duración de EIH (días)	7 (3-15)	6 (5-9)	0.81
Etiología alcohólica	21 (77.8)	25 (89.3)	0.25
Puntaje Child-Pugh	12 (11-13)	12 (11-13)	0.05
Clasificación Child-Pugh			
B (7-9 puntos)	1 (3.7)	3 (10.7)	
C (>9 puntos)	26 (96.3)	25 (89.3)	0.32
MELD	29 (24-37)	31 (30-37)	0.34
MELD sodio	31 (28-38)	33 (30-37)	0.77
LRA	19 (70.4)	22 (78.6)	0.48
Grado de LRA			
1a	1 (5.3)	1 (4.5)	
1b	7 (36.8)	10 (45.5)	0.92
2	5 (26.3)	6 (27.3)	
3	6 (31.6)	5 (22.7)	
Terapia de soporte renal	2 (10.5)	1 (4.5)	0.46
Uso de albúmina	13 (68.4)	11 (50)	0.23
Uso de aminos	16 (59.3)	3 (10.7)	<0.001
APACHE II (puntos)	19 (14-23)	18 (11-20)	0.14
No falla orgánica	4 (14.8)	19 (67.9)	<0.001

Valores presentados en mediana (RIQ) y frecuencia (%).
Abreviaturas: LRA, lesión renal aguda; EIH, estancia intrahospitalaria.

Desenlace primario

Las defunciones se presentaron en un 68.6% en los pacientes con hiperlactatemia, mientras que, en los pacientes con lactato normal, se presentaron en un 15%, ($p=0.001$).

En cuanto a las causas de defunción, en primer lugar, se encuentra el choque séptico, en ambos grupos representó la causa más común. La neumonía fue la causa más común de las infecciones, presentándose en un 47.4% de toda la población, seguida de las infecciones mixtas 26.3%,

infecciones de vías urinarias 15.8% y finalmente peritonitis bacteriana espontánea 10.5%. En el grupo con niveles de lactato normales, no se identificaron infecciones de vías urinarias ni peritonitis bacteriana espontánea. La segunda causa de defunción en ambos grupos fue el choque hipovolémico 11.1% (Tabla 2).

Factores de riesgo para mortalidad

En los resultados relevantes, generales sobre mortalidad, tenemos que en los pacientes que fallecieron, los niveles medianos de lactato fueron 4.5 mmol/L (RIQ 2.7-7) mientras que, en los que no fallecieron fue de 1.8 mmol/L (RIQ 1.5-2.4) ($p=0.001$). Otros factores identificados asociados con la mortalidad fue el requerimiento de aminos vasoactivas ($p<0.001$), un mayor número de fallas orgánicas ($p<0.001$), el cumplir con la escala NACSELD ($p<0.001$), que la causa de ACLF fuese infección ($p=0.001$), y grados elevados de encefalopatía ($p=0.02$) (Tabla 3).

Lactato y escalas de ACLF como predictores de muerte

En el análisis univariado, los niveles de lactato al ingreso >2 mmol/L se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad (OR 4.57, IC 95% 1.57-13.29), con una sensibilidad de 88.9% (IC 95% 70.8-97.6), especificidad de 60.7% (IC 95% 40.9-78.5), con un área bajo la curva de 0.75 (IC 95% de 0.62-0.88) la cual se muestra en la figura 1.

Al ajustar para diferentes variables en el análisis multivariado (puntaje Child-Pugh, desencadenante y número de fallas orgánicas) esta variable se mantuvo estadísticamente relacionada con un mayor riesgo de muerte (OR 10.715, IC 95% 1.343-85.489), aunque el intervalo de confianza tan amplio disminuye el impacto de este hallazgo.

Interesantemente, la clasificación NACSELD también resultó ser una herramienta útil para predecir mortalidad en nuestra población en un análisis univariado (OR 3.07, IC 95% 1.87-4.96). El análisis de rendimiento diagnóstico arrojó una sensibilidad de 55.6% (IC 95% 35.3-74.5), especificidad de 96.4% (IC 95% 81.6-99.9%), y con un área bajo la curva de 0.76 (IC 95% 0.63-0.89) la cual se muestra en la figura 1. Al ajustar para diferentes variables en el análisis multivariado (etiología, lactato elevado, puntaje Child-Pugh y desencadenante) esta variable se mantuvo estadísticamente relacionada con un mayor riesgo de muerte (OR 78.5, IC 95% 4.38-1407.06), aunque nuevamente, el intervalo de confianza tan amplio disminuye el impacto de este hallazgo.

Modelo multivariante de predicción de muerte

Para el modelo multivariante se desarrolló una regresión logística ajustada a lactato elevado ≥ 2 mmol/L, desencadenante (1=infección, 0=otras), puntaje de Child-Pugh (escala 5-15), número de fallas orgánicas (escala 0-4). Los resultados del análisis se muestran en la tabla 4.

Este modelo mostró una asociación independiente entre un valor ≥ 2 mmol/L de lactato, así como un mayor número de fallas orgánicas y un aumento en el riesgo de muerte.

Al realizar un análisis ROC este modelo mostró un área bajo la curva (estadístico C) de 0.87 (IC 95% 0.77-0.97) que se muestra en la figura 3, con una sensibilidad de 88.5% (IC 95%,

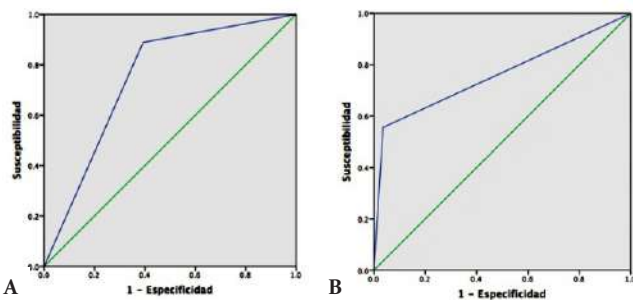


Figura 1. Curvas ROC del rendimiento pronóstico del lactato (A) y puntaje NACSELD (B) para mortalidad.

69.9-97.5) y una especificidad de 86.2% (IC 95% 68.3-96.1). Este modelo se escogió, ya que al definir las variables mencionadas previamente se aumentaba la sensibilidad, aunque se disminuía discretamente la especificidad si lo comparamos con un modelo realizado con 5 variables (añadiendo etiología de la cirrosis), mostraba al realizar un análisis ROC una sensibilidad de 85.2% (IC 95%, 66.3-95.8) y una especificidad de 89.3% (IC 95% 71.2-97.7). Ambos modelos tienen la desventaja de presentar un IC muy amplio, disminuyendo el impacto estadístico.

Discusión

La hiperlactatemia se encuentra relacionada con la mortalidad en los pacientes con falla hepática aguda en crónico, con una adecuada sensibilidad, pero con poca especificidad. Utilizando el método de regresión logística de

Tabla 4. Modelo multivariado para muerte

	Coefficiente	OR (IC 95%)
Lactato >2 mmol/L	2.37	10.7 (1.34-85.49)
Desencadenante (infección)	-0.18	0.8 (0.10-6.75)
Child-Pugh	0.36	1.4 (0.80-2.56)
Número de fallas orgánicas	1.84	6.3 (1.79-22.26)

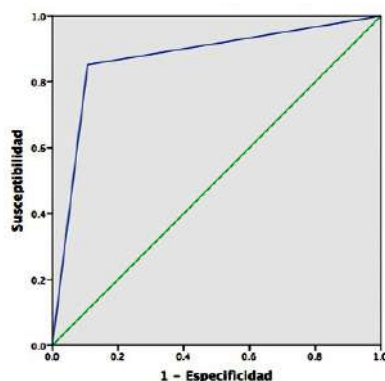


Figura 3. Curva ROC para rendimiento pronóstico de modelo multivariante en la predicción de muerte

análisis multivariado de 4 variables, utilizando lactato, desencadenante, escala de Child-Pugh y número de fallas orgánicas, podemos encontrar un método con una sensibilidad y especificidad aceptable, mejor que cuando usamos la hiperlactatemia de manera aislada. Probablemente la hiperlactatemia y la falla orgánica, sean los principales factores asociados con mortalidad en los pacientes con ACLF y se deberá valorar el impacto de la terapia dirigida a mejorar estas dos condiciones en la sobrevida de éstos pacientes.

Claramente se encuentra una correlación con el número de fallas orgánicas y la mortalidad, como ha sido comentado anteriormente en las bases de datos de los estudios CANONIC¹¹. Y se han sentado las bases para definir claramente que el ACLF es un estado diferente del de la cirrosis descompensada.

Es interesante comparar los resultados encontrados en este estudio, contra los estudios que sentaron las bases del ACLF, como el CANONIC, ya que ellos encontraron que la mortalidad en los pacientes con ACLF y únicamente falla hepática, (o cualquier otra falla orgánica que no fuera renal), tenían un riesgo bajo de muerte, a menos que se descompensaran de la función renal durante esa hospitalización o se añadiera cualquier grado de encefalopatía hepática leve o moderada. La población estudiada, se diferenciaba por ser personas de menor edad, predominantemente cirrosis por alcohol con desencadenantes por infecciones y/o alcoholismo activo, similares a los rasgos encontrados en nuestra población de estudio. La gran diferencia con estos primeros estudios en cuanto a la mortalidad, fue que la causa de muerte más frecuente fue falla orgánica múltiple con o sin choque séptico y/o hipovolémico, sin embargo al compararlo con nuestra población estudiada, el choque séptico e hipovolémico, abarcan más de 80% de las causas de defunción, siendo la infección el alcohol, responsables del más del 90% de las causas de insultos, que llevaron a la defunción en estos pacientes, con una notable diferencia de lo encontrado en éstos estudios previos, donde notaban que hasta el 43% de los pacientes con ACLF, no se identificaba el agente agresor de la descompensación aguda.¹¹

Dentro de las limitaciones más importantes de este estudio, es su pequeño número de pacientes, además de que los pacientes con lactato elevado presentaban además mayor número de marcadores de severidad, por lo que no sorprende que un mayor lactato inicial se asocie directamente con mayor riesgo de muerte.

Por otro lado, demostramos que la adición de lactato a los modelos de predicción convencional de muerte mejora el rendimiento diagnóstico y puede ofrecer al clínico información importante respecto al pronóstico del paciente. Por último, si bien logramos demostrar una asociación lineal entre el incremento de niveles de lactato al ingreso en pacientes con ACLF y muerte, no podemos establecer causalidad, ni si estrategias terapéuticas destinadas a disminuir la concentración de lactato o aumentar su depuración modifiquen a la mortalidad.

Conclusión

Los niveles séricos de lactato >2 mmol/L al ingreso hospitalario en pacientes con ACLF se asocia con un incremento en el riesgo de muerte. Y la adición de los niveles de lactato con el desencadenante, grado de Child, y el número de fallas orgánicas, tiene un mejor rendimiento para pronosticar un desenlace desfavorable en esta población.

Es necesario realizar estudios prospectivos, donde se valore

el empleo de terapias dirigidas en estos pacientes, sobre todo el cuidado de utilizar esteroides, en pacientes con ACLF donde se sospeche que el insulto precipitante fue el alcohol, ya que el choque séptico, permanece como la principal causa de defunción y su uso, sin una búsqueda exhaustiva de las etiologías infecciosas, podrían acelerar el mal pronóstico de esta entidad.

Referencias bibliográficas

1. Ruben Hernaez, Elsa Sola, Richard Moreau PG. acute on chronic liver failure: an update. *Gut* [Internet]. 2016;1(01-13):1-28.
2. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-hanna A, Nieuwoudt M. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. 2013;40-52.
3. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-tsao G, et al. Review Acute-on chronic liver failure. [Internet]. 2012;57(6):1336-48. *J Hepatol*
4. Kumar S, Chandan S, Kedarisetty K, Abbas Z, Amarapurkar D. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 2014;453-71.
5. Li H, Chen L, Zhang N, Li S, Zeng B. Characteristics, Diagnosis and Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis Associated to Hepatitis B. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2016;(December 2015):1-14.
6. Leary JGO, Reddy KR, Garcia-tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, et al. Predicts 30-Day Survival in Hospitalized Patients with Cirrhosis. 2018;67(6):2367-74.
7. Durand F, Nadim MK. Management of Acute-on-Chronic Liver Failure. 2016; *Semin Liver Dis* 2016;36: 141-152.
8. Chi A, Chan Y, Tat S. Criteria for liver transplantation in ACLF and outcome. *Hepatol Int* [Internet]. 2015;355-9.
9. Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, Sharma MK, Sharma BC, Pamecha V, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models. *Hepatol Int*. 2017;11(5):461-71.
10. Scheiner B, Lindner G, Reiberger T, Schneeweiss B, Trauner M, Zauner C, et al. Review Acid-base disorders in liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(5):1062-73.
11. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *YGAST* [Internet]. 2013;144(7):1426-1437.e9. n et al.

Índice Linfocito-Monocito y Neutrófilo-Linfocito como predictores de mortalidad e infección en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensados

Alonzo-García Carlos J., García-Jiménez Edgar S., Martínez-Villaseñor Esteban, Flores-Mendoza José F., Zaragoza-Scherman Fernanda, Briones-Govea David, López-Cota Grace A., Rivera-Espíritu Héctor J., Schmidt-Ramírez Alejandro, Velarde-Ruiz Velasco José A.

Autor para correspondencia

Carlos José Alonzo García, Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México. Hospital 278. Col. El Retiro. C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo: carlosalonzo212@gmail.com

Palabras clave: Cirrosis, cirrosis descompensada, índice linfocito-monocito, índice neutrófilo-linfocito, mortalidad en cirróticos.

Keywords: Cirrhosis, decompensated cirrhosis, Lymphocyte-monocyte index, neutrophil-lymphocyte index, mortality on cirrhotic patients.



Índice Linfocito-Monocito y Neutrófilo-Linfocito como predictores de mortalidad e infección en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensados

Alonzo-García CJ, García-Jiménez ES, Martínez-Villaseñor E, Flores-Mendoza JF, Zaragoza-Scherman F, Briones-Govea D, López-Cota GA, Rivera-Espíritu HJ, Schmidt-Ramírez A, Velarde-Ruiz Velasco JA

Resumen

Introducción

La cirrosis hepática (CH) genera inmunocompromiso provocando desregulación de macrófagos y monocitos. Se han descrito los índices linfocito-monocito (ILM) y neutrófilo-linfocito (INL) como indicadores de respuesta inflamatoria sistémica y mortalidad. Definiendo el objetivo de determinar la capacidad de ILM e INL para predecir mortalidad e infección en pacientes con CH descompensada.

Material y Métodos

Se incluyeron 194 pacientes con CH descompensada del junio 2016 a junio 2018 en nuestro centro. Se utilizaron como puntos de corte para ILM <2.1 y el INL 1.9, 4 y 6.8 como marcadores de riesgo de mortalidad e infección.

Resultados

Sesenta y un pacientes murieron (43 con ILM <2.1 y 18 con ILM >2.1 ; 56 con INL 1.9, 5 con INL <1.9 ; 45 con INL 4, 16 con INL <4 ; 39 con INL 6.8 y 22 con INL <6.8) y 133 pacientes sobrevivieron (83 con ILM <2.1 y 50 con ILM >2.1 ; 128 con INL 1.9, 5 con INL <1.9 ; 93 con INL 4, 40 con INL <4 ; 67 con INL 6.8), 66 con INL <6.8 . No hubo diferencias en el número de desenlaces de acuerdo con el índice de ILM ni INL.

Discusión

Se ha descrito al ILM e INL en asociación con mortalidad o infección en pacientes con CH. En nuestro estudio se determinó que no tienen una asociación con mortalidad.

Palabras clave: Cirrosis, cirrosis descompensada, índice linfocito-monocito, índice neutrófilo-linfocito, mortalidad en cirróticos.

a. Servicio de Gastroenterología,
Hospital Civil Fray Antonio Alcalde,
Guadalajara, Jalisco, Mexico

Autor para correspondencia

Carlos José Alonzo García, Servicio de
Gastroenterología, Hospital Civil Fray
Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco,
México. Hospital 278. Col. El Retiro. C.P.
44280. Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo:
carlosalonzo212@gmail.com

Lymphocyte-monocyte and Neutrophil-Lymphocyte index as predictors for mortality and infections on hospitalized patients with compensated cirrhosis of the liver

Abstract

Introduction.

Cirrhosis of the liver (CL) creates an immunocompromise causing deregulation of macrophages and monocytes. The lymphocyte-monocyte (LMI), and neutrophil-lymphocyte (NLI) indexes have been described as indicators of systemic inflammatory response and mortality. Thus, defining the objective of determining the capacity of LMI and NLI to predict mortality and infection on patients with decompensated CL.

Material and Methods.

194 patients with decompensated CL from June 2016 to June 2018 in our center were included. As cut-off points for LMI <2.1, and NLI 1.9, 4 and 6.8 as risk markers of mortality and infection.

Results.

71 patients died (43 with LMI <2.1 and 18 with LMI >2.1; 56 with NLI 1.9, 5 with NLI <1.9; 45 with NLI 4, 16 with NLI <4; 39 with NLI 6.8 and 22 with NLI <6.8), and 133 patients survived (83 with LMI <2.1 and 50 with LMI >2.1; 128 with NLI 1.9, 5 with NLI <1.9; 93 with NLI 4, 40 with NLI <4; 67 with NLI 6.8), 66 with NLI <6.8. There was no difference in the number of outcomes according to the LMI nor the NLI.

Discussion.

The LMI and NLI have been described as in association to mortality and infection on patients with CL. In our study, it was determined that there is no association to mortality.

Key Words: *Cirrhosis, decompensated cirrhosis, Lymphocyte-monocyte index, neutrophil-lymphocyte index, mortality on cirrhotic patients.*

Introducción

Dentro de las enfermedades hepáticas crónicas, la cirrosis hepática (CH) resulta del desarrollo de necroinflamación y fibrogénesis, lo que conlleva a degeneración de tejido hepático y distorsión de la vasculatura, generando incremento en el flujo portal (hipertensión portal, HP)^{1,2}, haciendo a esta entidad de suma importancia por el incremento de morbi-mortalidad que se relaciona a dicha patología, siendo susceptible a descompensaciones como sangrado de tubo digestivo (STD), encefalopatía hepática (EH), peritonitis bacteriana espontánea (PBE) e infecciones diversas³.

En fases iniciales se presenta una permanencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo cual puede representar hasta un 12.6%, 18.3% y 27.6% de mortalidad a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente⁴. De igual manera, la CH presenta un estado subyacente de circulación hiperdinámica, pérdida de masa muscular, pobre reserva nutricional y de la médula ósea lo que genera un estado de inmunoparálisis, provocando desregulación de macrófagos y monocitos⁵.

En la búsqueda de modelos predictivos de mortalidad, actualmente los puntajes MELD, Child-Turcotte-Pugh y Chronic Liver Failure Consortium Acute Descompensate (CLIF-C AD) existen, sin embargo, el uso de variables subjetivas (encefalopatía y ascitis) y análisis logarítmicos que requieren uso de calculadores predeterminados puede dificultar su determinación (ejemplo, MELD, *model for end-stage liver*

disease).

Marcadores de sangre periférica, índice linfocito-monocito (ILM) y neutrófilo-linfocito (INL) como indicadores de respuesta inflamatoria sistémica, han sido estudiados ampliamente en problemas cardiovasculares, tumorales y de trasplante⁶⁻⁹.

En pacientes con CH descompensada se han propuesto valores de ILM ≤ 1.1 y INL ≥ 5.7 como predictores de mortalidad en pacientes cirróticos descompensados⁴, pacientes con falla hepática aguda en crónica (ACLF), pacientes con Hepatitis B crónica¹⁰, cirrosis por hepatitis B. Aunque los resultados son contradictorios¹¹. Por lo anterior es de importancia determinar la relación de ambos índices como factor pronóstico de mortalidad y desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que progrese a cuadros infecciosos en pacientes cirróticos descompensados. Por lo tanto, nuestro trabajo buscó determinar la capacidad de ILM e INL para predecir mortalidad e infección en pacientes con CH descompensada hospitalizados.

Material y Métodos

Se diseñó un estudio transversal analítico, en donde se incluyeron a 194 pacientes hospitalizados a cargo del servicio de Gastroenterología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México, con diagnóstico de CH descompensada durante el periodo de junio de 2016 a

Tabla 1. Características generales

	n=194
Hombre	145 (74.7)
Edad (años)	52.4 ±12.8
MELD (puntos)	22.3±8.5
Child-Pugh	
Clase A	3 (1.5)
Clase B	63 (32.5)
Clase C	128 (66)
Etiología	
Alcohol	122 (62.8)
Virus de hepatitis C	29 (14.9)
EHGNA	11 (5.6)
Alcohol y VHC	10 (5.1)
Motivo de consulta	
Encefalopatía hepática	43 (22)
Sangrado de tubo digestivo	38 (19.5)
Aumento de perímetro abdominal	35 (18)
Dolor abdominal	30 (15.5)

Valores presentados en frecuencia (%) y media ± DE

Abreviaturas: EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; DE, desviación estándar; VHC, virus de hepatitis C.

junio de 2017.

Los pacientes fueron de ambos géneros, mayores de 18 años, con diagnóstico conocido o reciente de CH, por métodos no invasivos serológicos (biometría hemática, química hepática, tiempos de coagulación), examen clínico y método radiológico ultrasonográfico al momento del ingreso y todo paciente que se documentó un estado de CH descompensada (STD, EH, PBE e infecciones diversas). Se excluyeron a pacientes con falla orgánica para criterios de ACLF.

Se recabaron La recolección de datos referentes a demografía, parámetros clínicos, bioquímicos y microbiológicos fueron recabados durante su hospitalización, y se calcularon los valores del índice ILM <2.1 y el INL en 3 cortes (≥ 1.9 , ≥ 4 y ≥ 6.8) de acuerdo con lo descrito en la literatura¹⁰. Como desenlace de interés se consideró mortalidad general y el antecedente de infección durante esa hospitalización.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para las variables mencionadas en la sección previa entre los pacientes sobrevivientes y aquellos que fallecieron. Posteriormente se analizó a través de un modelo de regresión logística el valor del índice ILM <2.1 y el INL en 3 cortes (≥ 1.9 , ≥ 4 y ≥ 6.8) en la predicción de infección y mortalidad. Todos los análisis se hicieron asumiendo dos colas, con un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Resultados

La edad media fue de 52.4 ±12.8 años, 74.7% de los pacientes fueron hombres. Tuvimos un puntaje MELD medio de 22.3 ±8.5 puntos, y el 66% de los pacientes tuvieron una escala de Child-Pugh C. La etiología principal de la CH fue alcohol en 62.8% y la descompensación más frecuente fue EH en 22% (Tabla 1).

El desempeño del índice linfocito-monocito (menor a 2.1) y neutrófilo-linfocito (mayor de 1.9, 4 y 6.8) fue valorado en un total de 194 pacientes, 61 pacientes fallecidos (43 con ILM <2.1 y 18 con ILM >2.1) y 133 pacientes sobrevivieron (83 con ILM <2.1 y 50 con ILM >2.1). Respecto al INL de los fallecidos, 56 con INL >1.9; 45 con INL >4; 39 con INL >6.8 y de los que sobrevivieron 128 con INL >1.9; 93 con INL >4; 67 con INL >6.8.

Asimismo, se aplicó la prueba para valorar la capacidad de predicción de mortalidad y bacteriemia de los índices resultando un OR de 1.238 (IC 0.670–2.287) para ILM y para INL >1.9 OR 2.286 (IC 0.636-8.211); INL >4 OR 0.650 (IC 0.302-1.396); y INL >6.8 OR 0.416 (IC 0.165-1.048) para mortalidad. (Tabla 2)

Discusión

La necesidad de contar con marcadores serológicos o escalas pronósticas fiables, prácticas y objetivas que determinen el alto riesgo de mortalidad en población con cirrosis descompensada, genera la intención de haber realizado este estudio. En estudios previos Y.J.Cai *et al.* definieron los ILM ≤ 1.1 y INL ≥ 5.7 como predictores de alta mortalidad en pacientes cirróticos descompensados, a través de un seguimiento de 6, 12 y 36 meses⁴. Sabiendo que la disregulación inmune, es un factor pronóstico en pacientes cirróticos⁵, hace que Rice J, *et al.* decidan describir la asociación independiente del ILM en cirróticos hospitalizados al ingreso y con un seguimiento de un año, encontrando que un valor >5, se relaciona a mayor mortalidad¹². En nuestro estudio, se analizó una población variada en escala de Child-Pugh con predominio de clase C, de igual manera la etiología más frecuente fue dada por alcohol, y una clasificación de MELD con valores similares a los presentados en estudios previos respectivamente. Sin embargo nosotros determinamos que los ILM e INL no desempeñaron un valor de riesgo para mortalidad o infección en pacientes con CH descompensada durante el tiempo de hospitalización, esto presentado como una variante en la búsqueda de determinar la efectividad de dichos marcadores; comparado con lo descrito previamente

Tabla 2. Determinación comparativa de los índices en mortalidad e infecciones

	Vivo	Muerto	Mortalidad	Infecciones
	n=133	n=61	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
ILM <2.1	83	43	0.695 (0.362 – 1.335)	1.238 (0.670 – 2.287)
INL > 1.9	128	56	2.286 (0.636-8.211)	0.785 (0.196-3.137)
INL > 4.0	93	45	0.650 (0.302-1.396)	1.590 (0.803-3.147)
INL > 6.8	67	39	0.416 (0.165-1.048)	0.790 (0.342-1.823)

ILM; índice linfocitos-monocitos; INL, índice neutrófilos-linfocitos.

consideramos que el ILM e INL no muestran una adecuada relación con el riesgo de mortalidad e infección de los pacientes con CH descompensada durante el tiempo de hospitalización y en una toma única, con esto no podemos descartar la efectividad de dichos marcadores en un seguimiento longitudinal a los 3, 6 o 12 meses como los descritos previamente. Por lo anterior consideramos que un seguimiento longitudinal, comparación con otras cohortes

como pacientes con ACLF o cirróticos compensados, pudieran generar información complementaria para nuestra población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no se presentó ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Shah VH, Kamath PS. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editores. Sleisenger And Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management : vol.1. 9ª Ed. E.U.A: Saunders Elsevier, 2010: 1489-1516.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749–61
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. 2018; 1-55.
- Cai YJ, Dong JJ, Dong JZ, Chen Y, Lin Z, Song M, et al. A nomogram for predicting prognostic value of inflammatory response biomarkers in decompensated cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017: 1-14.
- Philips CA, Sarin SK. Sepsis in cirrhosis: emerging concepts in pathogenesis, diagnosis and management. *Hepatology*, 2016: 1-12.
- Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, Hogan WJ, et al. Day 100 peripheral blood absolute lymphocyte/ monocyte ratio and survival in classical Hodgkin's lymphoma post-autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Res* 2013.
- Li ZM, Huang JJ, Xia Y, Sun J, Huang Y, Wang Y, et al. Blood lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *PLoS One* 2012.
- Li J, Jiang R, Liu WS, Liu Q, Xu M, Feng QS, et al. A large cohort study reveals the association of elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio with favorable prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2013.
- Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8:851–858
- Zhu S, Waili Y, Qi XT, Chen YM, Lou Y. Lymphocyte-monocyte ratio at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2016, 00: 1-5.
- Zhang J, Feng G, Zhao Y, Zhang J, Feng L, Yang J. Association between lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and the mortality of HBV-related liver cirrhosis: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5
- Rice J, Dodge J, Bambha K, Bajaj JS, Rajender Reddy K, Gralla J, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Associates Independently With Mortality in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2018.

Aislamientos microbiológicos en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática

Velarde-Ruiz Velasco José A., Lazcano-Becerra Monserrat, Tapia-Calderón Diana K., Mercado-Jáuregui Lydia A., Alonzo-García Carlos J., González-Ruiz Roberto, Morel-Cerda Eliana C., Barajas-Correa Dámaso I., Aldana-Ledesma Juan M., Filio-Hermosillo Andrea C., Pérez-Gómez Héctor R., Rangel-Orozco María F., Bocaletti-García Marcos M., Olivares-Guzmán Laura O., García-Jiménez Edgar S.

Autor para correspondencia

José Antonio Velarde-Ruiz Velasco, Servicio de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro. CP 44280 Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: gastrohcgfaa@gmail.com

Palabras clave: Bacteremia, Cirrosis hepática, Infecciones del tracto urinario, Peritonitis bacteriana espontánea.

Keywords: Bacteremia, Hepatic cirrhosis, Urinary tract infections, Spontaneous bacterial peritonitis.



Aislamientos microbiológicos en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática

Velarde-Ruiz-Velasco JA.^a, Lazcano-Becerra M.^a, Tapia-Calderón DK.^a, Mercado-Jáuregui LA.^a, Alonzo-García CJ.^a, González-Ruiz R.^a, Morel-Cerda EC.^a, Barajas-Correa DI.^a, Aldana-Ledesma JM.^a, Filio-Hermosillo AC.^a, Pérez-Gómez HR.^b, Rangel-Orozco M.^a, Bocaletti-García MM.^a, Olivares-Guzmán LO.^c, García-Jiménez ES.^a

Resumen

Introducción

Las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática (CH) son frecuentes, particularmente en pacientes con CH descompensada. La prevalencia de infecciones bacterianas en CH es de 32 a 44%. Las infecciones más frecuentes son peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (25-31%), infecciones del tracto urinario (ITU) (20-25%), neumonía (15-21%), bacteremia (12%) e infecciones de tejidos blandos (ITB) (11%). Aproximadamente 75% de las infecciones bacterianas son causadas por Gram negativas (G-), como *E. coli*, *Klebsiella* spp y *Enterobacter* spp. Las infecciones causadas por Gram positivos (G+) han ido en aumento, atribuyendo este cambio al uso de antibióticos y aumento de procedimientos invasivos. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, bioquímicas y microbiológicas de pacientes con CH hospitalizados con sospecha de infección en un hospital de tercer nivel de México.

Material y Métodos

Se analizaron datos de 194 pacientes con diagnóstico de CH hospitalizados en el servicio de gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" desde junio 2016 hasta junio 2017, registrando el resultado de los cultivos realizados a su ingreso.

Resultados

El sitio más frecuente de aislamiento bacteriano fue en la orina con 39 cultivos positivos, siendo el patógeno más frecuente *E. coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en 14 cultivos; el aislamiento microbiológico en hemocultivos fue el segundo más frecuente con 23 hemocultivos positivos. En tercer lugar fueron los cultivos de líquido de ascitis con 16 cultivos teniendo aislamiento de *E. coli* en 9 de ellos con 5 casos de espectro BLEE.

Discusión

Los hallazgos de este estudio son concordantes con estudios previos, en los que los aislamientos microbiológicos en tracto urinario y en líquido de ascitis son los sitios más frecuentes de infección en pacientes con CH descompensada, siendo los bacilos G- los agentes microbianos más frecuentemente aislados. No se estableció asociación entre la infección y los resultados clínicos del paciente ya que el objetivo principal fue únicamente describir la etiología de las infecciones.

Palabras clave: *Bacteremia, Cirrosis hepática, Infecciones del tracto urinario, Peritonitis bacteriana espontánea.*

a. Servicio de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, Jalisco, México.

b. Servicio de Infectología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, Jalisco, México.

c. Hospital Civil de Culiacán, Culiacán, Sinaloa, México.

Autor para correspondencia

José Antonio Velarde-Ruiz Velasco, Servicio de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro. CP 44280 Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: gastrohcgfaa@gmail.com

Bacterial microorganisms in hospitalized patients with liver cirrhosis

Abstract

Introduction.

Bacterial infections are very common in patients with hepatic cirrhosis, especially in decompensated stages; prevalence of bacterial infections in cirrhosis ranges from 32 to 44%. The most common sites of infection are spontaneous bacterial peritonitis (25-31%), urinary tract infections (20-25%), pneumonia (15-21%), bacteremia (12%) and wounds (11%). Almost 75% of bacterial infections are caused by Gram negative bacteria like *E. coli*, *Klebsiella* spp, and *Enterobacter* spp. In recent studies, infections caused by Gram positive bacteria have increased due to the use of antibiotics and realization of invasive procedures. Our objective was to describe the clinical, biochemical and microbiologic characteristics of hospitalized patients with liver cirrhosis in a third level hospital in Mexico.

Material and Methods.

We recollected data and performed cultures on 194 patients previously diagnosed with cirrhosis at Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde" from June 2016 to July 2017; we analyzed the cultures made upon the entry.

Results.

The most frequent site of bacterial isolation was in the urine with 39 positive cultures, the most frequent pathogen isolated was *E. coli* extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) producer in 14 cultures. The second most common site of microbiological isolation were blood cultures with 23 cultures. Cultures of ascites fluid were the third most common with 16 positive cultures, in 9 *E. coli* was isolated and 5 of them with ESBL spectrum.

Discussion.

The findings of this study are consistent with previous studies, in which microbiological isolates in the urinary tract and in ascitic fluid are the most frequent sites of infection in patients with decompensated CH, with the bacilli G- being the most frequent microbial agents. isolated No association was established between the infection and the clinical results of the patient since the main objective was only to describe the etiology of the infections.

Key Words: bacteremia, hepatic cirrhosis, urinary tract infections, spontaneous bacterial peritonitis.

Introducción

Las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática (CH) son frecuentes, particularmente en pacientes con CH descompensada¹, la prevalencia de infecciones bacterianas en CH varía desde el 32 hasta el 44%². En pacientes hospitalizados se ha reportado una tasa de infección del 34% que puede ser hasta del 45% en los pacientes con hemorragia gastrointestinal³. Los pacientes con CH son propensos a desarrollar infecciones bacterianas independientemente de la etiología de la enfermedad hepática subyacente; estudios previos reportan que las infecciones bacterianas asintomáticas y adquiridas en la comunidad son más frecuentes². Aproximadamente 75% de las infecciones bacterianas en pacientes con CH son causadas por bacterias gram negativas como *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *P. aeruginosa*, *Vibrio* spp y *Aeromonas* spp; mientras que las infecciones por microorganismos Gram positivos, representan el 20.2% y los anaerobios sólo el 3.2%³.

La translocación bacteriana del intestino a los ganglios linfáticos mesentéricos y/o extraintestinales es clave para el desarrollo de infecciones bacterianas espontáneas en CH, incluso en ausencia de infecciones bacterianas clínicamente evidentes, se presenta hasta en el 30% de los pacientes con CH descompensada, empeora el pronóstico y eleva la

mortalidad⁴. La mortalidad acumulativa después de cualquier infección en pacientes con cirrosis es del 43.5%, mientras que la mortalidad sin infección es solo del 13.6%¹.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es uno de los tipos más frecuentes de infección debido a una deficiencia en el sistema inmune asociada a factores que promueven la infección como la presencia de hemorragia gastrointestinal⁵. Se presenta en 25 al 31% de los pacientes³, el bajo contenido de proteínas en el líquido ascítico, los niveles elevados de bilirrubinas y el bajo conteo plaquetario aumentan el riesgo de desarrollar PBE⁶. La mayoría de las PBE en pacientes con cirrosis son secundarias a bacterias G-, sin embargo, estos estudios^{1,3,6} se refieren principalmente a infecciones adquiridas en la comunidad; en estudios más recientes las infecciones causadas por cocos G+ han ido en aumento, hasta el 32% de las PBE son causada por estafilococos, siendo la causa más frecuente de infecciones en pacientes hospitalizados, con una alta prevalencia del fenotipo meticilino resistente⁷. Este cambio se ha atribuido al uso de antibióticos, lo que favorece la translocación bacteriana por G+, al aumento de la realización de procedimientos invasivos y episodios de bacteriemia por bacterias G+ con diseminación secundaria a otros órganos⁶.

Otros tipos frecuentes de infección incluyen: infección del

tracto urinario (ITU) (20-25%), neumonía (15-21%), bacteremia (12%) e infección de tejidos blandos (ITB) (11%)³.

La ITU es la segunda infección bacteriana más frecuente después de la PBE. Representa hasta 20 al 40% de las infecciones bacterianas en estudios prospectivos en pacientes hospitalizados³. Los patógenos más frecuentemente identificados son G-, siendo *E. coli* el más frecuentemente aislado. Una peculiaridad de las ITU en CH, es que su riesgo de adquisición más fuerte está relacionado con la edad, en contraste con otras infecciones bacterianas, en las cuales, la severidad de la enfermedad hepática es el principal factor de riesgo para su desarrollo. Las infecciones de vías respiratorias bajas y neumonía están asociadas con el riesgo más alto de mortalidad⁶.

La caracterización y descripción de los procesos infecciosos en los pacientes con cirrosis brindará información útil para realizar intervenciones oportunas que mejoren su pronóstico. Por lo que, el objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas, bioquímicas y microbiológicas de individuos hospitalizados con cirrosis hepática y sospecha de infección, en un hospital de tercer nivel del occidente de México.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal, descriptivo, observacional. Se analizaron datos de 194 pacientes con diagnóstico establecido de CH hospitalizados a los cuales se les realizaron cultivos, se registraron datos demográficos, cálculo de Child Pugh y el índice de MELD (*Model End Liver Disease*) en el servicio de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde durante un año, en el periodo de junio 2016 hasta junio 2017.

Se incluyeron pacientes referidos con CH descompensada, diagnosticados mediante datos bioquímicos, tales como trombocitopenia, anemia, leucopenia, hiperbilirrubinemia, prolongación de tiempo de protrombina, incremento de fosfatasa alcalina, aminotransferasas elevadas, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia; así como imagen

ultrasonográfica donde se apreciaba el tamaño hepático, la heterogenicidad del parénquima, el borde hepático, la nodularidad de la superficie hepática, la pérdida de la vasculatura hepática y el tamaño esplénico, concordante con una imagen ultrasonográfica compatible con hepatopatía crónica tipo cirrosis. Dichos estudios fueron reportados en hospitalizaciones o consultas previas. Se definió como CH descompensada a los pacientes que presentaron una complicación relacionada con CH, como ascitis, sangrado de tubo digestivo, tanto alto como bajo, PBE o falla orgánica (FO), las cuales fueron motivo de hospitalización en estos pacientes.

Un paciente podía contar con múltiples cultivos de uno o varios sitios. Para la toma de cultivo de líquido peritoneal se les realizó paracentesis diagnóstica, con previa asepsia y antisepsia, se identificó sitio de punción en una línea imaginaria que une al ombligo a la espina iliaca anterosuperior izquierda, puncionando en la unión de tercio medio y tercio externo, se extrajeron de 20 a 50 ml de líquido peritoneal y se colocaron en un frasco para bacterias aerobias y otro para anaerobias. En la toma de cultivo de orina se utilizó la técnica de chorro medio, previo aseo, o mediante punción de sonda urinaria con técnica estéril. Se realizó hemocultivo, tomando dos muestras de 10 ml de sangre de dos diferentes sitios de venopunción, uno periférico y uno central si el paciente contaba con acceso venoso central, en dos frascos de hemocultivo para aerobios y anaerobios. Al tomar la muestra para cultivo de esputo, se realizó mediante la expectoración de parte del paciente al toser con fuerza y escupir el esputo en un recipiente estéril; si el paciente era incapaz de expectorar por sí mismo, se utilizaron técnicas instrumentales (lavado o aspiración bronquial). A los pacientes con derrame pleural al ingreso, se les solicitó cultivo de líquido pleural mediante toracocentesis diagnóstica con técnica estéril en hemitórax con derrame pleural mayor al 30%. Se tomó cultivo de secreción de lesiones de tejidos blandos que presentara el paciente.

Todas la información fue registrada en una base de datos de SPSS versión 22.0, los datos se concentraron las variables continuas se expresan en medias y desviación estándar, las variables categóricas en frecuencias y porcentajes.

Resultados

Se realizaron 103 cultivos y se analizaron datos de 194 pacientes con CH, 145 hombres (74.7%) y 49 mujeres (25.3%). La edad promedio fue de 52.4 ± 12.8 años. La etiología más frecuente de CH fue el consumo de alcohol con 122 pacientes (62.8%), seguida de infección por virus de hepatitis C (VHC) en 29 (14.9%) pacientes, 11 pacientes por enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) (5.6%), 9 por hepatitis autoinmune (HAI), 7 con CH criptogénica, 2 por infección por virus de hepatitis B (VHB), 1 por cirrosis biliar primaria (CBP) y el resto fueron por etiologías indeterminadas. De los 122 pacientes con CH alcohólica, 10 tenían coinfección por VHC. La mayor parte de los pacientes tenía CH descompensada (98.5%), de los cuales la mayoría se encontraban en clasificación C de Child Pugh siendo 128 pacientes (66%), con solo 63 pacientes (32.5%) en Child Pugh

Tabla 1. Características demográficas de pacientes hospitalizados con cirrosis hepática

	Frecuencia (%)
Hombres	145 (74.7)
Edad	52.4 ± 12.8
MELD	22.3 ± 8.5
Child-Pugh:	
A	3 (1.5)
B	63 (32.5)
C	128 (66)
Etiología:	
Alcohol	122 (62.8)
Coinfección con VHC	10
Infección con VHC	29 (14.9)
Enfermedad hepática grasa no alcohólica	11 (5.6)

Abreviaturas: MELD, del inglés *Model End Liver Disease*; VHC, virus de hepatitis C.

B (Tabla 1).

El puntaje de MELD promedio fue de 22.3 ± 8.5 . El daño renal agudo al ingreso, estuvo presente en 84 pacientes (43.3%). Todos ellos eran pacientes con CH descompensada (Child-Pugh B [23 pacientes] o C [61 pacientes]). Se detectó hiponatremia en 142 de los pacientes (73.2%). Las bilirrubinas totales fueron mayores a 5 mg/dl en 37.6% de los pacientes. De los 194 pacientes, 61 fallecieron, correspondiendo a 31.4%.

Se obtuvieron 103 cultivos positivos, con un total de 68 pacientes, un paciente podía contar con múltiples cultivos positivos de uno o varios sitios.

Se tuvieron 39 (38%) casos de identificación microbiológica en urocultivo con los siguientes aislamientos: en 22 cultivos se aisló *E. coli*, de los cuales 14 tuvieron espectro BLEE y el resto fue susceptible; 10 urocultivos tuvieron aislamiento de *Candida* spp; 2 tuvieron *Klebsiella pneumoniae* con espectro BLEE y se tuvo un cultivo positivo para los siguientes microorganismos: *Proteus mirabilis*, *S. aureus*, *S. coagulans* negativo, *Pseudomonas putida* y *Enterococcus gallinarum* (Figura 1).

El segundo sitio más frecuente de aislamiento bacteriano fue en hemocultivos, se tuvieron 23 positivos. El microorganismo más frecuentemente aislado fueron los cocos gram positivos en racimos, coagulasa negativos: 6 cultivos con *S. epidermidis* y 4 con *S. hominis*.

Se tuvieron 3 casos de bacteriemia por *S. aureus* y 4 casos de bacteriemia por *E. coli* con 50% de ellas con espectro BLEE.

El tercer sitio más común de aislamiento bacteriano fue en cultivos de líquido ascítico con un total de 16 cultivos positivos. En 9 de ellos se aisló *E. coli*, de los cuales 5 tuvieron espectro BLEE. Se identificaron 5 cultivos positivos con cocos gram positivos coagulasa negativos (2 cultivos con *S. epidermidis* y uno con *S. cohnii*, *S. haemolyticus* y *S. carnosus* respectivamente. A la vez que se tuvo un cultivo con *Candida* spp y uno con *Klebsiella oxytoca*. (Figura 2)

En los cultivos de secreción traqueal, se identificaron 6 cultivos con aislamiento significativo con reporte de 2 aislamientos de *E. coli*, uno de *A. Baumannii*, un *Proteus vulgaris*, una *K. pneumoniae* y un aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*.

Diez cultivos positivos correspondieron a cultivos de secreción de heridas, en los que se reportaron los siguientes aislamientos: 3 casos con *K. pneumoniae*, seguido de *E. coli* con espectro BLEE y *Pseudomonas aeruginosa* en 2 cultivos

respectivamente. Por último, se tuvieron 3 aislamientos en los cultivos de líquido pleural: 2 con cocos Gram positivos coagulasa negativos y uno con un *S. agalactiae*.

Discusión

La identificación de la microbiología local es un factor que puede ayudar al mejor manejo de los pacientes con CH descompensada de forma empírica. En este estudio, se identificó que la el tracto urinario fue el sitio más frecuente de aislamiento bacteriano con 39 (37.9%) cultivos positivos, a diferencia de otros estudios (3), donde se ha reportado que la PBE es la complicación infecciosa más frecuente en el paciente con CH descompensada. Caly y cols. reportaron una prevalencia de desarrollo de infecciones bacterianas del 47.0% en pacientes hospitalizados con CH, de los cuales la PBE fue el sitio más frecuente de infección (31.07%), y las ITU se reportaron segundo sitio más frecuente (25.24%)⁵. Zhao y cols. reportaron como principal causa de infección PBE (51%), seguido de neumonía (32.5%) e ITU en un 4.5%, reportándose bacteriemia e infección de tejidos blandos en 3.8% y 1.9%, respectivamente⁸. En un artículo publicado por Nahon y cols. en el 2015, en el que se incluyeron 1672 pacientes con CH compensada de etiología viral (VHC y VHB), se reportó como principal sitio de infección la ITU (27.4%), seguido de pulmón (25.2%) y peritoneo (10.7%); el riesgo de infección bacteriana fue mayor en pacientes con VHC que en pacientes con VHB (riesgo acumulado a los 5 años: 15.2% vs 5.5%, $p=0.0008$)⁹. En nuestro estudio sólo 31 (16%) pacientes tenían CH de etiología viral, de los cuales 29 (14.9%) por VHC y 2 (0.1%) por VHB. En la mayoría de los pacientes de nuestro estudio, la etiología de la CH fue el consumo crónico de alcohol (62.8%). Sargenti y cols describieron una frecuencia significativamente mayor de infecciones adquiridas, tanto en la comunidad como en el hospital; sepsis; sepsis severa; insuficiencia hepática aguda en crónico asociada a infecciones; y mortalidad asociada a infecciones en el grupo de pacientes con CH de etiología etílica⁹.

En nuestro estudio no se comparó la frecuencia ni la etiología de las infecciones en pacientes con CH de etiología alcohólica con los pacientes con CH de etiología viral u otras etiologías, por lo que no puede establecerse una relación entre la severidad de las infecciones y la etiología de la CH.

El patógeno más frecuentemente identificado en las ITU fue *E. coli* BLEE positivo. Estudios previos reportan que los organismos causantes de infecciones en pacientes con CH

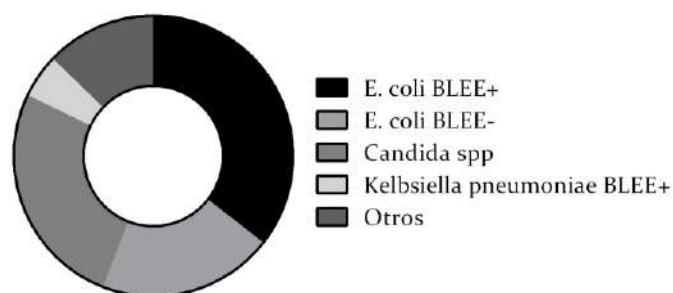


Figura 2. Microorganismos aislados en urocultivos de pacientes hospitalizados con cirrosis hepática (39 cultivos positivos) n=68

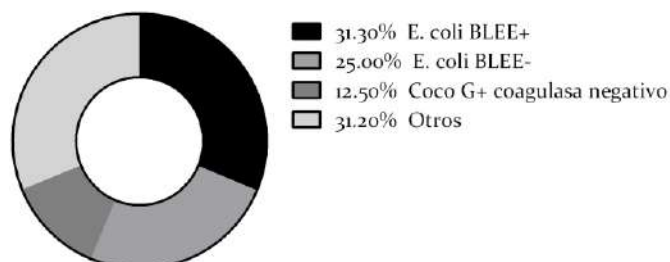


Figura 2. Microorganismos aislados en cultivos de líquido peritoneal en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática (16 cultivos positivos) n=68

más frecuentes son bacterias G-, como *E. Coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp., mientras que las bacterias G+ especialmente *Enterococos* y *Estafilococos aureus*, representan sólo el 20% de las infecciones. Dentro de los microorganismos aislados, se encontraron, en el mínimo de pacientes, algunos coagulasa negativo, que se consideraron patógenos en este grupo en particular de pacientes con CH, debido a que se han reportado complicaciones infecciosas asociadas a una ruta endógena de contaminación, especialmente en pacientes con cortocircuitos portales^{10,11}.

Los factores de riesgo para infecciones por G+ incluyen hospitalización reciente o actual, antecedente de profilaxis con fluoroquinolonas y procedimientos invasivos¹². Fernández y cols. realizaron un estudio prospectivo de todas las infecciones bacterianas diagnosticadas en pacientes con CH durante 2 años, incluyendo 405 pacientes con un total de 572 infecciones bacterianas, siendo la PBE el sitio más frecuente de infección; los cocos G+ fueron los microorganismos más frecuentemente aislados, representando el 53% de las infecciones; concluyendo que las infecciones por bacterias G+ han ido en aumento, asociando este fenómeno al alto grado de instrumentación en pacientes con CH, sin embargo en la ITU y la PBE, los bacilos G- continuaron siendo el agente etiológico más frecuente, en contraste con las bacteremias en donde las bacterias más frecuentemente aisladas fueron cocos G+.

Otro de los hallazgos del estudio, es la frecuencia con la que se presentaron infecciones por *E. Coli* con espectro BLEE, ya que fue el microorganismo más frecuentemente aislado en la ITU y la PBE. Evaluar si existe relación entre la frecuencia de infecciones por cepas productoras de beta lactamasas y el uso de antibióticos previos o la severidad de la CH también quedó fuera de los objetivos de este estudio. Aunque en estudios previos se ha demostrado un aumento en las infecciones causadas por microorganismos G+, estos reportes se han realizado en pacientes con infecciones adquiridas en el hospital. Los pacientes incluidos en este estudio se encontraban hospitalizados, sin embargo, el criterio de inclusión fue que a su ingreso presentaran datos clínicos o exámenes de laboratorio sugestivos de infección, por lo que la mayoría de las infecciones fueron adquiridas en la comunidad. La mortalidad acumulativa posterior a un evento infeccioso aumenta hasta 4 veces, siendo del 43.5%, comparado con el 13.6% de los pacientes sin infección. La mortalidad reportada en este estudio fue del 31.4% (61

pacientes), sin embargo, no se puede establecer una asociación entre el sitio de infección, el agente microbiano aislado o la gravedad de la CH con los resultados obtenidos.

Nuestro estudio cuenta con algunas limitaciones, a pesar de que se intenta tener un abordaje sistematizado de las descompensaciones en pacientes con CH (dentro del cual se recomienda tomar al menos un cultivo de orina, sangre y, si aplica, líquido peritoneal), no se contó con un cultivo de cada sitio en todos los pacientes, lo que podría subestimar la frecuencia de algunos microorganismos aislados. Algunos de los microorganismos aislados en este estudio pueden corresponder a agentes típicamente considerados como microbiota en ciertas secreciones o contaminación en otros casos, por lo tanto, la trascendencia de su aislamiento puede ser debatida. No se distinguieron las características clínicas entre grupos de pacientes, es decir, no se tomaron en cuenta factores de riesgo que pudieran ser determinantes en el hallazgo de ciertas bacterias en los reportes microbiológicos de esta población; por lo tanto, pudiera no ser aplicable a otras poblaciones de CH descompensada. Sin embargo, en el contexto hospitalario en el que se llevó a cabo este estudio, se observó una alta frecuencia de pacientes con etapas avanzadas de la enfermedad, múltiples complicaciones y reingresos, lo que podría constituir un prototipo de pacientes aptos para su abordaje y manejo basado en la epidemiología reportada por este estudio.

Conclusión

Los hallazgos de este estudio son concordantes con estudios previos, la identificación de microorganismos en el tracto urinario y en los cultivos de líquido de ascitis fueron los más frecuentes en pacientes con CH descompensada, siendo los bacilos G- los agentes microbianos más frecuentemente aislados. En este estudio no se estableció asociación alguna entre la infección y los resultados clínicos del paciente ya que el objetivo principal fue únicamente describir la etiología de las infecciones que estos presentaban. Es de suma importancia conocer la etiología de las infecciones en pacientes con CH tanto compensada, como no compensada ya que la mortalidad acumulativa después de cualquier infección aumenta, lo que representa una ventana de oportunidad de tratamiento que debe ser aprovechada en búsqueda de modificaciones sustanciales en el pronóstico de los pacientes con CH.

Referencias bibliográficas

- Arvaniti V, D'amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139:1246-1256
- Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liv Dis* 2001; 33:41-48.
- Bunchorntavakul C & Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol* 2012; 4(5): 158-168.
- Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology* 2012; 21154-1163
- Caly WR & Strauss E. A Prospective study of bacterial infections in patient with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18(3) 353-358.
- Bruns T, Zimmermann HW, & Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Hepatol* 2014; 20(10): 2542-2554.
- Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous Bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Inf Dis* 2002; 35(1):1-10
- Zhao H, Shi Y, Dong H, et al. Community- or healthcare-associated bacterial infections increase long-term mortality in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Am J Med Sci* 2018; 355(2):132-9.
- Sargenti K, Prytz H, Nilsson E, et al. Bacterial infections in alcoholic and nonalcoholic liver cirrhosis. *EASL* 2015; 27:1080-1086
- Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: a critical review and practical guidance. *World J of Hepatol* 2016; 8:307-21.
- Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 140-148

Tasa de detección de pólipos en pacientes con síndrome de intestino irritable

Gutiérrez-Serrano Rosa I., Alonso-Herrera Néstor B., Vázquez-Mendoza Gabriel, García-Jiménez Edgar S., Morel-Cerda Eliana C., López-Cota Grace A., Velarde-Ruiz Velasco José A.

Autor para correspondencia

Rosa Isela Gutiérrez Serrano, Servicio de Gastroenterología y Endoscopia de la Clínica de Especialidades con Quirófano ISSSTE, Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: dra.rosagutierrez@gmail.com

Palabras clave: Adenoma, cáncer colorectal, colonoscopia, pólipo colónico, síndrome de intestino irritable.
Keywords: Adenoma, colonic polyp, colonoscopy, colorectal carcinoma, irritable bowel syndrome.



Tasa de detección de pólipos en pacientes con síndrome de intestino irritable

Gutiérrez-Serrano RI.^a, Alonso-Herrera NB.^a, Vázquez-Mendoza G.^a, García-Jiménez ES.^b, Morel-Cerda EC^b, López-Cota GA^b, Velarde-Ruiz Velasco JA.^b

Resumen

Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno digestivo funcional de alta prevalencia que tradicionalmente se considera un diagnóstico de exclusión basado en criterios definidos por el consenso de Roma. Dentro de su abordaje, se deben descartar patologías orgánicas y funcionales. Es frecuente encontrar anormalidades estructurales, cuyo valor clínico y peso deben estimarse en función de los síntomas. Existen hallazgos orgánicos que no deben pasarse por alto, como la presencia de pólipos en el colon, cuya relación con la historia natural del cáncer colorrectal (CCR) está bien definida y, por lo tanto, su detección y resección es uno de los puntos a incidir para la prevención de estas neoplasias. El objetivo de este trabajo fue describir la frecuencia de pólipos y adenomas en personas con SII sometidos a colonoscopia y sus características endoscópicas e histológicas.

Material y Métodos

Se incluyeron pacientes adultos con colonoscopia y diagnóstico de SII, que no contaran con enfermedades orgánicas previas o datos de alarma (detección previa de pólipos colónicos o neoplasias colónicas incluyendo CCR, resección colónica, colitis activa, diverticulitis activa, poliposis adenomatosa familiar, sangre oculta en heces positiva o antecedente familiar de CCR). Se reportaron los pólipos encontrados, sus características endoscópicas e histológicas.

Resultados

Se incluyeron 233 pacientes entre enero 2015 y diciembre 2017. La tasa de detección de pólipos en pacientes con SII fue 24.5% (n=58), y la tasa de detección de adenomas fue 13.3% (n=31). De los 233 pacientes con SII sometidos a colonoscopia, 58 (24.8%) presentaron al menos un pólipo. De los pacientes con SII, se reportaron pólipos en 10.4% de los menores de 50 años [grupo A]; 30.1% con edad entre 50 y 64 años [grupo B] (30.1%), y 35.3% en mayores de 65 años [grupo C]. La mayor prevalencia de adenomas fue encontrada en el grupo A, 57% (4), seguido del grupo C 55% (10); la presencia de displasia fue más frecuente en el grupo C (50%).

Discusión

La recomendación de colonoscopia en SII podría limitarse a pacientes con datos de alarma, sin embargo, existen pacientes sin datos de alarma, con hallazgos endoscópicos de trascendencia, como presencia de pólipos. En este estudio se observaron hallazgos que coinciden con reportes previos de anormalidades orgánicas en la colonoscopia de pacientes con SII, lo que resalta la necesidad de individualización de casos al momento de la toma de decisiones diagnósticas invasivas de SII.

Palabras clave: Adenoma, cáncer colorectal, colonoscopia, pólipo colónico, síndrome de intestino irritable

a. Servicio de Gastroenterología y Endoscopia de la Clínica de Especialidades con Quirófano ISSSTE, Guadalajara, Jal.

b. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.

Autor para correspondencia

Rosa Isela Gutiérrez Serrano, Servicio de Gastroenterología y Endoscopia de la Clínica de Especialidades con Quirófano (CE + Q) ISSSTE, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico dra.rosagutierrez@gmail.com

Polyp detection rate in patients with irritable bowel syndrome

Abstract

Introduction.

Irritable bowel syndrome (IBS) is a digestive functional disorder of high prevalence that is considered an exclusion diagnosis based on defined criterion on the Rome consensus. In this approach several other organic and functional pathologies must be excluded. It is frequent to find structural abnormalities and their clinical importance must be estimated related to the symptoms. There are organic findings that must not be overlooked, like the presence of colonic polyps. The relationship of these to colorectal cancer is well defined and therefore their detection and resection is an important step in neoplasia prevention. The objective of this work was to describe polyps incidence and adenomas in patients with IBS that undergo a colonoscopy and the endoscopic and histopathologic characteristics in patients from ISSSTE Guadalajara, Jalisco.

Material and Methods.

Patients with colonoscopy and irritable bowel syndrome were included, with no previous organic disease or alarm criteria (previous colonic polyp detection or neoplasia including colorectal cancer, colonic resection, active colitis, diverticulitis, familial adenomatous polyposis, occult blood in stool, or familiar colorectal cancer). Report includes polyps that were found, histopathologic and endoscopic characteristics.

Results.

233 patients were included with IBS between January 2015 and December 2017. The polyp detection rate in patients with IBS was 24.5% (n=58) and the adenoma detection rate was 13.3% (n=31). Of the 233 patients submitted to colonoscopy, 58 (24.8%) presented at least 1 polyp. Of the patients with IBS, polyps were reported in 10.4% in patients 50 years old or less (group A); 30.1% in patients between 50 and 64 years of age (group B) and 35.3% in patients older than 65 years (group C). Mayor prevalence of adenomas was found in group A, 57% (4), followed by group C 55% (10). The presence of dysplasia was higher in group C (50%).

Discussion.

The submission of patients with IBS to colonoscopy could be limited to patients with alarm signs, nevertheless, there are patients that present no alarm signs that present important colonoscopic findings, like polyps. In this study findings relate to previous reports of organic abnormalities in colonoscopies of patients with IBS, which highlights the need of individualization of diagnostic decisions taken.

Key Words: Adenoma, colorectal cancer, colonoscopy, colonic polyp, irritable bowel syndrome.

Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno digestivo más frecuentemente diagnosticado en la práctica clínica¹. Es un trastorno funcional caracterizado por dolor o malestar abdominal que se asocia con alteraciones del hábito intestinal y con otros síntomas gastrointestinales como distensión y sensación de inflamación abdominal, evacuación incompleta, urgencia, pujo y tenesmo²⁻⁴. La prevalencia informada del SII en México varía del 4.4 al 35%; esta amplia variación se explica, fundamentalmente, por los criterios empleados para definir la presencia del SII⁵.

Es necesario el cumplimiento de los criterios de Roma y la falta de señales de alarma para hacer un diagnóstico de SII³⁻⁶.

Pocos estudios han examinado la prevalencia de lesiones orgánicas en pacientes con SII, dentro de las cuales se encuentran los pólipos hiperplásicos, adenomas y adenomas avanzados⁷.

La importancia de diagnosticar los pólipos radica en la secuencia adenoma-carcinoma (carcinogénesis) que está presente en la mayoría de los casos de carcinoma colorrectal (CCR)⁸⁻¹¹. La detección temprana y la resección de adenomas han demostrado reducir la mortalidad por CCR¹². Sin

embargo, no existe un programa de escrutinio para detección de CCR en población mexicana y actualmente no se recomienda realizar colonoscopia en pacientes con SII en ausencia de datos de alarma, ya que su diagnóstico se establece de acuerdo con los criterios de Roma IV¹³⁻¹⁵. El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia basal de pólipos y adenomas en personas que cumplen con criterios de SII que fueron sometidos a colonoscopia, de acuerdo a grupos etarios, así como evaluar las características endoscópicas e histológicas de los pólipos colorrectales encontrados en los pacientes del ISSSTE Guadalajara, Jalisco.

Material y métodos

Se trató de un estudio descriptivo, transversal; la información se extrajo de la base de datos del servicio de colonoscopia, de los reportes de patología y del expediente clínico de los pacientes de la Clínica de Especialidades con Quirófano del ISSSTE Guadalajara.

Se incluyeron todos los pacientes de 15 a 85 años, con diagnóstico de SII por criterios de Roma III, que fueron sometidos a su primera colonoscopia, no urgente, de manera ambulatoria durante el periodo de enero 2015 a diciembre

2017. Se excluyeron del estudio los pacientes que fueron identificados previamente con pólipos colónicos o neoplasias colónicas incluyendo CCR, resección colónica, colitis activa, diverticulitis activa y poliposis adenomatosa familiar, aquellos con sangre oculta en heces positiva y con antecedente familiar de CCR. La limpieza colónica se realizó con polietilenglicol (PEG) o con fosfatos y fue valorada con la escala de Boston.

Todos los estudios colonoscópicos se realizaron utilizando el colonoscopio Pentax EC-3890Li. Se recolectaron variables demográficas, historia familiar de CCR, presencia, localización y número de pólipos identificados en cada colonoscopia. La información demográfica se limitó a edad y género del paciente en el momento de la colonoscopia. Todos los pólipos identificados durante la colonoscopia fueron biopsiados o removidos endoscópicamente y enviados para estudio histopatológico. Los grados de displasia observados en los adenomas se clasificaron como bajo grado (leve y moderado) o alto grado (severo). Los pacientes sin pólipos se reportaron como normales. Para la clasificación de las características histológicas de las lesiones colorrectales se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Los pólipos se clasificaron como hiperplásicos y adenomas. Microscópicamente, los adenomas fueron categorizados como adenomas tubulares, túbulo-vellosos y vellosos. La tasa de detección de pólipos (TDP) general se definió como la proporción de procedimientos en la cual por lo menos un pólipo fue detectado sobre el número total de colonoscopias. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se expresaron como medianas o medias y desviación estándar. Todos los análisis se realizaron utilizando SPSS versión 21.0.

Resultados

Se incluyeron para el análisis 233 pacientes que reunieron los criterios de Roma III y fueron sometidos a colonoscopia en el periodo comprendido entre enero 2015 y diciembre 2017; de ellos, 178 (76.7%) eran mujeres. El resultado de la colonoscopia fue referido como normal en 105 pacientes (45%). La tasa de detección de pólipos en pacientes con SII fue de 24.5% (58), y la tasa de detección de adenomas fue de 13.3% (31). Los pacientes que pertenecieron al tipo de SII con estreñimiento (SII-E) fueron 137 (58.7%), mixto 57 (SII-M) (24.4%) y 39 con predominio de diarrea (SII-D) (16.7%). De los 233 pacientes con SII sometidos a colonoscopia, 58 (24.8%) presentaron al menos un pólipo como hallazgo macroscópico. Por grupo de edad, los pacientes menores de 50 años fueron 67 (28.7%) [grupo A]; entre 50 y 64 años de edad 101 (43.3%) [grupo B], 26.6 % fueron mayores de 65 años de edad (62) [grupo C]. Se reportaron pólipos en 7 de los 67 pacientes con SII del grupo A (10.4%); 28 de los 93 sujetos con SII del grupo B (30.1%), y finalmente en 23 de los 65 individuos con SII del grupo C (35.3%). La mayor prevalencia de adenomas fue encontrada en el grupo A, 57% (4), seguido del grupo C 55% (10); la presencia de displasia fue más frecuente en el grupo C (50%).

Discusión y conclusiones

El SII es un trastorno digestivo funcional con alta carga social y económica para la salud pública y gran impacto en el bienestar y la calidad de vida con hasta 20% de pérdida de la productividad laboral. Constituye el 30% de las referencias al gastroenterólogo con gastos reportados anuales de hasta 30 mil millones de dólares¹⁶, lo que contrasta con reportes de 1992 en la que se reportaban gastos por el mismo concepto de 8 mil millones de dólares¹⁷. Es común que, en el proceso de abordaje, este tipo de trastornos impliquen una gran cantidad de visitas al consultorio, hospitalizaciones y estudios paraclínicos, entre ellos la colonoscopia, cuya indicación debe ser analizada y la decisión tomada de forma individualizada. En un modelo Bayesiano teórico de proyecciones económicas se demostró que la adición de sigmoidoscopia o colonoscopia a un modelo de abordaje de “exclusión de anormalidades orgánicas” básico para SII duplicaba el costo económico, con un valor diagnóstico agregado tan bajo como el 6-7%¹⁷. A pesar de esto, es reconocido el valor de los estudios endoscópicos en el “mundo real”, es decir, en la práctica clínica cotidiana¹⁶. Esto debido a la frecuencia con la que se encuentran patologías orgánicas o estructurales en pacientes que cumplen criterios de SII, como enfermedad inflamatoria intestinal¹⁸, enfermedad celiaca¹⁹, malabsorción ácido-biliar²⁰, colitis microscópica²¹, entre otras patologías, considerando que, incluso entre pacientes sin los datos de alarma clásicos, hasta 16% cuentan con anormalidades orgánicas que pudieran explicar sus síntomas²². Se sabe que la incorporación de la colonoscopia en el abordaje de síntomas de SII ocurre hasta el 50% de los pacientes en algún momento de su evolución, correspondiendo a 25% del total de colonoscopias, sobre todo

Tabla 1. Características de los pólipos colónicos

	Grupo A ≤ 50 años (n=67)	Grupo B 50 a 64 años (n=101)	Grupo C ≥65 años (n=62)
No. pólipos			
1	71% (5)	57.1% (16)	63.3% (14)
2	28.5% (2)	32.1% (9)	31.8% (7)
≥3	0	10.7% (3)	4.5% (1)
Localización			
Ciego	0	0	0
Colon ascendente	14.2% (1)	10.7% (3)	9% (2)
Colon transverso	14.2% (1)	10.7% (3)	9% (2)
Colon descendente	42.8% (3)	39.2% (11)	31.8% (7)
Colon sigmoides	14.2% (1)	21.4% (6)	40.9% (9)
Recto	14.2% (1)	17.8% (5)	9% (2)
Displasia			
Alto grado	0	3.5% (1)	1.6% (1)
Bajo grado	28.5% (2)	14.2% (4)	11.4% (7)
Histología		50% (14)	
Hiperplásico	4.5% (3)	31.2% (9)	45.5% (10)
Tubular	6% (4)	3.5% (1)	31.8% (7)
Velloso	0	14.8% (4)	0
Túbulovelloso	0		22.7% (5)

Los valores son presentados como número (%).

en pacientes menores de 50 años, en quienes 1 de cada 10 colonoscopías realizadas es por SII²³. La heterogeneidad en los hallazgos se explica por la complejidad del SII debido a los diferentes fenotipos conocidos, dependientes de la consistencia de las evacuaciones, (SII-D, SII-E o SII-M), los diferentes grupos etarios y la presencia o no de datos de alarma. De igual manera, los hallazgos colonoscópicos pueden ser variables y pueden ser factores de confusión para la asociación de síntomas con la característica endoscópica. Se debe tomar en cuenta la incertidumbre de los pacientes respecto a la causa de sus síntomas. En un estudio realizado en India, la mayoría de las colonoscopías realizadas correspondían a motivos de consulta como miedo de tener enfermedades malignas, tuberculosis o enfermedad inflamatoria intestinal; incluso colocándose por encima del dolor abdominal, que fue la segunda causa de consulta en el grupo estudiado⁷. Este estudio refleja la práctica clínica en

concordancia con otros reportes internacionales²³.

Dentro del estudio de las patologías gastrointestinales, incluyendo el SII, se requiere establecer un correcto proceso de abordaje, que permita realizar los estudios necesarios con el mayor rendimiento y beneficio diagnóstico. La recomendación actual de la colonoscopia en SII no está bien establecida, pudiendo limitarse a pacientes con datos de alarma (e.g. edad mayor de 50 años, hemorragia, pérdida de peso, etc). Sin embargo, existen pacientes que solamente cumplen criterios para SII, sin datos de alarma, en quienes se pueden tener hallazgos endoscópicos de trascendencia, como la presencia de pólipos, cuya detección temprana y resección han demostrado reducir la mortalidad por CCR¹². En este estudio se observó un modesto porcentaje de pólipos en personas menores de 50 años, lo que resalta la necesidad de individualización de casos al momento de la toma de decisiones diagnósticas invasivas de SII.

Referencias bibliográficas

1. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *JAMA*. 2015 Mar;313(9):949-58
2. López-Colombo A, Rivera-Ramos JF, Sobrino-Cossío S, Suárez-Morán E. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología del síndrome de intestino irritable: epidemiología y fisiopatología. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009;74:56-7.
3. Remes-Troche JM, Bernal-Reyes R, Valladares-Lepine MA, et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología del síndrome de intestino irritable: cuadro clínico y criterios diagnósticos. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009;74: 58-62.
4. Schmulson MJ, Noble-Lugo A, Valenzuela-de la Cueva VM, et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología del síndrome de intestino irritable: tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009;74:63-70.
5. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, et al. Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016; 81(3):149-167.
6. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, et al. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):848-58
7. Paudel MS, Mandal AK, Shrestha B, et al. Prevalence of organic colonic lesions by colonoscopy in patients fulfilling ROME IV criteria of irritable bowel syndrome. *J Nepal Med Assoc* 2018;56(209):487-92.
8. Nowell PC. Mechanisms of tumor progression. *Cancer Res*. 1986 May;46(5): 2203-7
9. Risio M. The natural history of adenomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Jun;24(3): 271-80
10. Morson BC. The evolution of colorectal carcinoma. *Clin Radiol*. 1984;35(6):425-31
11. Morson BC. Genesis of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol*. 1976 Sep;5(3):505-525.
12. García-Sánchez J. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal cancer deaths. *Rev Clin Esp*. 2012 Jul;212(7):408
13. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul;24(1):137-46.
14. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1545-53.
15. Furman DL, Cash BD. The role of diagnostic testing in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011 Mar;40(1):105-19
16. Black TP, Manolakis CS, Di Palma JA. "Red Flag" evaluation yield in irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012 Jun;21(2):153-6
17. Suleiman S, Sonnenberg A. Cost-effectiveness of endoscopy in irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med*. 2011 Feb 12;161(3):369-75
18. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1474-82
19. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;11(4):359-65
20. Gracie DJ, Kane JS, Mumtaz S, et al. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Nov;24(11):983-e538
21. Kamp EJ, Kane JS, Ford AC. Irritable bowel syndrome and microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;14(5):659-68
22. Patel P, Bercik P, Morgan DG, et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: cross-sectional survey. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jul;50(7):816-13
23. Chey WD, Nojkov B, Rubenstein JH, et al. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol*. 2010 Apr;105(4):859-65

Prevalencia de síntomas gastrointestinales superiores en pacientes con diabetes mellitus y factores asociados

Sánchez-Maza Yolopsi DJ., Meixueiro-Daza Arturo, García-Zermeño Karla R., Remes-Troche José M.

Autor para correspondencia

Dr. José María Remes-Troche. Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz. Iturbide SN, Colonia Flores Magón, CP 91400, Veracruz, Veracruz.- Teléfono (229) 922 32 92, Fax: (229) 202 12 31
Contacto al correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com, joremes@uv.mx

Palabras clave: gastroparesia, neuropatía autonómica, neuropatía diabética, PAGI SYM, retinopatía, síntomas gastrointestinales, trastornos motores digestivos.

Keywords: autonomic neuropathy, diabetic neuropathy, digestive motor disorders, gastroparesis, gastrointestinal symptoms, retinopathy, PAGI SYM.



Prevalencia de síntomas gastrointestinales superiores en pacientes con diabetes mellitus y factores asociados

Sánchez-Maza YJ^a, Meixueiro-Daza A^b, García-Zermeño KR^b, Remes-Troche JM^b

Resumen

Introducción

Hasta un 76% de los pacientes que acuden a consulta por diabetes mellitus (DM) han reportado presentar uno o más síntomas gastrointestinales mientras que 50-55% de los pacientes refieren tener síntomas gastrointestinales superiores. La neuropatía autonómica explica en gran medida los trastornos de la motilidad digestiva en estos sujetos, sin embargo, es posible que otros factores se encuentren implicados. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia y relación entre los síntomas gastrointestinales en pacientes con diabetes mellitus y sus factores asociados.

Material y Métodos

Estudio prolectivo, transversal y comparativo, en el cual se aplicaron los cuestionarios PAGI SYM (validados en español) a sujetos con DM tipo 2 que llegaron a dos centros de referencia en 2013. Se utilizó estadística descriptiva y SPSS V.22.

Resultados

Se incluyeron 157 sujetos (69.4% mujeres), con una edad promedio 55.8 años. El tiempo promedio de evolución de la DM fue de 10.9 ± 9.1 años y el promedio de hemoglobina glucosilada fue de 13.5 ± 31.5 . La complicación más común fue la neuropatía diabética con 27.40%. El 83.4% de los pacientes tuvieron al menos un síntoma GI superior. La presencia de síntomas GI más comunes de acuerdo con el PAGI SYM fueron: pirosis en el 38.9%, plenitud postprandial con 38.2% y 31.8% pirosis nocturna. La presencia global de síntomas compatibles con gastroparesia fue de 71%.

Discusión

Más del 80% de los pacientes con DM Tipo 2 tienen al menos un síntoma GI, siendo los más frecuentes los síntomas asociados a gastroparesia. Los factores asociados a la presencia de síntomas GI fueron el descontrol glucémico y la presencia de neuropatía y retinopatía.

Palabras clave: *gastroparesia, neuropatía autonómica, neuropatía diabética, PAGI SYM, síntomas gastrointestinales, retinopatía, trastornos motores digestivos.*

a. Servicio de Anestesiología. Hospital General de México, Ciudad de México.

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

Autor para correspondencia

Dr. José María Remes-Troche.
Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz.
Iturbide SN, Colonia Flores Magón, CP 91400, Veracruz, Veracruz.- Teléfono (229) 922 32 92, Fax: (229) 202 12 31
Contacto al correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com, joremes@uv.mx

Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and associated factors

Abstract

Introduction.

Up to 76% of patients who present for consultation for diabetes mellitus (DM) have reported having one or more gastrointestinal symptoms, while 50-55% of patients report having upper gastrointestinal symptoms. The autonomic neuropathy explains to a large extent the disorders of digestive motility in these subjects, however, it is possible that other factors are involved. Our objective was to determine the prevalence and relationship between gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and its associated factors.

Material and Methods.

a prospective, cross-sectional and comparative study, in which the PAGI SYM questionnaires (validated in Spanish) were applied to subjects with type 2 diabetes mellitus that presented to two reference centers in 2013. Descriptive statistics and SPSS V. 22 were used.

Results.

157 subjects were included (69.4% women), with an average age of 55.8 years. The average time of evolution of the DM was 10.9 ± 9.1 years and the average glycosylated hemoglobin (HbA1c) was 13.5 ± 31.5 . The most common complication was diabetic neuropathy with 27.40%. 83.4% of the patients had at least one upper GI symptom. The presence of the most common GI symptoms according to the PAGI SYM were: heartburn in 38.9%, postprandial fullness with 38.2% and 31.8% nocturnal heartburn. The overall presence of symptoms compatible with gastroparesis was 71%.

Discussion.

More than 80% of patients with type 2 DM have at least one GI symptom, the most frequent being symptoms associated with gastroparesis. The factors associated with the presence of GI symptoms were glycemic control and the presence of neuropathy and retinopathy.

Key Words: autonomic neuropathy, diabetic neuropathy, digestive motor disorders, gastroparesis, gastrointestinal symptoms, retinopathy, PAGI SYM.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) afecta prácticamente a todos los sistemas orgánicos y el grado de afectación depende de la duración y gravedad de la enfermedad, así como de la presencia de otras comorbilidades. La afectación gastrointestinal (GI) puede presentarse como dismotilidad esofágica, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), gastroparesia, enteropatía, enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y neoplasias GI. Varios estudios han encontrado que los pacientes afectados por la DM presentan mayor número de síntomas GI que los individuos sanos¹⁻³. Los síntomas más prevalentes son: diarrea, estreñimiento, saciedad, pirosis e incontinencia fecal, la mayoría de estos, son exacerbados por episodios de estrés. Los pacientes que acuden a consulta han reportado sufrir uno o más síntomas GI que ejercen un impacto negativo en la calidad de vida.

Independiente del tipo de DM, la hiperglucemia crónica conduce a complicaciones como neuropatía (visceral y autonómica), retinopatía, nefropatía y vasculopatía. Se conoce que existe una estrecha relación de la hiperglucemia aguda con los síntomas digestivos altos y retraso en el vaciamiento gástrico⁴.

La población en México con diabetes fluctúa entre los 6.5 y 10 millones (prevalencia nacional de 10.1% en personas entre 20 y 79 años). México ocupa el décimo lugar de diabetes en el mundo y se estima que para el 2030 alcanzará el séptimo

puesto⁵.

Debido al creciente número de pacientes con DM es esperado que los síntomas GI sean una de las causas más frecuentes de demanda de atención médica, discapacidad y mortalidad en la población adulta en países en desarrollo y desarrollados. Sin embargo, existen estudios que sugieren tasas mucho más bajas de prevalencia para síntomas GI en pacientes con diabetes, y más aún, no existe información al respecto en nuestro país^{6,7}.

La evaluación de la prevalencia de síntomas se ve limitada por la dificultad de realizar estudios poblacionales, sin sesgo de selección y por la distinción imprecisa entre diabetes tipo 1 y tipo 2, los estudios longitudinales no han logrado establecer una asociación entre las fluctuaciones en el control glucémico y el cambio en los síntomas gastrointestinales, posiblemente porque el control glucémico es evaluado por autoinforme, en lugar de una medida objetiva como la hemoglobina glucosilada (HbA1c)⁸.

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue evaluar y determinar la prevalencia y asociación entre los síntomas GI en pacientes con DM y sus factores asociados utilizando como herramienta el cuestionario de Evaluación del paciente de los trastornos gastrointestinales: índice de gravedad de los síntomas (PAGI-SYM) el cual captura datos sobre los síntomas GI comunes. Es una herramienta fácil de utilizar. Ya que se autoevalúa la gravedad de los síntomas, y es utilizada

en pacientes con ERGE, dispepsia y gastroparesia⁹.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prolectivo, transversal, observacional y comparativo en pacientes con DM tipo 2 mayores de 18 años, a los que se invitó previa firma de consentimiento informado y aceptación de forma voluntaria. Los pacientes estudiados acudieron para ser evaluados sobre síntomas GI a 3 centros clínicos (Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Consulta de Endocrinología Privada, Clínica San Luis y Clínica del Pie Diabético, San Elían) en el periodo de febrero del 2013 a octubre del mismo año. Los datos analizados fueron: tipo de diabetes, niveles de HbA1c, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), evolución de DM, uso de fármacos y síntomas GI, además, todos los pacientes respondieron el cuestionario PAGI SYM versión validada en español.

Se utilizó estadística descriptiva usando proporciones para las variables categóricas y promedio para las variables nominales. La prevalencia de síntomas GI se expresó en proporciones. Se realizó una comparación entre los pacientes con DM y síntomas GI y los que no reportan síntomas GI y se compararon estos grupos utilizando prueba t de student para variables numéricas y chi cuadrada para variables categóricas. Aquellas variables que alcanzaron significancia estadística se sometieron a un análisis multivariado de regresión logística. Se realizó un análisis de correlación entre los niveles de glicemia y HbA1c con los puntajes de calidad de vida y se estableció significancia estadística cuando la *p* fue menor a 0.05%.

Resultados

Se incluyeron 157 sujetos con diagnóstico de DM tipo 2 con una edad promedio de 55.8 ± 12.3 (rango 21-83), la mayoría de los pacientes fueron de sexo femenino (69.2%), el nivel académico predominante fue primaria (33.8%). Se realizó una comparación en los pacientes con síntomas GI superiores y los que no tenían síntomas (Tabla 1).

Las adicciones observadas de los pacientes fueron mínimas, siendo más frecuente el consumo de tabaco en el 10.2% de los pacientes.

Se obtuvo solo la talla, peso e IMC en 121 de los 157 pacientes, con un promedio de 29.5 ± 7.2 . (Figura 1A).

La media de tiempo para el diagnóstico de DM fue de 10.9 ± 9.1 años. El tratamiento prescrito con mayor frecuencia fue la metformina en el 75.2%.

La complicación más común fue la neuropatía diabética con 27.4% (Figura 1B). Para una mejor lectura se dividieron los síntomas GI superiores presentes en el cuestionario PAGI-SYM en dos grupos de 10 síntomas (Figura 2A y 2B). Se encontró que 131 de los pacientes (83.4%) tuvieron al menos un síntoma GI superior, de estos la gastroparesia se encontró en 71% de los pacientes. La puntuación total (GCSI=27) que se clasificó como gastroparesia grave fue del 5%.

Discusión

El presente estudio es el primero en México en evaluar los síntomas GI superiores utilizando el cuestionario PAGI-

Tabla 1. Características generales

	Con síntomas GI	Sin síntomas GI
Grupos de edad		
21-35	8 (6.1)	2 (7.7)
36-50	35 (26.7)	5 (19.2)
51-65	64 (48.9)	10 (38.5)
66-80	22 (16.8)	7 (26.9)
>80	2 (1.5)	2 (7.7)
Edad (años)*	55.14 ± 1.98	59.31 ± 14.03
Mujeres	91 (69.5)	18 (69.2)
Escolaridad		
Ninguna	9 (6.9)	0 (0)
Primaria	45 (34.4)	8 (30.8)
Secundaria	24 (18.3)	9 (34.6)
Bachillerato o técnico	32 (24.5)	4 (15.4)
Licenciatura o superior	21 (16)	5 (19.2)
Tabaquismo	13 (9.9)	3 (11.5)
Alcoholismo	9 (6.9)	1 (3.8)
Tiempo de diagnóstico		
<5 años	41 (31.3)	8 (30.8)
5-15 años	60 (45)	8 (30.8)
16-25 años	19 (15.3)	5 (19.2)
26 a >40 años	11 (8.4)	5 (19.2)
Tratamiento de DM		
Metformina	95 (72.8)	22 (84.5)
Glibenclamida	65 (49.8)	11 (42.2)
Insulina	24 (18.4)	3 (11.5)
Acarbosa	5 (3.9)	0 (0)
Otros	6 (4.8)	4 (15.3)
Glucosa sérica (mg/dL)*	171.2 ± 77.8	145.72 ± 43.94
HbA1c (%)*	16.07 ± 37.6	7.60 ± 2.32

Valores presentados en frecuencia (%) y media $\pm$ DE.

* *p* < 0.05

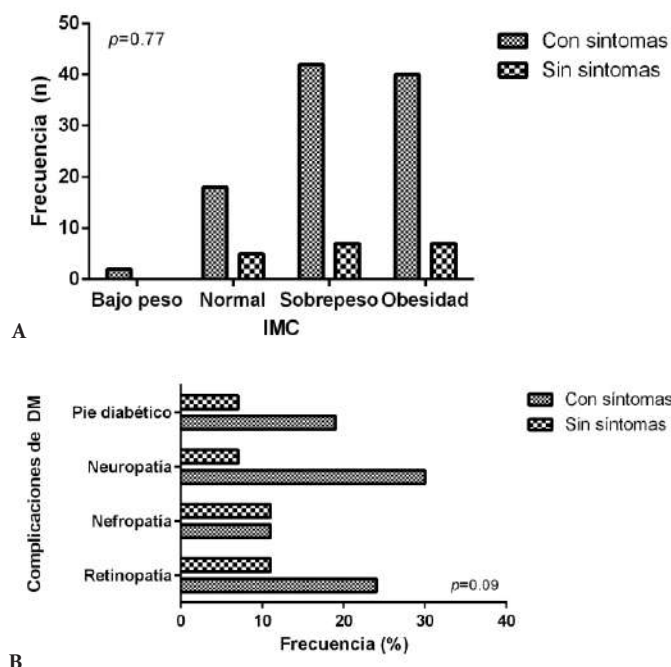


Figura 1. IMC y complicaciones de DM de acuerdo con la presencia de síntomas GI. Abreviaturas: DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal; GI, gastrointestinal.

SYM (versión validada en español) en pacientes con DM y sus factores asociados. Se encontró que la prevalencia de estos síntomas es tan alta como en otros estudios reportándose hasta en 70% de los pacientes¹⁰.

En cuanto a los síntomas de plenitud, saciedad, náuseas y vómitos se debe considerar también, que estos pueden indicar un síndrome de insuficiencia postprandial o deterioro de la acomodación gástrica en lugar de retraso en el vaciamiento. La neuropatía autonómica de los pacientes evaluados estuvo presente en un 30.5% ($p < 0.05$) de los pacientes con síntomas y la retinopatía en un 24.4%, siendo casi el doble que en los pacientes asintomáticos.

Se ha sugerido que los síntomas reflejan una motilidad anormal GI como una manifestación de la neuropatía autonómica irreversible, sin embargo la evidencia para apoyar este concepto es limitada. En los estudios que han demostrado diferencias, parece ser que la presencia de neuropatía periférica y autonómica en sujetos con diabetes tipo 1 se asocian a síntomas GI cuando se compararon con controles. Por otra parte, Kojecky y cols¹¹, encontraron que las tasas de síntomas GI en pacientes con DM con y sin neuropatía periférica fueron similares, mientras que Clouse y Lustman encontraron que los síntomas GI fueron pobremente correlacionados con complicaciones neuropáticas¹². Por otra parte, la HbA1c parece ser un factor decisivo en el establecimiento de los síntomas, Kim y colaboradores¹³ encontraron 3.38 veces más síntomas en los casos con HbA1c > 8% en comparación con aquellos con HbA1c < 6%¹². En este estudio los pacientes que presentaron síntomas GI tuvieron un promedio de HbA1c de 16.07% y un promedio de glucemia capilar de 171.22 mg/dl ($p < 0.05$). Este resultado apoya la recomendación de un adecuado control glucémico para evitar complicaciones.

Síntomas gastrointestinales superiores en pacientes con diabetes mellitus

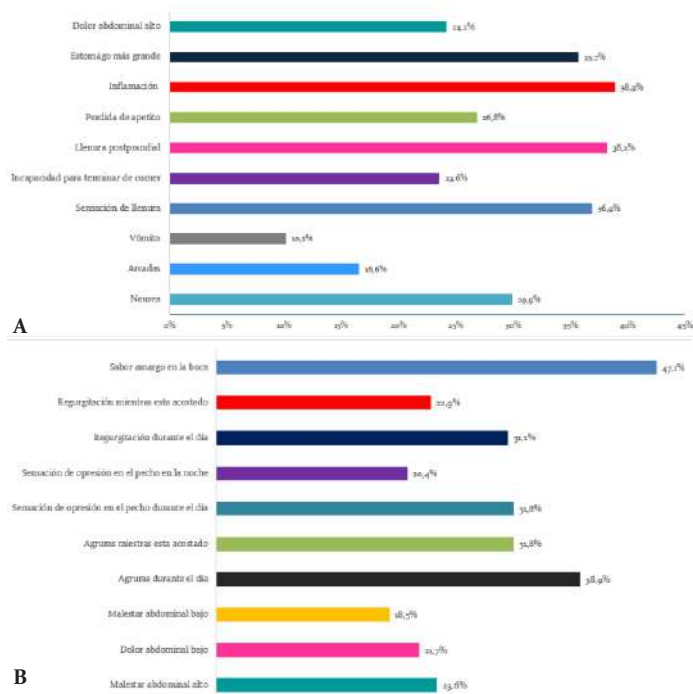


Figura 2. Síntomas GI superiores de acuerdo con PAGI-SYM.

No se ha reportado estudios que asocian otros factores de riesgo importantes en la patogénesis de los síntomas GI en diabetes, tales como, estrés psicológico o comorbilidad psiquiátrica o la ingesta de alcohol. Sin embargo, la obesidad es un estado de inflamación crónica de bajo grado que afecta a todo el cuerpo, incluidos los órganos gastrointestinales. Por lo tanto, la obesidad está asociado con un aumento de las citocinas inflamatorias, activación de respuestas inmunes y alteración en la señalización celular de las vías metabólicas, participando de esta manera, en el desarrollo de alteraciones gastrointestinal¹⁴.

Sin embargo, a pesar de que gran parte de los pacientes con DM presentan obesidad coexistente, en este trabajo el IMC no tuvo significancia estadística ($p > 0.05$) así como la ingesta de alcohol y el consumo de tabaco (toxicomanías).

El tiempo de evolución de los síntomas GI en nuestros pacientes no tuvo una significancia estadística. En Hong Kong¹⁵ se realizó un estudio donde se informó una tasa mayor de todos los síntomas gastrointestinales en 149 pacientes con DM tipo 2, en comparación con los controles, la duración de la diabetes fue el único factor independiente asociado. La presencia global de síntomas compatibles con gastroparesia fue de 71%. Resulta de interés que la gastroparesia ocurre en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 y con presencia o ausencia de complicaciones asociadas. Las complicaciones sistémicas de la diabetes, incluidas la neuropatía autonómica y periférica, no son predictores confiables del desarrollo de gastroparesia diabética, sin embargo, como ya se mencionó la neuropatía fue estadísticamente significativa ante la presencia de síntomas GI superiores.

Sobre la influencia de factores como el sexo, edad y nivel académico de los pacientes en cuanto a los síntomas GI, es necesario realizar otro tipo de análisis para poder discutir si

existe alguna asociación.

Conclusión

Más del 80% de los pacientes con DM Tipo 2 tienen al menos un síntoma GI, los más frecuentes son síntomas asociados a gastroparesia. Los factores asociados a la presencia de síntomas GI fueron la presencia de neuropatía y retinopatía, sin embargo, estos podrían ser también causa del descontrol glucémico. Aunque los síntomas pueden atribuirse a condiciones distintas, tales como trastornos gastrointestinales funcionales, identificar la prevalencia elevada de estos síntomas en pacientes diabéticos es de suma importancia, debido a que el tratamiento tendría que ser enfocado no únicamente al control sintomático sino al control metabólico, específicamente a las cifras de glucemia.

Los resultados de este estudio deben ser considerados a la luz de sus limitaciones, los síntomas GI superiores fueron registrados para sugerir gastroparesia, pero la enfermedad no se diagnóstica objetivamente con el cuestionario PAGI-SYM; por lo tanto, se puede sólo hablar de los síntomas sugestivos de la gastroparesia y no de un diagnóstico establecido¹⁶.

Debido a los hallazgos encontrados en nuestro estudio y a la cifra creciente de diabetes mellitus tipo 2 en nuestra población, se recomienda que, en estos pacientes, específicamente, con descontrol glucémico se busque intencionadamente la presencia de síntomas GI superiores, con la finalidad de incrementar la calidad de vida. Además, utilizar el cuestionario PAGI-SYM como herramienta de referencia para centralizar la búsqueda de gastroparesia diabética, como un criterio de valoración clínica y en la monitorización del paciente después de recibir tratamiento. Los tratamientos de la dismotilidad gástrica se basan en terapéuticas dietéticas, farmacológicas y quirúrgicas que alivian los síntomas y conservan una nutrición adecuada. Esta es un área de investigación importante, ya que ayudaría a definir mejor las conductas apropiadas para los síntomas GI superiores.

Declaración de intereses

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Ko GT, Chan WB, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS. Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:670-674.
- Mjornheim AC, Finizia C, Blohm T, G, Attvall S, Lundell L, Ruth M. Gastrointestinal symptoms in type 1 diabetic patients, as compared to a general population. A questionnaire-based study. *Digestion* 2003;68:102-108.
- Abid S, Rizvi A, Jahan F, et al. Poor glycaemic control is the major factor associated with increased frequency of gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc.* 2007 Jul;57(7):345-9.
- Phillips LK, Deane AM, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Feb; 11(2):112-28.
- FMD [Internet]. Diabetes en números. Febrero 2010. [Citada 2012 Octubre 3]. Disponible: <http://www.fmdiabetes.org/fmd/pag/index.php>.
- Oh JH, Choi M, Kang M, et al. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Korean J Int Med.* 2009;24: 309-317.
- Villalpando S, De la Cruz V, Rojas R, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Pública Méx.* 2010; 52:19-26.
- Quan C, Talley N, Jones M, et al. Gain and Loss of Gastrointestinal Symptoms in Diabetes Mellitus: Associations With Psychiatric Disease, Glycemic Control, and Autonomic Neuropathy over 2 Years of Follow. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2023-20307.
- Revicki DA, Rentz AM, Tack J, et al. Responsiveness and interpretation of the patient assessment of gastrointestinal symptom severity index. *Clin Gastro Hepat* 2004; 2(9): 769-777.
- Yang T, Du, Christopher K. Rayner, Karen L. Jones, Nicholas J. Talley, and Michael Horowitz. Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management *Diabetes Care* 2017;41:627-637.
- Kojecky V, Bernatek J, Horowitz M, et al. Prevalence and determinants of delayed gastric emptying in hospitalised Type 2 diabetic patients. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(10): 1564-1569.
- Bytzer P, Talley N, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus. *Arch intern med.* 2001;161: 1989-1996.
- Kim J, Park H, Ko S, et al. Diabetic factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2010;16: 17821787.
- Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013():678159.
- Choung R, Richard G, Schleck C, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J gastroenterol.* 2012; 107: 82-88.
- Parkman H, Hasler W, Fisher R. Asociación Americana de gastroenterología revisión técnica sobre el diagnóstico y tratamiento de la gastroparesia. *Rev gastroenterol Mex.* 2005; 70(3): 325-360.

Prevalencia de sobreposición de trastornos funcionales digestivos: resultados de un estudio nacional (SIGAME 2)

Velarde-Ruiz Velasco José A., Morales-Arambúla Miguel, Coss-Adame Enrique, Gómez-Escudero Octavio, Flores-Rendón Ricardo, Vázquez-Elizondo Genaro, Carmona-Sánchez Ramon I., Icaza-Chavéz María E., Tamayo-de la Cuesta José L., Huerta-Iga Francisco, Tapia-Calderón Diana K., García-Jiménez Edgar S., Morel-Cerda Eliana C., García-Zermeño Karla R., Remes-Troche José M.

Autor para correspondencia

José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Domicilio: Guadalajara, Jalisco.
Contacto al correo electrónico: velardemd@yahoo.com.mx

Palabras clave: dispepsia, reflujo, síndrome de intestino irritable, sobreposición, trastornos digestivos funcionales.
Keywords: dyspepsia, functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, overlap, reflux.



Prevalencia de sobreposición de trastornos funcionales digestivos: resultados de un estudio nacional (SIGAME 2)

Velarde Ruiz-Velasco JA^a, Morales-Arambúla M^b, Coss-Adame E^c, Gómez-Escudero O^d, Flores-Rendón R^e, Vázquez-Elizondo G^f, Carmona-Sánchez Ramon I.^g, Icaza-Chavéz ME^h, Tamayo de la Cuesta JLⁱ, Huerta-Iga Fⁱ, Tapia-Calderón DK^a, García-Jiménez ES^a, Morel-Cerda Eliana C^a, García-Zermeño KR^k, Remes-Troche JM^k

Resumen

Introducción

Los trastornos digestivos funcionales (TDF) son alteraciones del eje cerebro-intestino en ausencia de patología orgánica y representan el principal motivo de las consultas en gastroenterología. Con frecuencia acuden pacientes con múltiples síntomas gastrointestinales que no se pueden encasillar en un solo TDF; esto ha sido reportado a manera de sobreposición de TDF. El conocimiento del comportamiento epidemiológico de estas sobreposiciones es de importancia y utilidad para la búsqueda de objetivos terapéuticos que mejoren la morbilidad de estos trastornos. El objetivo fue reportar la prevalencia de sobreposición de TDF en pacientes que acudieron a consulta de especialidad en diferentes regiones del país.

Material y Métodos

Se presentan los resultados de un estudio descriptivo y transversal denominado SIGAME-2 (Síntomas Gastrointestinales en México-versión 2) el cual evaluó a través de una herramienta electrónica compuesta por 184 preguntas las características clínicas, uso de recursos y prescripciones de pacientes que acudieron a consulta con 11 especialistas en gastroenterología provenientes de ocho diferentes estados de la República Mexicana. El objetivo fue recolectar la información de 1,000 casos en el período comprendido entre enero y mayo del 2017.

Resultados

Se seleccionaron 836 pacientes para el análisis, de estos el 71% fueron mujeres. Se encontraron respuestas positivas para enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en 372 (44.4%) sujetos, 247 individuos (29.5%) respondieron afirmativamente a criterios de síndrome de intestino irritable (SII), mientras que 87 pacientes (10.4%) tuvieron criterios de dispepsia. El complejo ERGE-SII se presentó en 106 pacientes; la ERGE-dispepsia en 68 sujetos; y el SII-dispepsia en 55 personas. Finalmente los 3 trastornos (ERGE-dispepsia-SII) se hallaron simultáneamente en 26 de los sujetos de estudio.

Discusión

En México, es frecuente encontrar sobreposición de síntomas gastrontestinales de diversos TDF. En esta encuesta el principal TDF fue el ERGE, que coexistió con otro trastorno en cerca la mitad de los pacientes. Es importante un correcto juicio y abordaje de los síntomas individuales que permita definir la mejor estrategia de tratamiento en aras de disminuirla carga mórbida de los TDF.

Palabras clave: *dispepsia, reflujo, síndrome de intestino irritable, sobreposición, trastornos digestivos funcionales.*

a. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco

b. Servicio de gastroenterología y endoscopia Hospital Country 2000, Guadalajara, Jalisco

c. Departamento de Gastroenterología y laboratorio de motilidad gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México

d. Hospital Ángeles Puebla, Puebla, México

e. Servicio de Gastroenterología y endoscopia digestiva. Instituto de seguridad y servicios sociales de los trabajadores del estado y municipios de Baja California ISSSTECALI, Hospital Mexicali, México

f. Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León, México

g. Unidad de Medicina Ambulatoria Christus Murguerza, San Luis Potosí, México

h. Hospital Star Médica. Mérida, Yucatán, México

i. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa, Hospital Civil de Culiacán. Sinaloa, México

j. Servicio de Endoscopia y Fisiología Digestiva Hospital Angeles Torreón. Torreón, Coahuila, México

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

Autor para correspondencia

José Antonio Velarde Ruiz Velasco, Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México
Contacto al correo electrónico: velardemd@yahoo.com.mx

Prevalence of overlapping functional gastrointestinal disorders: results from a national study (SIGAME 2)

Abstract

Introduction.

Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) are recognized as a group of diseases with altered gut-brain interaction but without organic abnormality. FGIDs are the most common diagnoses in gastroenterology consults. It is frequent to find patients that cannot be englobed in one FGID, namely overlap of these disorders. Research studies of the epidemiological behavior of these overlaps are very important to develop therapeutic targets that improve morbidity of these disorders. The aim of this study was to know the prevalence of overlap FGIDs in patients that attended a specialty consultation in different states of the country.

Material and Methods.

A descriptive, transversal study based on a survey about gastrointestinal symptoms in Mexico (SIGAME second version) was conducted. It consisted of an online questionnaire that included 184 items inquiring on clinical characteristics, resource utilization and prescription of patients attending consultation with 11 different Mexican gastroenterologists among 8 different states in Mexico. The objective was to recollect at least 1000 cases between January to May 2017.

Results.

We included 925 patients, among who 71% were women. The final study population was 836. We found positive answers for gastroesophageal reflux disease (GERD) in 372 (44.4%) subjects; 247 individuals (29.5%) satisfied irritable bowel syndrome (IBS) criteria, finally, 87 patients (10.4%) fulfilled dyspepsia criteria. GERD-IBS complex was present in 106 patients; GERD-Dyspepsia was found in 68 subjects; and IBS-Dyspepsia was identified in 55 people. Finally, triple overlap (GERD-Dyspepsia-IBS) was found in 26 patients.

Discussion.

In Mexico, it is frequent to find gastrointestinal symptoms overlap from different FGIDs. In this survey, the main FGID was GERD, which coexisted with another disease in nearly half of patients. A correct approach to individual gastrointestinal symptoms is important in order to define the best treatment strategy to lower the morbidity of FGIDs.

Key Words: dyspepsia, functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, overlap, reflux.

Introducción

De acuerdo al consenso de Roma IV los trastornos funcionales digestivos (TFD) se definen como alteraciones en el eje cerebro-intestino en ausencia de patología orgánica. Se describen y se clasifican para adultos 33 entidades clínicas que han sido agrupadas en seis dominios anatómicos u orgánicos: esofágicos, gastroduodenales, de vesícula biliar, intestinales, anorectales y en trastornos de dolor gastrointestinal (GI) mediado centralmente^{1,2}. Los TFD son muy frecuentes y constituyen la mayoría de las consultas en gastroenterología, representan una carga social y económica a la salud pública dado su curso crónico y recurrente con un impacto significativo en el bienestar general de los individuos que los padecen^{3,4}. Además de las molestias gastrointestinales, muchos pacientes presentan alteraciones psicológicas asociadas, somatización, disminución importante de la calidad de vida y un aumento importante en demanda de servicios de salud, como consultas, hospitalizaciones y cirugías^{5,6,7}. Los criterios de Roma para TFD son principalmente, mutuamente exclusivos en términos de definir cada uno de los TFD con propósitos de investigación y para promover homogeneidad para la inclusión de estudios clínicos. Sin

embargo, en la práctica clínica con frecuencia acuden pacientes con múltiples síntomas intestinales y extraintestinales, que no pueden encasillarse en un solo TFD y cuya patología no puede explicarse mediante un solo mecanismo fisiopatológico. En años recientes, múltiples estudios han reportado la asociación o sobreposición de estos TFD. La sobreposición con otros trastornos GI o enfermedades extraintestinales podría deberse a una asociación al azar como resultado de la alta prevalencia de estos padecimientos, sin embargo se ha confirmado que la sobreposición de TFD sucede con mayor frecuencia que la esperada, lo que indica que esta sobreposición no está dada sólo por casualidad y que probablemente sea causada por algunos mecanismos fisiopatológicos comunes. Además, se ha demostrado que una proporción considerable de pacientes con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) presentan TFD altos o bajos^{8,9}. La prevalencia de la ERGE y del síndrome de intestino irritable (SII) es alta en la población general. Respecto al SII, la prevalencia en los Estados Unidos es de 10-20%, se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres y es más frecuente entre los 20 y 45 años de edad^{10,11}. Estudios

poblacionales reportan que entre el 32 y 57% de la población en países occidentales presenta síntomas de ERGE. La prevalencia de pirosis por lo menos una vez a la semana varía de 10-21% y de por lo menos una vez al mes de 44%¹². Los síntomas clásicos de ERGE son pirosis, regurgitación ácida, disfagia y eructos. Los síntomas extraesofágicos incluyen tos crónica, ronquera, dolor torácico y trastornos del sueño. También podemos encontrar en pacientes con ERGE otros síntomas originados en otro nivel del tracto GI como flatulencia, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, entre otros¹³. El SII también se presenta de manera diversa, con síntomas tanto de origen colónico como extra-colónico¹⁴. Tanto ERGE como dispepsia son enfermedades con una alta prevalencia y su sobreposición es una de las más altas. Un meta-análisis reciente reporta una prevalencia global de dispepsia no investigada de 21%¹⁵. El término dispepsia se refiere a cualquier síntoma que se origine en la región gastroduodenal, de acuerdo a los criterios de Roma. La presencia de una úlcera péptica o rara vez de neoplasias gastroesofágicas, pueden causar síntomas de dispepsia. Sin embargo, la mayoría de los individuos no tendrán una explicación estructural de sus síntomas y serán etiquetados como portadores de una dispepsia funcional (DF). Existen numerosos mecanismos implicados en la patogénesis de la DF, algunos de ellos son comunes también a la ERGE como la hipersensibilidad visceral y un retardo en el vaciamiento gástrico¹⁶. La alta prevalencia de DF y de SII puede deberse a que ambas entidades tienen una alta prevalencia en la comunidad y quizá algunos casos de sobreposición sean por azar. Uno de los primeros estudios en describir esta asociación encontró que entre un 13% y 29% de individuos con dispepsia presentaban síntomas de SII, mientras que la prevalencia de DF en pacientes con SII fue de 29% a 87%¹⁷. Hasta hace algunos años no existían reportes de estudios que investigaran la prevalencia de sobreposición de TFD en México. En un reporte que incluyó 2,270 pacientes con SII para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la administración de 100 mg de bromuro de pinaverio y 300 mg de dimeticona por 4 semanas, se demostró que los pacientes con SII-M reportaron mayor intensidad de síntomas gastrointestinales superiores, como saciedad temprana, plenitud postprandial, náuseas, vómitos y eructos, lo que sugiere que estos pacientes con SII-M tienen mayor sobreposición de síntomas con DF¹⁸. El estudio inicial SIGAME consistió en encuestar a 3925 sujetos adultos de la población general en diferentes regiones de México, mediante el cuestionario modular de Roma III, el cuestionario PAGI-SYM y el cuestionario PAGI-Qol, además de un cuestionario de datos sociodemográficos. Se encontró una prevalencia de DF de 6.6%, de SII de 5.5% y de ERGE, definido como pirosis cuando menos una vez a la semana de acuerdo con Roma III. La prevalencia de sobreposición entre los diferentes TFD fue de 3.9% (IC95% 3.3%-4.6%, n=133) entre ERGE y dispepsia, 1.1% (IC95% 0.7%-1.5%, n=37) entre ERGE y SII, del 0.9% (IC95% 0.6%-1.2%, n=31) entre dispepsia y SII, y del 0.6% (IC95% 0.4%-0.9%, n=21) entre SII, ERGE y dispepsia¹⁹.

Por lo anterior, el conocer el comportamiento

epidemiológico y los mecanismos fisiopatológicos de esta sobreposición nos llevará consecuentemente a buscar nuevos objetivos terapéuticos para estos trastornos. El objetivo de este trabajo fue reportar la prevalencia de sobreposición de TDF en pacientes que acudieron a consulta de especialidad en diferentes regiones del país y los síntomas gastrointestinales predominantes.

Material y métodos

Se presentan los resultados de un estudio prolectivo, observacional, denominado SIGAME-2 (Síntomas Gastrointestinales en México-versión 2) el cual evaluó a través de una herramienta electrónica compuesta por 184 preguntas las características clínicas, uso de recursos y prescripciones de pacientes que acudiera a consulta con 11 especialistas en gastroenterología (cinco en instituciones públicas y seis en instituciones privadas) provenientes de ocho diferentes estados de la República Mexicana. Previo consentimiento informado de los pacientes, fueron entrevistados por los médicos participantes, quienes procedieron al llenado de la encuesta inicial (datos generales e identificación del síntoma funcional predominante) directamente en la plataforma electrónica, lo que tomó 25-35 min por cada caso. En la primera parte de la entrevista se obtuvieron los datos generales de los pacientes, sus antecedentes personales patológicos y no patológicos, datos antropométricos y motivo por el cual acudieron a la consulta, ya fuera ERGE, SII, estreñimiento o dispepsia. Posteriormente, de acuerdo con las respuestas, se consignaron los datos de la patología de interés en la encuesta correspondiente. En los pacientes que acudieron por más de un TFD, la información se registró para ambos trastornos, de tal forma que se consiguieron datos de sobreposición entre los trastornos evaluados. La información obtenida al momento de la entrevista se incorporó a la base de datos SIGAME 2, diseñada para tal fin por la empresa ASECOM. Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico. El cálculo del tamaño de la muestra se estableció por conveniencia e incluyó al menos a 100 sujetos en cada una de las ocho regiones evaluadas, con el objetivo de obtener la información de 1,000 casos en el período comprendido entre enero y mayo de 2017. La frecuencia de los TFD y los síntomas individuales se expresan en frecuencias relativas (%) con intervalos. Se realizó estadística descriptiva para las variables sociodemográficas como sexo, edad, estado civil, nivel de escolaridad y profesión. La comparación entre variables categóricas se realizó mediante la prueba de chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher; para las variables continuas se utilizó la prueba t de Student. Para la comparación entre más de tres grupos se empleó la prueba de ANOVA con corrección de Bonferroni. Se estableció significancia estadística cuando el valor de p fue <0.05.

Resultados

Se realizaron 1,000 entrevistas de las cuales se seleccionaron 925 (92.5%). La distribución de los pacientes en los ocho estados participantes se muestra en la Figura 1.

De los 925 pacientes evaluados, 655 fueron mujeres (71%). La edad promedio de la muestra fue de 44 ± 14 años, con un rango de 18-89 años; además, se observó que la población con nivel de escolaridad más alto se encontró entre los 20 y 40 años (62%). En este estudio se mostró que, de la población total, 372 participantes (40%) cumplieron con los criterios para ERGE (61% mujeres), 247 casos (26.7%) para SII (79% mujeres), 87 pacientes para DF y 89 para estreñimiento funcional. De los 925 pacientes encuestados, se incluyeron 836 para el diagnóstico de sobreposición de TDF, esto debido a la eliminación de individuos con estreñimiento funcional. Hecha esta aclaración, la sobreposición de ERGE con SII se presentó en 106 pacientes, la de ERGE con dispepsia en 68, la de dispepsia con SII en 55 y la de ERGE con dispepsia y SII en 26 (Figura 2). Es importante señalar que en todos los casos de sobreposición de TDF las mujeres resultaron con mayor prevalencia (Tabla 1).

Sobreposición de síntomas dispepsia en pacientes con ERGE

En los pacientes con ERGE se presentaron síntomas de dispepsia de manera frecuente. La sensación de plenitud gástrica en pacientes con ERGE se presentó en 262 pacientes (70%), síntoma que predominó en el género femenino (63%). Por otro lado, la incapacidad para terminar una comida de tamaño normal se presentó en poco más de la mitad de los pacientes con ERGE (52%), la mayoría fueron mujeres (64%) y la sensación de estar excesivamente lleno después de una comida se presentó en 233 pacientes con ERGE (62%) también predominando en mujeres (61%).

Sobreposición ERGE-SII

La sobreposición de ERGE-SII se encontró en 106 pacientes (11.4%) de los cuales 74 fueron mujeres. Es interesante mencionar que el grupo de edad de mayor afectación de las mujeres fue el de 31 a 40 años, mientras que el grupo de más prevalencia en los hombres fue el de 41-50 años. Esta sobreposición se presentó con más frecuencia en pacientes con estudios universitarios (51 pacientes de 106).

Síntomas Gastrointestinales en sobreposición ERGE-SII

Respecto a la evolución de los síntomas con sobreposición

Tabla 1. Sobreposición de TDF en pacientes incluidos en SIGAME 2

Sobreposición TDF	N	Sexo (Mujer/Hombre)	Porcentaje
ERGE-SII	106	74/32	12.6%
ERGE-Dispepsia	68	43/25	8.1%
Dispepsia-SII	55	38/17	6.5%
ERGE-Dispepsia-SII	26	17/9	3.1%

n= 836

Abreviaturas: TDF, trastornos digestivos funcionales; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; SII, síndrome de intestino irritable.



Figura 1. Distribución de pacientes incluidos en SIGAME 2 en las diferentes regiones de la república mexicana. CDMX, Ciudad de México; GDL, Guadalajara; MTY, Monterrey; SLP, San Luis Potosí.



Figura 2. Sobreposición de trastornos funcionales digestivos en pacientes incluidos en SIGAME 2.

de ERGE-SII, la mayoría de los pacientes refirió tener una historia de 1 año o más (51% de los pacientes). En la encuesta se incluyeron síntomas esofágicos asociados con esta sobreposición. De los 106 pacientes con sobreposición ERGE-SII que realizaron la encuesta, 85 identificaron su principal síntoma de reflujo, 50 pacientes (58%), presentaron pirosis como principal síntoma de reflujo, de los cuales el 62% fueron mujeres, el segundo síntoma principal más frecuente fue la náusea para las mujeres y las regurgitaciones para los hombres. Las regurgitaciones fueron más frecuentes en hombres que en mujeres, solo las mujeres refirieron náuseas, carraspeo, disfagia, dolor torácico y tos. En lo referente a la evolución de los síntomas gastrointestinales en pacientes con sobreposición de ERGE-SII, el 75% tenían más de un año de evolución, siendo la mayoría de los pacientes del sexo femenino (31 pacientes), llamando la atención que la mayoría (58%) ya había asistido a consulta por sus síntomas más de una vez. En cuanto a la gravedad de los síntomas, la mayoría de los pacientes refirieron síntomas de leves a moderados, solo un pequeño porcentaje refirió síntomas muy severos; de los 39 pacientes que presentaban náuseas, el 69.2% presentaba síntomas leves a moderados, de los pacientes con arcadas y vómito, 60% presentaba síntomas de muy leves a leves, de los 58 pacientes que presentaban sensación de llenura casi el 80% presentaba síntomas de muy leves a moderados, de los 51 pacientes que presentaron incapacidad para terminar una comida de tamaño normal, el 90% presentaban síntomas de muy leves a moderados, 31 pacientes presentaron pérdida de apetito y solo un paciente presentó síntomas muy severos, el resto presentó síntomas de

muy leves a moderados con una distribución equitativa y sin diferencia para el sexo. La frecuencia de agruras (dolor quemante en el pecho o garganta) durante el día o la noche fue similar (69.8% contra 63%), con un aumento en la presencia de síntomas severos respecto al resto de los síntomas, reportándose del 21% y 26% para las agruras durante el día y mientras estaban acostados respectivamente, con un predominio en el sexo femenino. La opresión torácica nocturna fue menos común y estuvo referida solo por el 28%, mientras que la regurgitación diurna y nocturna se refirió en 58% de los pacientes. En cuanto a la presencia de regurgitación o reflujo, en los pacientes con sobreposición ERGE-SII no hubo diferencia entre el reflujo durante el día y el reflujo mientras el paciente se encontraba acostado, con 62 y 61 pacientes respectivamente, siendo más frecuentes los síntomas leves a moderados, con un porcentaje del 66% y 59% respectivamente. De los 39 pacientes con sobreposición ERGE-SII que presentaban náuseas (sentirse mal del estomago como si fuera a vomitar) 14 pacientes 35% presentaban síntomas moderados, 13 pacientes (33.3%) presentaron síntomas leves y solo 2 pacientes refirieron la náusea como muy severa. El esfuerzo para vomitar sin llegar al mismo (arqueo) también estuvo referido por los pacientes con ERGE-SII. De los 28 pacientes que presentaban arqueadas, la mayoría refirieron síntomas moderados (10 pacientes), siendo en su mayoría mujeres (8 pacientes) y solo 1 paciente refirió síntomas muy severos. Por otro lado, los vómitos estuvieron presentes en 15 de los 106 pacientes con sobreposición ERGE-SII, de los cuales la mayoría (10 pacientes), describieron la gravedad de los síntomas como leve a moderado, sin diferencia en cuanto al sexo, solo un paciente del sexo masculino refirió presentar síntomas muy severos. Es interesante mencionar que los pacientes con ERGE-SII también refirieron síntomas de sobreposición con dispepsia. En 58 de los 106 pacientes con sobreposición ERGE-SII se presentó sensación de llenura, de los cuales, la mayoría (19 pacientes) describieron sus síntomas como moderados, 11 pacientes como severos y solo 1 paciente refirió presentar síntomas muy severos. No hubo diferencia en cuanto al sexo en los pacientes que presentaban síntomas moderados. Un total de 51 pacientes con sobreposición ERGE-SII presentaron incapacidad para terminar una comida de tamaño normal, de los cuales el 31% presentaron síntomas leves, 31% síntomas moderados, no hubo diferencia en el sexo para los pacientes con síntomas moderados, 57% de los pacientes con síntomas leves fueron mujeres, 14 pacientes (28%) refirieron presentar síntomas muy leves, con un ligero predominio del sexo femenino (8 pacientes), solo 1 paciente del sexo femenino presentó síntomas muy severos. La mayoría de los pacientes con sobreposición ERGE-SII que presentaban sensación de estar excesivamente lleno después de una comida, presentaban síntomas moderados (33.9%), 49% presentaban síntomas de muy leves a leves, con un predominio en el sexo femenino para los síntomas leves, 9 pacientes presentaban síntomas severos y solo un paciente síntomas muy severos.

Discusión y conclusiones

Los TFD son padecimientos con alta prevalencia en población general y es muy frecuente encontrar síntomas de varios TFD en un mismo paciente. La prevalencia de ERGE en pacientes con SII, y la prevalencia de SII en pacientes con ERGE es mayor que su prevalencia individual en la comunidad. La prevalencia de sobreposición entre ERGE y dispepsia es de las más altas. Es más frecuente encontrar síntomas dispépticos en pacientes con ERGE que en personas sin ERGE. Las prevalencias de sobreposición de TFD en países asiáticos son menores que las reportadas en países occidentales. Los pacientes que tienen dos o más TFD tienen manifestaciones clínicas más intensas, un incremento en la somatización, menor calidad de vida y mayor uso de medicamentos que los pacientes con un solo TFD. Las hipótesis postuladas para explicar la sobreposición de síntomas entre varios TFD incluyen que éstas tienen varios mecanismos fisiopatológicos en común como trastornos de motilidad, hipersensibilidad visceral, inflamación de bajo grado post-infecciosa o alteraciones en las vías de dolor en el sistema nervioso^{16,20}. En México, en el estudio poblacional SIGAME, 6.5% de la población encuestada tuvo sobreposición de TDF. La mayor prevalencia de sobreposición encontrada fue entre ERGE y dispepsia. En el estudio SIGAME 2 fue interesante encontrar que la prevalencia de sobreposición entre los diversos TDF es variable. La variabilidad encontrada en esta investigación tiene que ver con la aplicación de cuestionarios validados para la identificación de TDF en estudios epidemiológicos; tales hallazgos podrían no reflejarse por completo en el contexto de práctica clínica, en el que el paciente acude con uno o más síntomas predominantes, sin ser consciente de la concomitancia con otros síntomas gastrointestinales. La identificación de estas sobreposiciones debe realizarse de forma sistemática, ya que en la clínica, la expresión de los síntomas gastrointestinales puede ser difícil de describir por parte de los pacientes e igualmente difícil de interpretar por parte del clínico. El tratamiento dependerá de un correcto discernimiento de las manifestaciones principales y su correcta caracterización en los diversos TDF. El correcto juicio y abordaje de los síntomas individuales es de importancia para definir una estrategia terapéutica personalizada que resulte en la disminución de la carga mórbida de los TDF, a través del adecuado manejo de los síntomas principales que conforman los TDF, que, como se vio en este trabajo, pueden variar de acuerdo a características inherentes, como el sexo.

Declaración de intereses

Este estudio fue realizado con un fondo educacional por ASOFARMA.

Referencias bibliográficas

1. Drossman DA, Hasler W L. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut brain interaction. *Gastroenterology* 2016;150:1257-61.
2. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262-79.
3. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:31-9.
4. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:121-9.
5. Patel P, Ford AC. Irritable bowel syndrome and somatization. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:740.
6. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1665-73.
7. Hasler WL, Schoenfeld P. Systematic review: abdominal and pelvic surgery in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:997-1005.
8. Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE, Olden KW, Crowell MD. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2454-9.
9. Locke GR, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ, Talley N. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(1):29-34.
10. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):1910-5.
11. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56(12):1770-9.
12. Fullard M, Kang JY, Neild P, Poullis A, Maxwell JD. Systematic review: does gastroesophageal reflux disease progress? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(1):33-45.
13. Wong WM, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19 Suppl 3:S33-43.
14. Zimmerman J. Extraintestinal symptoms in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases: nature, severity, and relationship to gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 2003;48(4):743-9.
15. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015;64:1049-57.
16. Gonlachanvit S, Maurer AH, Fisher RS, Parkman HP. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:894-904.
17. Agreus L, Svarsdudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-80.
18. Schmulson MJ, Remes-Troche JM, López-Alvarenga JC, Vargas JA, López-Colombo A, Crespo Y, et al. Rome III IBS-M subgroup is associated with increased severity of upper gastrointestinal symptoms. A report of the Mexican IBS working group. *Neurogastroenterol Motil* 2009;1(S1):69.
19. Gómez-Escudero O. Sobreposición de trastornos funcionales digestivos. En: Remes-Troche JM. Ed. Síntomas gastrointestinales en México. Un estudio epidemiológico. Sigame. Mexico: Asecm editores; 2015.
20. Lee KN. The clinical implications of overlap between constipation and common functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23(4):485-6.

Prevalencia de hígado graso en pacientes con pancreatitis aguda

Morel-Cerda Eliana C., Velarde-Ruiz Velasco José A., Álvarez-López Francisco, García-Jiménez Edgar S., Rangel-Orozco María F., González-Álvarez Roberto, Flores-Mendoza José F., Zaragoza-Scherman Carmen F., Velarde-Chávez José A., Mora-Huerta José A., Lazcano-Becerra Monserrat, Briones-Govea David, Pelayo Vélez Cristian O., Ledesma-Vizcarra Fernanda M., Aldana-Ledesma Juan M.

Autor para correspondencia

Eliana Carolina Morel-Cerda, Departamento de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Hospital 278, Colonia El Retiro. Código postal 44280. Guadalajara, Jalisco.
Contacto al correo electrónico: elianac.morel@gmail.com

Palabras clave: falla orgánica, hígado graso, pancreatitis aguda, severidad, síndrome metabólico.
Keywords: acute pancreatitis, fatty liver, metabolic syndrome, organic failure, severity.



Prevalencia de hígado graso en pacientes con pancreatitis aguda

Morel-Cerda EC^a, Velarde-Ruiz Velasco JA^a, Álvarez-López F^a, García-Jiménez ES^a, Rangel-Orozco MF^a, González-Álvarez R^a, Flores-Mendoza JF^a, Zaragoza-Scherman CF^a, Velarde-Chávez JA^b, Mora-Huerta JA^c, Lazcano-Becerra M^a, Briones-Govea D^a, Pelayo-Vélez Co^d, Ledesma-Vizcarra FM^a, Aldana-Ledesma JM^a

Resumen

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una condición inflamatoria del páncreas que puede causar complicaciones locales, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y falla orgánica (FO). La mayoría de los casos de PA tienen un curso leve, pero los que progresan a formas moderadamente severa y severa tienen mayor tasa de morbi-mortalidad. Anteriormente, se ha relacionado la presencia de síndrome metabólico (SMet) como factor predictor de severidad en pacientes con PA, pero muy pocos estudios han evaluado el hígado graso no alcohólico (HGNA) y su asociación con los desenlaces clínicos. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de hígado graso en pacientes con PA. Además, como objetivos secundarios, determinar si existe asociación entre el hígado graso y la severidad de la PA.

Material y Métodos

Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados de enero 2017 a junio 2018, con diagnóstico de PA, cuyos datos clínicos, pruebas de laboratorio y hallazgos imagenológicos se recopilaron de sumarios de alta hospitalaria anteriores y de la base de datos de nuestra institución. Se evaluó la prevalencia de hígado graso mediante ultrasonido abdominal.

Resultados

Durante el periodo de estudio se tuvieron 199 pacientes con PA. 62.8% de estos, fueron mujeres; la media de edad de los individuos incluidos fue de 41 años. La principal etiología de la pancreatitis fue la biliar (70%). En 26% de los pacientes incluidos, se cumplieron criterios para SMet y 36.5% presentaron esteatosis hepática. El 11% de los pacientes con SMet tuvieron hígado graso. 14.6% tenían diagnóstico de diabetes mellitus, así como el 14% de hipertensión arterial; mientras que el 39% de la población tenía obesidad. De los pacientes con hígado graso un 25% presentó PA severa por APACHE II y un 7% FO persistente. El SRIS tanto transitorio como persistente se presentó con igual frecuencia en ambos grupos, así como la PA severa no se asoció con hígado graso. La mortalidad intrahospitalaria fue de 1.5%.

Discusión

La prevalencia de hígado graso en pacientes con PA es mayor en nuestra población que la reportada en la literatura, por lo que se necesitan más estudios para determinar factores de riesgo asociados. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de hígado graso, necrosis pancreática, ni tampoco severidad de la PA.

Palabras clave: falla orgánica, hígado graso, pancreatitis aguda, severidad, síndrome metabólico.

a. Departamento de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde."

b. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

c. Subdirección de Enseñanza e Investigación. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde."

d. Centro Universitario de la Costa. Universidad de Guadalajara.

Autor para correspondencia

Eliana Carolina Morel-Cerda, Departamento de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Hospital 278, Colonia El Retiro. Código postal 44280. Guadalajara, Jalisco.

Contacto al correo electrónico: elianac.morel@gmail.com

Prevalence of fatty liver in patients with acute pancreatitis

Abstract

Introduction.

Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory condition of the pancreas that can cause local complications, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and organ failure (OF). Most cases of AP have a mild course, but those who progress to moderately severe and severe forms have a higher rate of morbidity and mortality. Previously, the presence of metabolic syndrome (MetS) has been related as a predictor of severity in patients with AP, but very few studies have evaluated nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its association with clinical outcomes. Our objective was to determine the prevalence of fatty liver in patients with AP. In addition, as secondary objectives, to determine if there is an association between fatty liver and the severity of AP.

Material and Methods.

All patients diagnosed with AP hospitalized from January 2017 to June 2018 were included. Their clinical data, laboratory tests and imaging findings were collected from previous hospital discharge summaries and from the database of our institution. The prevalence of fatty liver was evaluated by abdominal ultrasound.

Results.

During the period of study, there were 199 patients with PA. 62.8% of these were women; the average age of the individuals included was 41 years. The main etiology of pancreatitis was biliary (70%). In 26% of the included patients, criteria for MetS were met and 36.5% presented hepatic steatosis. 11% of patients with MetS had fatty liver. 14.6% had a diagnosis of diabetes mellitus, as well as 14% of arterial hypertension; while 39% of the population had obesity. Of the patients with fatty liver, 25% presented severe PA by APACHE II and 7% persistent FO. Transient and persistent SIRS presented with equal frequency in both groups, as severe BP was not associated with fatty liver. In-hospital mortality was 1.5%.

Discussion.

The prevalence of fatty liver in patients with AP is higher in our population than that reported in the literature, therefore more studies are needed to determine associated risk factors. There was no statistically significant difference between the presence of fatty liver, pancreatic necrosis, nor severity of AP.

Key Words: acute pancreatitis, fatty liver, metabolic syndrome, organic failure, severity.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es una condición inflamatoria del páncreas que puede causar complicaciones locales, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y falla orgánica (FO), además de asociarse a una morbilidad sustancial y costos incrementados en los sistemas de salud a nivel mundial. La mayoría de los casos de PA tienen un curso leve, pero los que progresan a formas moderadamente severa y severa tienen mayor tasa de mortalidad. Predecir la severidad en pacientes que cursan con PA es de utilidad para identificar aquellos que tienen riesgo bajo o alto de desarrollar complicaciones y poder ofrecer una intervención oportuna. Existen múltiples sistemas de puntajes que combinan tanto parámetros clínicos como de laboratorios para establecer la probabilidad de una evolución severa de la enfermedad. Ejemplo de estos últimos se encuentran el APACHE-II (por sus siglas en inglés *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), criterios de Ranson, BISAP (por sus siglas en inglés *Bedside Index for the Severity in Acute Pancreatitis*), puntaje de Glasgow/Imrie modificado, y el más reciente de todos el PASS (por sus siglas en inglés (*Pancreatitis Activity Scoring System*)); además, de monomarcadores como son los niveles de

proteína C reactiva, el hematócrito, la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre. Parece ser que la combinación de éstos puntajes con los diferentes parámetros simples, ofrecen la mayor certeza en cuanto a predecir los desenlaces clínicos en pacientes con PA¹.

Por su lado, la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), es la enfermedad hepática más común en los países industrializados de Occidente, con una prevalencia mundial reportada del 6-35%². En México, la frecuencia reportada de EHGNA es de 17% en sujetos asintomáticos³. La incidencia de EHGNA ha ido en aumento en conjunto con la obesidad y el SMet. La presencia de SMet se asocia a mayor incidencia de PA severa en comparación con aquellos sin SMet (22.7% vs. 12.8%), además de incremento en el número de complicaciones locales y sistémicas⁴. Considerando que la esteatosis hepática es el componente hepático del síndrome metabólico, se hace necesario estudios que evalúen la relación entre ésta enfermedad y la evolución de la pancreatitis aguda.

Objetivos

Esta investigación tuvo como objetivo primario determinar la prevalencia de hígado graso en pacientes con pancreatitis

aguda. Además, como objetivos secundarios determinar si existe asociación entre el hígado graso y la severidad de la PA.

Material y métodos

Es un estudio descriptivo y transversal, en el cual se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años que estuvieron hospitalizados con diagnóstico de PA en el servicio de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” durante el periodo de enero del 2017 a junio 2018. Se excluyeron pacientes con otra causa coexistente identificada de enfermedad hepática crónica, pancreatitis crónica o neoplasia y se eliminaron los pacientes con expediente clínico incompleto. Se hizo el diagnóstico de PA de acuerdo a la revisión de Atlanta 2012 cuando el paciente cumplía con dos de los siguientes tres criterios: (1) síntomas como dolor epigástrico, consistente con la enfermedad (inicio agudo, severo, persistente, que se irradia a espalda); (2) amilasa o lipasa sérica mayor a tres veces el límite superior normal; o (3) imagen radiológica consistente con el diagnóstico, generalmente, utilizando tomografía computarizada contrastada (TC), imagen por resonancia magnética (MRI) o ultrasonido abdominal (US)⁵. Se tomaron del expediente clínico los datos demográficos (edad y sexo), peso, talla, circunferencia abdominal, consumo de alcohol, enfermedades crónicas degenerativas (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, SMet, etiología de la PA, SRIS, falla orgánica, APACHE II al ingreso, hallazgos en US, TC, índice de severidad tomográfico (IST) y grado de severidad de la PA. Esta última se clasificó en tres grupos de acuerdo a la revisión de Atlanta 2012: leve cuando existe ausencia de falla orgánica y de complicaciones locales y sistémicas (exacerbación de una enfermedad de base); moderadamente severa se caracteriza por la presencia de falla orgánica transitoria (duración <48 horas) o complicaciones locales o sistémicas; severa cuando hay falla orgánica persistente (duración >48 horas)⁵. Las complicaciones locales incluyeron: colección líquida aguda, colección necrótica aguda, pseudoquiste y necrosis pancreática organizada. Para evaluar la presencia de FO se consideran tres sistemas: respiratorio, cardiovascular y renal, considerándose FO como un puntaje de 2 ó más en uno de los tres sistemas evaluados utilizando el Puntaje de Marshall modificado⁵. El diagnóstico de hígado graso se realizó por US, el cual provee una evaluación cualitativa de la infiltración grasa hepática o esteatosis hepática (EH) teniendo en cuenta lo siguiente: a) EH grado 1/leve: aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático respecto a la ecogenicidad del riñón derecho sin atenuación de la vasculatura hepática b) EH grado 2/moderada: aumento en la ecogenicidad del parénquima hepático con borramiento de la vasculatura c) EH grado 3/severa: el hígado es lo suficientemente ecogénico como para borrar el diafragma y limita una evaluación profunda del parénquima hepático.

La recolección de los datos y el análisis estadístico se realizaron en el programa SPSS versión 22.0, arrojándose como resultado las tablas de contingencia necesarias para

responder los objetivos de la investigación. Se utilizó estadística descriptiva (media y desviación estándar), así como Ji cuadrado y prueba de T para el cruce de variables. Se consideró estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Durante el periodo de estudio ingresaron 199 pacientes con diagnóstico de PA de las cuales el 70% eran de etiología biliar, alcohólica 11% y por hipertrigliceridemia 5%. El 62.8% de sexo femenino, con una media de edad 41 años ± 17.7 . El 14.6% tenían antecedentes de diabetes mellitus, el 14.1% de hipertensión arterial y un 5% ambas. La media de índice de masa corporal (IMC) fue de $29 \pm 6 \text{ kg/m}^2$, un 39% de la población tenía sobrepeso y obesidad en igual porcentaje. De los 78 pacientes con obesidad, $n=55$ eran grado 1, $n=15$ grado 2 y $n=8$ grado 3. La media de circunferencia abdominal fue de $98 \pm 12 \text{ cm}$. El 26% de los pacientes cumplían criterios para SMet. Respecto al consumo de alcohol, hasta un 29% tenían un consumo medio de 32g/día. En cuanto al perfil de lípidos, la media de triglicéridos fue de 193 mg/dl (rango de 30-3843), media de colesterol de 158 mg/dl y de HDL 29 mg/dl. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Al ingreso el 49% presentó SRIS, siendo transitorio en el 72% de los casos; y un 30% desarrolló falla orgánica, siendo persistente en el 54% de los casos y la falla pulmonar fue la más frecuente. El APACHE II promedio al ingreso fue de 6 puntos (rango de 0-28), APACHE II-O promedio de 7 puntos. Sólo 2 pacientes requirieron ingreso a terapia intensiva. La mortalidad intrahospitalaria fue de 1.5%.

De 186 pacientes con ultrasonido abdominal se reportó

Tabla 1. Características clínicas

	Total	Sin HG	Con HG
Edad (años)	41 $\pm$ 17.7	40.46 $\pm$ 18.14	40.85 $\pm$ 16.1
Mujer	125 (63)	81 (69)	39 (57.4)
Dm2	29 (14.6)	12 (12.7)	10 (14.7)
HAS	28 (14)	14 (11.9)	12 (17.6)
Obesidad	78 (39)	40 (34.5)	33 (49)
SMet	51 (26)	27 (23)	21 (31)
IMC (kg/m^2)	29 $\pm$ 6	28.4 $\pm$ 6	30.12 $\pm$ 5.6
Circunferencia abdominal (cm)	98 $\pm$ 12.9	94.921 $\pm$ 2.84	102.7 $\pm$ 11.95
Etiología			
Biliar	139 (70)	95 (80.5)	41 (60)
Alcohol	21 (11)	7 (6)	11 (16)

Valores presentados en frecuencia (%) y media $\pm$ DE.

Abreviaturas: DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; SMet: síndrome metabólico; IMC: índice de masa corporal; HG: hígado graso.

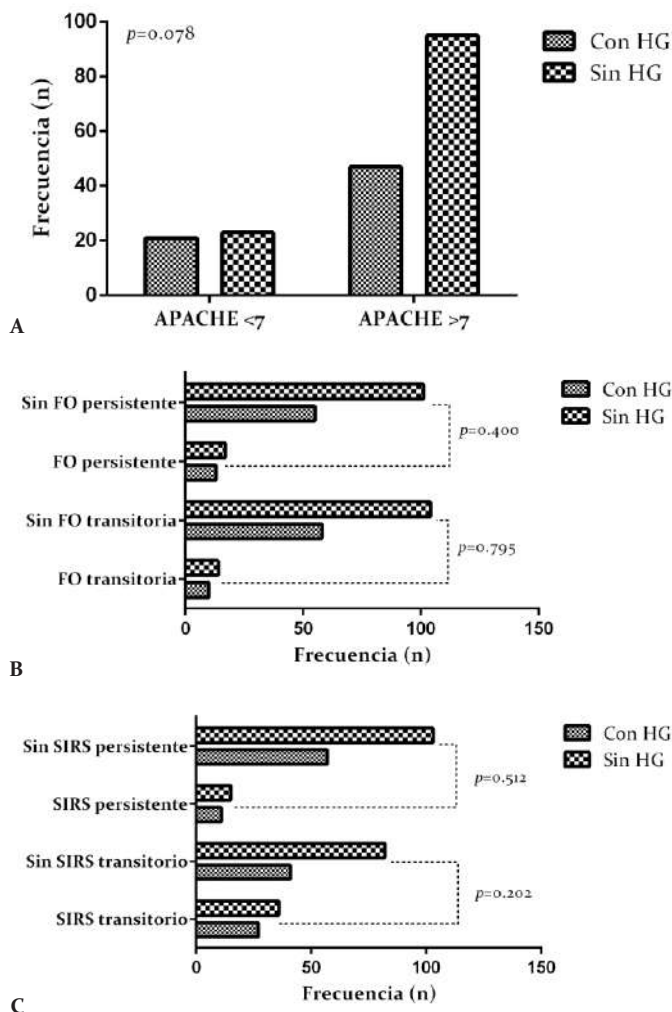


Figura 1. Severidad de PA en pacientes con HG

Panel A: Puntaje de acuerdo con APACHE II en pacientes con y sin HG; Panel B: Presencia y persistencia de FO en pacientes con y sin HG; Panel C: Presencia y persistencia de SIRS en pacientes con y sin HG.

Abreviaturas: PA, pancreatitis aguda; HG, hígado graso; FO, falla orgánica; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

esteatosis hepática en el 36.5%, siendo leve en 63% y moderada en 37%. Se realizó TC de abdomen contrastada en 58 pacientes encontrando necrosis pancreática y/o peripancreática en el 38% (59% con necrosis <30%, y 18% con necrosis >50%); con Balthazar E en el 40% de los estudios.

En relación a la severidad de la PA el 62% cursó como leve, 13% moderadamente severa y el 25% severa. De los pacientes con hígado graso un 25% presentó PA severa por APACHE II vs. un 51% en los que no tenían HGNA ($p=0.078$) (Figura 1A). En el grupo de hígado graso un 7% presentó falla orgánica persistente vs. un 9.1% en el grupo control ($p=0.40$) (Figura 1B). El SRIS persistente estuvo en el 5.9% de los pacientes con hígado graso vs. un 8.1% en el grupo control ($p=0.512$) (Figura 1C). El SMet se encontró en el 11% de los pacientes con HGNA vs. 14.5% en el grupo control ($p=0.22$). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de hígado graso y necrosis pancreática, ni tampoco con la etiología de la pancreatitis.

Discusión y conclusiones

La EHGNA es una condición benigna en la mayoría de los casos, pero existen grupos de alto riesgo como son los pacientes con obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y SMet, los cuales progresan más rápido a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma. Se ha reportado un incremento del riesgo a mayor edad y en el sexo masculino⁶. En el presente estudio se encontró que el 36.5% de los pacientes con PA tenían hígado graso por US abdominal, porcentaje que resulta más elevado a lo reportado en la literatura mundial donde la prevalencia es de 25.2%; además, se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino y en pacientes menores de 50%. A pesar de ser controversial, el sexo masculino se ha considerado un factor de riesgo para EHGNA y su prevalencia es dos veces mayor en este grupo; también se ha visto que la prevalencia de EHGNA incrementa con la edad, contrario a lo observado en este estudio^{6,7}.

En un estudio retrospectivo, evaluaron a 2671 pacientes con diagnóstico de PA y analizaron la relación entre hígado graso y los desenlaces clínicos. Reportaron que los pacientes con hígado graso tenían una mayor incidencia de complicaciones locales y sistémicas (22% y 40.4%) que los pacientes sin hígado graso (10.8% y 16%), además mayor incidencia de SRIS (38% vs. 17.8%). En cuanto a la clasificación clínica, los de hígado graso desarrollaron con mayor frecuencia PA moderadamente severa y severa (30.4% y 15.8%) que los pacientes sin hígado graso (17.8% y 6.66%), con un OR para pancreatitis severa de 2.63⁸. Sin embargo, en nuestro estudio no se observó que los pacientes con hígado graso desarrollaran con mayor frecuencia complicaciones locales comparado con los que no tenían hígado graso, incluso, en estos últimos fue más frecuente la formación de colecciones necróticas agudas (9% vs. 30%). El SRIS tanto transitorio como persistente se presentó con igual frecuencia en ambos grupos, así como la PA severa no se asoció con hígado graso (11% vs. 13%).

Por otro lado, también se ha relacionado el hígado graso en PA con un mayor puntaje de APACHE II al ingreso y mayor Índice de Severidad Tomográfico (IST). En esta cohorte, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el hígado graso y un APACHE II > 7 puntos al ingreso ($p=0.07$), ni tampoco con el IST ($p=0.79$), pero cabe destacar que sólo al 25% de los pacientes se les realizó TC de abdomen contrastada, la cual se indicaba en casos de duda diagnóstica, falla orgánica persistente y/o sospecha de complicaciones locales (persistencia o recurrencia del dolor abdominal, desarrollo de signos clínicos de sepsis). Contrario a esto, en un estudio retrospectivo en el cual evaluaron 198 casos de pacientes con PA e hígado graso, sí encontraron mayor puntuación de APACHE II en los de hígado graso comparados con los que no tenían esta patología (8.4 ± 4.1 vs. 7.2 ± 4 , $p=0.0002$), y mayor puntaje en el IST (2.9 ± 2.9 vs. 1.1 ± 2 , $p<0.0001$)⁹.

Teniendo en cuenta que el HGNA es considerado el componente hepático del SMet, este también se ha asociado con PA severa y mayor tasa de mortalidad, así lo demostró el estudio de Mikolasevic *et al*¹⁰, en el cual reportaron que los pacientes con SMet tuvieron una mayor incidencia de PA

moderadamente severa (38.2% vs. 28.5%) y severa (22.7% vs. 12.8%) en comparación con los que no tenían SMet. En nuestro estudio se analizó si los pacientes con DM2 y HAS presentaban PA severa y necrosis con mayor frecuencia. Se observó una tendencia contraria, es decir, los pacientes sin estas comorbilidades, presentaron con mayor frecuencia necrosis y PA severa, sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa. El 11% de los pacientes con SMet tenían hígado graso.

La tasa de mortalidad y la frecuencia de ingresos a terapia intensiva fue muy baja, por lo que no permitió establecer asociación entre estos desenlaces, aunque existen estudios que sí han demostrado mayor tasa de mortalidad en los

pacientes con EHGNA comparados con los que no la presentan^{8,9}. Con los resultados de este estudio podemos concluir que la presencia de hígado graso en pacientes con PA es mayor en nuestra población y se necesitarían más estudios para determinar factores de riesgo asociados. El hígado graso no tuvo una asociación estadísticamente significativa con PA severa, complicaciones locales o SRIS. Debido a que la incidencia de EHGNA ha ido en constante aumento, y esta se ha asociado a patologías gastrointestinales tanto benignas como malignas, se deben seguir realizando estudios que permitan conocer nuestra población e identificar marcadores tempranos de la enfermedad para poder impactar con medidas terapéuticas el pronóstico de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Buxbaum J, Quezada M, Chong B, Gupta N, Yu CY, Lane C, *et al.* The Pancreatitis Activity Scoring System predicts clinical outcomes in acute pancreatitis: findings from a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2018;113:755-764.
2. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2017;37:81-84.
3. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chávez-Tapia N, Ostos ME, Esquivel MU, *et al.* Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71: 453-459.
4. Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, Poropat G, Jakopcic I, Franjic N, *et al.* Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2016;32:79-83.
5. Banks P, Bollen T, Dervenis C, Gooszen H, Johnson C, Sarr M, *et al.* Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by International consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Charlton M, Cusi K, Rinella M, *et al.* The diagnosis and management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328-357.
7. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt A, Newton J. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009;55(6):607-613.
8. Xu C, Qiao Z, Lu Y, Zhang D, Jia Z, Zhuang X, *et al.* Influence of fatty liver on the severity and clinical outcome in acute pancreatitis. *PLoS One* 2015;10:e0142278.
9. Mikolasevic I, Orlic L, Poropat G, Jakopcic I, Stimac D, Klanac A, *et al.* Nonalcoholic fatty liver and the severity of acute pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2017;38:73-78.

Prevalencia de neoplasias apendiculares: Revisión clínico-patológica de apendicectomías durante 6 años

Baltazar-Alba Ileana, Iñiguez-Martínez Cesar, Vázquez-Isidro Esteban, Martínez-Martín del Campo Francisco, Ulloa-Robles Juan J., Amezcua-Gálvez Jesús E., Mercado-Jáuregui Lydia A., Alvarado-Rodríguez Alejandra, Guzmán-Lepe Abrahán, López-Peña Luis S., Schmidt-Ramírez Alejandro, Tapia-Calderón Diana K., Velarde-Ruiz Velasco José A.

Autor para correspondencia

Baltazar-Alba Ileana. Servicio de Cirugía General, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Jalisco, MX.

Teléfono móvil: (044) 3311084799

Contacto al correo electrónico: ile_alb@hotmail.com

Palabras clave: Apendicectomía, apendicitis, histopatológico, prevalencia, tumor apendicular.

Keywords: Appendectomy, appendiceal tumor, appendicitis, histopathological, prevalence.



Prevalencia de neoplasias apendiculares: Revisión clínico-patológica de apendicectomías durante 6 años

Baltazar-Alba I^a, Iñiguez-Martínez C^a, Vázquez-Isidro E^a, Martínez-Martín del Campo F^a, Ulloa-Robles JJ^a, Amezcua-Gálvez JE^b, Mercado-Jáuregui LA^c, Alvarado-Rodríguez A^c, Guzmán-Lepe A^c, López-Peña LS^d, Schmidt-Ramírez A^c, Tapia-Calderón DK^e, Velarde Ruiz Velasco JA^c

Resumen

Introducción

Los tumores apendiculares son un diagnóstico raro, la mayoría de las veces es hallazgo transoperatorio o en la revisión histológica. Constituyen el 0.4% de los tumores del tracto gastrointestinal, sin embargo la presentación como enfermedad maligna es compleja.

Objetivo

Nuestro objetivo fue reportar la prevalencia e histología de tumores apendiculares en las apendicetomías realizadas en un hospital de tercer nivel durante 6 años.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo donde se reporta la prevalencia de tumores apendiculares malignos y benignos por estudio histopatológico, que se encontraron incidentalmente en pacientes diagnosticados con apendicitis aguda y apendicetomizados por el servicio de Cirugía General en un periodo de 6 años en el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". En los pacientes que se reportó algún tipo de tumor apendicular, se revisó en su expediente clínico las estirpes histopatológicas encontradas.

Resultados

Se encontraron 2,344 pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda y con resultado histopatológico en el periodo de seis años, de las cuales 10 biopsias resultaron positivas (0.42%) para tumores apendiculares. El cuadro clínico de apendicitis aguda se presentó en todos los casos.

Conclusión

Los tumores apendiculares son extremadamente raros, nuestra prevalencia reportada es incluso un poco más baja que la reportada a nivel mundial (0.42% vs 0.8-1.7%). El tumor neuroendocrino (carcinoide) fue el más frecuente.

Palabras clave: *Apendicetomía, apendicitis, histopatológico, prevalencia, tumor apendicular.*

- a. Servicio de Cirugía General, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Jalisco, MX.
- b. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Jalisco, MX.
- c. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Jalisco, MX.
- d. Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, Hospital Regional Valentín Gómez Farias ISSSTE.
- e. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca, Jalisco, MX.

Autor para correspondencia

Baltazar-Alba Ileana. Servicio de Cirugía General, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Jalisco, MX.
Teléfono móvil: (044) 331084799
Contacto al correo electrónico: ile_alb@hotmail.com

Prevalence of apendicular neoplasms: A clinicopathological revisit of appendicectomies during a 6-year period

Abstract

Introduction.

Neoplasms of the appendix are a rare diagnosis, being most of the time, a transoperative or postsurgical histological finding. They constitute 0.4% of the gastrointestinal tract tumors, however, the malignant presentation of the disease is very complex.

Objective.

Our objective was to report the prevalence and histology of appendiceal tumors in appendectomies performed for a period of 6 years.

Material and methods.

Retrospective, observational and descriptive study where the prevalence of malignant and benign appendix tumors is reported by histopathological findings. The tumors were found incidentally in patients diagnosed with acute appendicitis, surgically managed by the General Surgery service of the Hospital Civil of Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" for a period of 6 years. The medical records of the patients in whom an appendix tumor was found were reviewed, including the histology.

Results.

We found 2,344 patients with a diagnosis of acute appendicitis and with a histopathological result in the period of six years, of which 10 biopsies were positive (0.42%) for appendiceal tumors. The clinical picture of acute appendicitis was presented in all cases.

Conclusion.

Appendix neoplasms are a rare finding, the prevalence found in this study is even lower than the reported worldwide (0.42% vs 0.8-1.7%). Neuroendocrine tumors (carcinoid) were the most frequently found.

Key Words: Appendectomy, appendiceal tumor, appendicitis, histopathological, prevalence.

Introducción

Dentro de la patología apendicular, los tumores apendiculares tienen una baja incidencia y constituyen un pequeño grupo, en el que predominan ampliamente los procesos inflamatorios. A pesar de ello, su importancia radica en que excepcionalmente son diagnosticados antes o durante la cirugía, y en los casos en que se sospecha el diagnóstico intraoperatorio pueden surgir dudas respecto al tratamiento quirúrgico de elección.¹ Los tumores apendiculares corresponden al 0.4% de todas las neoplasias gastrointestinales y se encuentran en el 1% de las apendicectomías. La mayoría de los enfermos son operados por sospecha de apendicitis aguda y el diagnóstico del tumor se realiza como un hallazgo en el estudio anatomopatológico.²

La Organización Mundial de la Salud divide a los tumores del apéndice cecal en dos grupos: epiteliales y no epiteliales; en el primer grupo se incluye al adenoma, carcinoma, tumor carcinoide (tumor neuroendocrino bien diferenciado), carcinoide tubular, carcinoide mucinoso y mixto (carcinoide-adenocarcinoma); dentro de los tumores no epiteliales se incluyen el neuroma, lipoma, leiomioma, tumores del estroma gastrointestinal, leiomiomasarcoma y sarcoma de Kaposi, entre otros.³

Clásicamente la histología más frecuente ha sido la neoplasia neuroendocrina (también llamado carcinoide)

tanto en series internacionales como en reportes nacionales,⁴ alcanzando una frecuencia aproximada del 50% del total de tumores del apéndice.² El 20% son cistadenocarcinomas, 10% adenocarcinomas, y rara vez linfosarcomas, paragangliomas y tumores de células granulares, etc.⁵ Sin embargo, la distribución de las neoplasias apendiculares podría estar cambiando con el tiempo.²

Entre los tumores benignos los más frecuentes son el cistadenoma mucinoso, tumor mucoso más común del apéndice y asociado con cistadenomas de ovario y tumores colónicos,¹ el mucocoele simple o quiste de retención, hiperplasia vellosa⁵ y, por último, aún más infrecuente, el neurofibroma asociado con la enfermedad de *Von Recklinghausen* o neurofibromatosis.⁶ De los tumores malignos el carcinoide es el más frecuente reportándose en la bibliografía un 0.1 a 1.5% de todas las apendicectomías¹ y menos frecuentes son el adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, linfoma, carcinoma primario de células en anillo de sello y ganglioneuroma.⁵

Los síntomas más comunes incluyen dolor abdominal agudo en cuadrante inferior derecho, fiebre y leucocitosis; la apendicetomía se realiza por el cuadro clínico indicado. La mayoría de los cánceres primarios de la apéndice ocurren entre los 55 y 65 años de edad,⁵ excepto el tumor carcinoide donde es más frecuente en la tercera década de la vida.⁶ Se ha observado el riesgo igual tanto para mujeres y hombres, sin

embargo el tumor carcinoide es más frecuente en mujeres con una relación 3:1 dependiendo de los estudios analizados.

En general, si se encuentra una masa incidentalmente durante la cirugía, se hace apendicetomía con análisis de la tumoración debido a que la mayoría de los tumores son mucocelos o carcinoides pequeños. Sin embargo si fuera un linfoma o una masa tumoral grande se requerirá quimioterapia y una cirugía más extensa. Cuando es un adenocarcinoma el algoritmo de tratamiento es menos definido y controversial.⁵

El endotelio del apéndice vermiforme es conformado por masas de tejido linfóide y revestido por células columnares secretoras de moco, los cambios en la capa de células columnares causan los diferentes tumores.⁵ Muchos consideran estos cambios como un espectro de enfermedades al igual que la formación de pólipos colónicos y la progresión a carcinoma en el cáncer de colon. Igual que el cáncer de colon, ambos son hiperplásicos con cambios adenomatosos a nivel celular.⁷

Objetivo

Consideramos que es importante conocer el comportamiento clínico de dichas neoplasias en nuestra población para otorgar un tratamiento oportuno. Debido a que los tumores apendiculares son un diagnóstico raro y la mayoría de las veces es hallazgo transoperatorio o en la revisión histológica post quirúrgica y que además se desconoce la prevalencia actual en nuestro medio, surge nuestro objetivo primario que fue reportar la prevalencia e histología de tumores apendiculares en las apendicetomías realizadas en un hospital universitario de tercer nivel durante 6 años. Los objetivos secundarios; identificar la estirpe histológica más común en tumores apendiculares, reportar la edad y sexo de los pacientes afectados y especificar el tipo de cirugía realizada a los pacientes que presentaron tumores de apéndice.

Material y métodos

Estudio transversal, retrospectivo, observacional y descriptivo donde se reporta la prevalencia de tumores apendiculares por estudio histopatológico, que se encontraron incidentalmente en pacientes diagnosticados con apendicitis aguda y apendicetomizados por el servicio de Cirugía General en un periodo de 6 años (Agosto 2011-Julio del 2017) en el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". De los pacientes que se reportó algún tipo de tumor apendicular, se revisó en su expediente clínico el seguimiento correspondiente a cada caso, y se describió las estirpes histopatológicas encontradas en esos pacientes. Se obtuvo la prevalencia de tumores apendiculares y datos demográficos a través de medianas y porcentajes. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de 16 a 85 años de edad, con diagnóstico de apendicitis aguda, sometidos a apendicetomía por el servicio de Cirugía general del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", con estudio histopatológico en el laboratorio de patología del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde". Se excluyeron los expedientes clínicos con pérdida de datos y los registros de patología incompletos. Para el

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes con tumor apendicular.

N	Edad	Sexo	Cuadro clínico	Tipo de tumor
1	26	F	Abdomen agudo	Carcinoide
2	54	M	Abdomen agudo	Adenocarcinoma mucinoso <i>in situ</i>
3	45	M	Abdomen agudo	Cistadenoma mucinoso
4	17	F	Abdomen agudo	Carcinoide
5	34	F	Abdomen agudo	Carcinoide
6	25	M	Abdomen agudo	Carcinoide
7	85	F	Abdomen agudo	Mucocele
8	17	F	Abdomen agudo	Carcinoide
9	54	F	Abdomen agudo	Mucocinele
10	49	F	Abdomen agudo	Carcinoide

N: número, F: femenino, M: masculino.

análisis estadístico se utilizó media y frecuencias, reportadas en porcentajes para variables continuas de estadística descriptiva. Se empleó la versión 22 de SPSS para Windows en procesamiento y análisis estadístico, y Excel para realizar gráficas y tablas.

Resultados

Se encontraron 2,344 pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda y con resultado histopatológico en el periodo de seis años, de las cuales 10 biopsias resultaron positivas (0.42%) para tumores apendiculares. El cuadro clínico de apendicitis aguda se presentó en todos los casos. De los 10 pacientes con biopsias positivas todos fueron intervenidos por el diagnóstico de apendicitis aguda, sin sospecha de neoplasia. En ninguno se realizó el diagnóstico de tumor en el transoperatorio. Se encontraron pacientes de

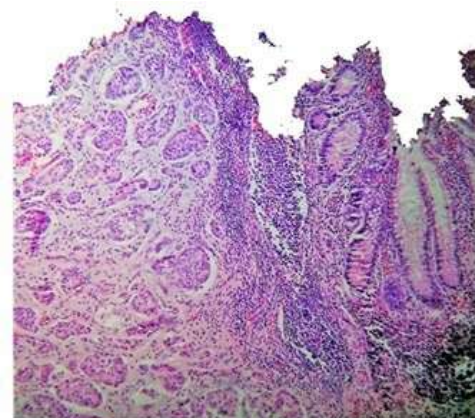


Figura 1. Microfotografía con objetivo 10X con tinción de H-E. Se observa mucosa apendicular (derecha) con pérdida de su morfología por una neoplasia maligna (izquierda) constituida por nidos e islas de células que presentan núcleos redondos uniformes y citoplasma eosinófilo moderado.

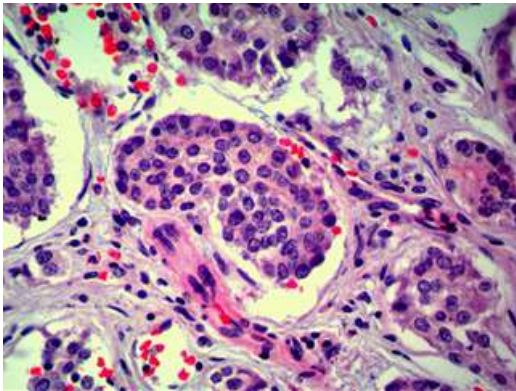


Figura 2. Microfotografía a mayor aumento (40X) en donde se aprecia detalle citológico de las células neoplásicas las cuales presentan núcleo redondo, uniforme, con cromatina de aspecto en sal y pimienta, su citoplasma es eosinófilo moderado de bordes imprecisos, consistente con un tumor neuroendocrino bien diferenciado grado 1 (tumor carcinoide).

entre las edades de 17 a 85 años con una media de 40.6 años, en donde el sexo predominante fue el femenino 7 casos (70%) y masculino 3 casos (30%) (Tabla 1).

En el análisis histopatológico, la neoplasia más frecuente encontrada fue el tumor neuroendocrino o carcinoide con 6 casos (Figura 1 y 2), seguido de mucocoele (2 casos), adenocarcinoma mucinoso *in situ* (1) y cistadenoma mucinoso (1) (Tabla 2).

Al analizar todos los tumores apendiculares, se observó que los pacientes con tumor carcinoide, la mayoría comprometían la capa muscular, en promedio median menos de un centímetro, y la mayoría se encontraban en la parte media de la apéndice. Los mucocoeles median menos de un centímetro, uno encontrándose en la base y otro en la parte media. El adenocarcinoma se encontraba en la parte de la punta apendicular. El cistadenoma mucinoso se reportó de menos de 1 cm y se localizaba en la punta apendicular (Tabla 3).

La cirugía realizada en todos los pacientes fue apendicectomía simple. Todas las cirugías se realizaron de manera abierta, ninguna por vía laparoscópica por cuestión de logística. De todos los pacientes, solo en uno se reportó infección de la herida, la cual se trató con antibiótico y resolvió. De ningún otro paciente se reportan complicaciones. No hubo seguimiento a largo plazo registrado en el expediente clínico.

Tabla 2. Tipos histológicos de tumor apendicular.

Tumor apendicular	n	Porcentaje
Carcinoide	6	60%
Mucocoele	2	20%
Adenocarcinoma mucinoso <i>in situ</i>	1	10%
Cistadenoma mucinoso	1	10%
Total	10	100%

Discusión

Los tumores de localización apendicular clásicamente se consideran una entidad rara y el diagnóstico definitivo se realiza, generalmente, mediante la pieza anatómica analizada por el patólogo en el postoperatorio. En un bajo porcentaje existiría una sospecha intraoperatoria de tumor apendicular, situación que retrasa su tratamiento. Comprenden entre 0.5 y 1% de las apendicectomías¹ cifra similar a lo reportado en el presente trabajo del 0.42%. No se constató que estos tumores se presentan alrededor de los 50 años, ya que en nuestra serie la edad media fue de 40.6 años, e incluso se observaron 4 casos con una edad ≤ 26 años, la mayoría de pacientes afectados fue del sexo femenino (70%) coincidiendo con la frecuencia descrita.

El cáncer de apéndice es raro y, por lo general, se encuentra incidentalmente en una muestra de apendicectomía que se obtuvo por una condición no relacionada. En nuestra serie todos los pacientes fueron operados con cuadro clínico sugerente de patología inflamatoria aguda abdominal, siendo la apendicitis aguda el diagnóstico preoperatorio más común. Los principales tipos histológicos son carcinoides, adenocarcinomas, adenocarcinoides, cistadenomas, cistadenocarcinomas.⁵ En nuestro estudio como lo publicado anteriormente en la literatura, las estirpes histológicas más comunes fueron el carcinoide y mucocoeles.

El pronóstico de los adenocarcinomas es más sombrío que el resto de los tumores apendiculares, con sobrevividas que alcanzan un 40-50% a 5 años en las mejores series.⁴ Nuestro único caso de adenocarcinoma *in situ* se presentó en un varón de 54 años, generalmente este tipo de tumor se presenta a una mayor edad, predomina en el sexo masculino y se evidencia entre los 50 y 70 años según revisiones previa.⁸

La mayoría de los tumores apendiculares miden < 1 cm y están localizados en el tercio distal,⁸ dentro de nuestros resultados los tumores, si son menores de 1 cm sobretodo mucocoele y carcinoides, sin embargo la localización más frecuentemente observada fue en tercio medio.

Si el tumor está confinado al apéndice, es menor de 2 cm, sin evidencia de involucrar al mesoapéndice y sin involucro de la base del apéndice, la apendicectomía es el tratamiento adecuado;⁸ misma conducta que se realizó en nuestro hospital y se corrobora con márgenes libres al estudiar la pieza anatómica en patología.

Mientras que en la mayoría de los estudios clásicos se ha señalado que la hemicolectomía derecha debería ser el tratamiento complementario para los enfermos que presentan un carcinoide bien diferenciado mayor de 2 cm, carcinoide moderado o mal diferenciado, adenocarcinoma, adenocarcinoide, cistadenocarcinoma o mucocoele apendicular. Esta conducta estaría sustentada en que estos enfermos tendrían mayor riesgo de tener metástasis ganglionares.⁸

Beaton y cols. consideran cuatro formas de presentación del tumor carcinoide apendicular:¹

1. Como hallazgo incidental en paciente asintomático.
2. Como apendicitis aguda.
3. Como dolor crónico en fosa ilíaca derecha.

Tabla 3. Anatomía patológica registrada en la serie.

Anatomía patológica	Carcinoide (6)	Mucocele (2)	Adenocarcinoma mucinoso <i>in situ</i> (1)	Cistadenoma mucinoso (1)
Sin invasión de la capa muscular	1			
Invasión a capa muscular	1	NA	SD	NA
Invasión a capa serosa	3	NA	SD	NA
Invasión de mesoapéndice	1	NA	SD	NA
Metástasis	0	NA	SD	NA
Localización				
Distal (punta)	1	1	1	1
Media	4	1	0	0
Base	1	0	0	0
Tamaño				
< 1 cm	4	2	SD	1
1-2 cm	2	0	SD	0
> 2 cm	0	0	SD	0

NA: no aplica, SD: sin datos disponibles.

4. Como síndrome carcinoide clásico.

Siempre debe descartarse la enfermedad metastásica y realizar un estricto seguimiento, con búsqueda específica de síntomas, por ejemplo del tumor carcinoide. La mayoría de los pacientes con enfermedad tumoral localizada tiene un pronóstico excelente, con alta tasa de supervivencia a largo plazo porque la posibilidad de diseminación de la enfermedad es baja.⁹

La mayoría de los pacientes con tumor apendicular tienen una presentación clínica compatible con apendicitis aguda; por esto, el cirujano debe estar consciente de los posibles tumores que puede encontrar en este contexto. Los tumores del apéndice cecal cursan, en su mayoría, sin síntomas propios; por lo general, el diagnóstico se realiza mediante estudio anatómico-patológico de la pieza quirúrgica de manera incidental, por lo tanto se hace indispensable realizar este examen en todas las piezas quirúrgicas para otorgar el tratamiento definitivo adecuado.

Los tumores del apéndice podrían representar un desafío para el diagnóstico y tratamiento. Actualmente no existe alguna guía clínica estándar establecida debido a la rara frecuencia de ocurrencia, nuestra serie de casos así como la revisión de la literatura que se realizó contribuirá a crear expectativas y nuevas directrices para crear algoritmos de diagnóstico y manejo estándar.

El presente trabajo sugiere la necesidad de optimizar el

índice de sospecha preoperatorio e intraoperatorio, y la oportunidad de un diagnóstico transquirúrgico y postapendicetomía, lo que permitiría un tratamiento precoz de los pacientes portadores de tumores apendiculares, en especial, para aquellos casos con peor pronóstico como el adenocarcinoma.

En las neoplasias mucinosas es importante evitar la diseminación peritoneal, debido a que si hubo perforación de la pared apendicular por el proceso neoplásico y/o inflamatorio puede ocasionar un pseudomixoma peritoneal, repercutiendo en el pronóstico del paciente.

Las limitaciones de este estudio son las que conllevan el ser retrospectivo y descriptivo, así como el limitado tamaño de muestra. Sin embargo al ser una entidad tan rara, será difícil contar con estudios que tengan muestras superiores. A pesar de esto, se debe continuar captando todas las neoplasias apendiculares para su estudio y detección de adenocarcinomas que necesitan un manejo más agresivo y temprano, para mejorar su pronóstico.

Conclusión

Los tumores apendiculares son extremadamente raros, la prevalencia reportada en nuestro estudio es incluso un poco más baja que la reportada a nivel mundial (0.42% vs 0.8-1.7%). El tumor neuroendocrino fue el más frecuente (60%).

Referencias bibliográficas

- Esmer-Sánchez D, Martínez-Ordaz JL, Román-Zepeda P, Sánchez-Fernández P, Medina-González E. Tumores apendiculares. Revisión clínico-patológica de 5,307 apendicetomías. *Cir Cir*. 2004;72(5).
- Butte B J, García Huidobro MA, Torres M J, Salinas F Mauricio, Duarte G I, Pinedo M G, et al. Tumores del apéndice cecal. Análisis anatómico-clínico y evaluación de la sobrevida alejada. *Rev Chilena de Cirugía*. 2007;59(3):217-22.
- Sánchez-Álvarez S, González-Pérez L, Sánchez-Pérez E, Madrigal-Téllez MA, Hurtado-López LM. Prevalencia de tumores apendiculares en pacientes operados de apendicetomía en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", revisión a 10 años. *Cirujano General*. 2016;38(1):7-11.
- Fulle C A, Castillo R R, Moreno L P, Orellana G M, Cabrerías S M, Briones N P, et al. Análisis de casos de adenocarcinoma apendicular y su manejo en una serie de 10 años en el Hospital Doctor Sotero del Río. *Revista Chilena de Cirugía*. 2017;69(4):297-301.
- Ruoff C, Hanna L, Zhi W, Shahzad G, Gottlieb V, Saif MW. Cancers of the appendix: review of the literatures. *ISRN Oncology*. 2011;2011:728579.
- Misdráji J. Mucinous epithelial neoplasms of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol*. 2015 Jan;28 Suppl 1:S67-79.
- Cappell MS. The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Med Clin North Am*. 2005 Jan;89(1):1-42, vii.
- Martínez-Castañeda LE, Valanci-Aroesty S, Belmonte-Montes C. Incidencia de tumores del apéndice en el ABC Anales médicos. *An Med*. 2009;54(4):201-5.
- Suárez-Grau JM, García Ruiz S, Rubio-Chaves C, Bustos-Jiménez M, Docobo-Durantez F, Padillo-Ruiz FJ. Tumores carcinoides apendiculares. Evaluación de los resultados a largo plazo en un hospital de tercer nivel. *Cir Cir*. 2014;82(2):142-149.

Prevalencia y factores de riesgo para hemorragia digestiva alta secundaria a úlceras post-ligadura

Aldana-Ledesma Juan M., López-Cota Grace A., Ibarra-Estrada Miguel A., Rangel-Orozco María F., Mercado-Jáuregui Lydia EC., Lazcano-Becerra Monserrat, Schmidt-Ramírez Alejandro, Rivera-Espíritu Héctor J., Quintero-Luce Sergio, Gómez-Castaños Paulo C., Velarde-Ruiz Velasco José A.

Autor para correspondencia

Juan Manuel Aldana-Ledesma. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro. C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: drjumal13@gmail.com

Palabras clave: Child Turcotte Pugh, cirrosis, hemorragia gastrointestinal alta variceal, trombocitopenia, úlceras post-ligadura.

Keywords: Child Turcotte Pugh, cirrhosis, post-banding ulcer, thrombocytopenia, variceal upper gastrointestinal bleeding.



Prevalencia y factores de riesgo para hemorragia digestiva alta secundaria a úlceras post-ligadura

Aldana-Ledesma JM^a, López-Cota GA^a, Ibarra-Estrada MA^b, Rangel-Orozco MF^a, Mercado-Jáuregui LEC^a, Lazcano-Becerra M^a, Schmidt-Ramírez A^a, Rivera-Espíritu HJ^a, Quintero-Luce S^a, Gómez-Castaños PC^c, Velarde-Ruiz Velasco JA^a

Resumen

Introducción

La hemorragia variceal es la segunda causa más frecuente de hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA). El tratamiento más efectivo para su manejo es mediante ligadura endoscópica. En el proceso, las várices ligadas se ulceran, pudiendo desencadenar otro evento de hemorragia con aumento de la morbi-mortalidad. El objetivo de este trabajo es describir la frecuencia y factores de riesgo asociados a hemorragia digestiva secundaria a úlceras post-ligadura (UPL).

Material y Métodos

Se trata de un estudio retrospectivo analítico. Se incluyeron pacientes con HTDA hospitalizados en el servicio de Gastroenterología de Agosto 2013 a Mayo 2018. Las variables analizadas fueron: edad, género, comorbilidades, manifestaciones al ingreso, características laboratoriales, severidad de hepatopatía, mortalidad. Las variables numéricas se compararon entre los grupos con la prueba U de Mann-Whitney debido a su distribución no paramétrica, las variables categóricas se compararon con la prueba exacta de Fisher. Se construyó una curva ROC con la variable plaquetas para encontrar el mejor punto de equilibrio entre sensibilidad y especificidad para predecir UPL con el índice de Youden. Se reportan los riesgos calculados como OR.

Resultados

Se hospitalizaron 648 pacientes por HTDA, siendo 175 de origen variceal y de estos 16 (9.1%) por UPL. Las comorbilidades, manifestaciones clínicas y laboratoriales fueron similares entre los subgrupos con y sin UPL. El puntaje de MELD no mostró asociación con la presencia de UPL, sin embargo, los pacientes con Hepatopatía Child-Turcotte-Pugh (CTP) clase C presentaron un OR 2.9 ($p=0.04$) para presentar UPL. Con el punto de corte de plaquetas calculado en la curva ROC (AUC 0.73, $p<0.0001$), se encontró que un nivel $<123\ 103\ \text{cel}/\mu\text{l}$, se asocia a un OR de 10.8 ($p=0.002$) para hemorragia de las UPL (Sensibilidad 87.5%, Especificidad 62.5%), con un valor predictivo negativo del 98%. También se encontró que el DRA se asocia significativamente a dicha complicación (OR 6.0, $p=0.001$).

Discusión

La prevalencia reportada 9.1%, coincide con la reportada a nivel mundial (3.6-15%). Identificamos al DRA, hepatopatía crónica avanzada CTP clase C y disminución de plaquetas como factores de riesgo independientes para hemorragia por UPL. Un nivel de plaquetas mayor a $123\ 103\ \text{cel}/\mu\text{l}$ es un claro factor protector para hemorragia.

Palabras clave: Child Turcotte Pugh, cirrosis, hemorragia gastrointestinal alta variceal, trombocitopenia, úlceras post-ligadura.

a. Servicio de Gastroenterología,
Hospital Civil de Guadalajara Fray
Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco,
México.

b. Servicio de Terapia Intensiva,
Hospital Civil de Guadalajara Fray
Antonio Alcalde.

c. Hospital Civil de Culiacán, Culiacán,
Sinaloa, México.

Autor para correspondencia

Juan Manuel Aldana Ledesma. Servicio
de Gastroenterología, Hospital Civil de
Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Hospital 278. Col. El Retiro. C.P. 44280.
Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico
drjuma13@gmail.com

Prevalence and risk factors for upper gastrointestinal bleeding secondary to post-ligation ulcers

Abstract

Introduction.

Variceal hemorrhage is the second most common cause of upper gastrointestinal bleeding (UGIB). The most effective treatment for its management is through endoscopic ligation. In the process, the ligated varices ulcerate, which may trigger another hemorrhage event with increased morbidity and mortality. The objective of this work is to describe the frequency and risk factors associated with digestive hemorrhage secondary to post-ligation ulcers (PLU).

Material and Methods.

This is an analytical and retrospective study, patients with UGIB hospitalized in the Gastroenterology service from August 2013 to May 2018 were included. Variables analyzed: age, gender, comorbidities, manifestations at admission, laboratorial characteristics, severity of liver disease, mortality. The numerical variables were compared between the groups with the Mann-Whitney U test due to their non-parametric distribution. And the categorical variables were compared with Fisher's exact test. A ROC curve was constructed with the platelet variable to find the best equilibrium point between sensitivity and specificity to predict PLU with the Youden index. The risks calculated as OR are reported

Results.

648 patients were hospitalized for UGIB, being 175 of variceal origin and of these 16 (9.1%) by PLU. The comorbidities, clinical and laboratory manifestations were similar between the subgroups with and without PLU. The MELD score showed no association with the presence of PLU, however, patients with Child-Turcotte-Pugh Hepatopathy (CTP) class C had an OR 2.9 ($p = 0.04$) to present PLU. With the platelet cut-off point calculated in the ROC curve (AUC 0.73, $p = <0.0001$), it was found that a level $<123\ 103\ \text{cells}/\mu\text{l}$, is associated with an OR of 10.8 ($p = 0.002$) for hemorrhage of the UPL (Sensitivity 87.5%, Specificity 62.5%), with a negative predictive value of 98%. It was also found that AKI is significantly associated with this complication (OR 6.0, $p = 0.001$).

Discussion.

The reported prevalence 9.1% coincides with that reported worldwide (3.6-15%). We identified AKI, advanced chronic hepatopathy, CTP class C, and decreased platelets as independent risk factors for PLU hemorrhage. A platelet level greater than $123\ 103\ \text{cells}/\mu\text{l}$ is a clear protective factor for hemorrhage.

Key Words: Child Turcotte Pugh, cirrhosis, variceal high gastrointestinal hemorrhage, thrombocytopenia, post-ligation ulcers.

Introducción

El sangrado variceal es la segunda etiología más frecuentes de hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA), tratándose de una emergencia médica con una alta mortalidad (10-20%)^{1,2}. La enfermedad hepática crónica avanzada y la hipertensión portal pueden presentar un gran número de complicaciones, siendo el sangrado variceal una de las descompensaciones más frecuentes y con mayor morbilidad y mortalidad, por lo que es de suma importancia tener conocimiento sobre las herramientas diagnósticas y terapéuticas para dicha complicación, siendo el manejo endoscópico con ligadura con bandas elásticas el tratamiento más efectivo para este grupo de pacientes^{3,4}. Sin embargo, dicho procedimiento puede tener complicaciones, como la formación de úlceras post ligaduras (UPL) la cuales pueden sangrar y ser causa de una nueva descompensación que aumenta la mortalidad^{4,6}.

La historia natural de la ligadura de várices se ha descrito previamente y se sabe que el día posterior a la ligadura se forma un trombo en los vasos estrangulados y aproximadamente de 3 a 7 días posteriores al procedimiento la liga se cae y se desarrolla una úlcera que cura por completo en 2 a 3 semanas, sin embargo, si la liga cae antes de la

oclusión de la várice existe un alto riesgo de crear úlceras que sangren exponiendo al paciente a un evento de alta morbilidad y mortalidad^{5,7}.

La evidencia es limitada sobre los factores de riesgo o desencadenantes para desarrollar hemorragia por úlceras post-ligadura, así como para su prevención, de aquí la intención de describir la experiencia en un hospital de concentración de tercer nivel. El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia e identificar factores de riesgo asociados a hemorragia digestiva secundaria a úlceras post-ligadura.

Material y métodos

Se trata de estudio retrospectivo analítico, en el cual se incluyeron pacientes hospitalizados en el servicio de Gastroenterología de un Hospital Universitario de tercer nivel, con diagnósticos de HTDA en un período comprendido de agosto del 2013 a mayo del 2018. Realizando endoscopia alta con equipo Olympus Exera 150, en las primeras 24 horas de su ingreso y diferenciando etiología de la HTDA. Obteniendo aquellos con diagnóstico de úlceras post-ligadura para al análisis, tomando como grupo control al grupo de

HTDA variceal. Se excluyeron a aquellos con HTDA no variceal.

Las variables analizadas fueron; edad, género, comorbilidades asociadas, manifestaciones al ingreso, características laboratoriales, severidad de la hepatopatía y mortalidad.

Se realizó estadística descriptiva de la población estudiada, reportando las variables categóricas como número y porcentaje; las numéricas como mediana y rango intercuartila, en base a la distribución anormal identificada por la prueba de Shapiro-Wilk. La asociación de variables categóricas se realizó mediante la prueba de X^2 de Pearson o exacta de Fisher como correspondiera.

Para identificar diferencias entre variables continuas distribuidas entre dos grupos se utilizó prueba U de Mann-Whitney. Además, se construyó una curva ROC de las variables significativas encontradas para predicción del desarrollo de UPL, encontrando el punto de corte óptimo con el índice de Youden. Para todas las pruebas se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Todo el análisis y gráficas se realizaron con el paquete estadístico MedCalc (versión 18.5 Ostend, Bélgica).

Resultados

En el periodo de estudio, se hospitalizaron 648 individuos por HTDA, de los cuales 27% ($n=175$) tuvieron sangrado con origen variceal y de estos, 16 (9.1%) individuos tuvieron hemorragia por la presencia de úlceras post ligadura.

La edad promedio fue de 41 años en aquellos con UPL y de 53 años en aquellos sin UPL, esto sin diferencia estadística ($p=0.24$). Aquellos pacientes con HTDA secundario a UPL contaron con antecedente de ligadura previa con una mediana de 14.5 días.

No se observó diferencia en variables clínicas entre ambos grupos (PAM 70mmHg Vs 74mmHg $p=0.09$, FC: 93 L/min Vs 90L/min $p=0.66$). En cuanto a las variables laboratoriales aquellos pacientes con HTDA secundario a UPL mostraron una tendencia no significativa a tener menor hemoglobina (7 g/dl Vs 8.1 g/dl $p=0.44$), así como mayor urea (72 mg/dl Vs 59 mg/dl $p=0.77$) y creatinina (1.3 mg/dl Vs 0.9 mg/dl $p=0.10$).

El resto de las variables de laboratorio como glucosa, tiempos de coagulación, albúmina y bilirrubina no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 1).

Se presentaron 5 muertes (31.3%) en los pacientes con UPL y 16 (10.1%) en el grupo control. Calculando un OR de mortalidad del 3.1 ($p=0.02$).

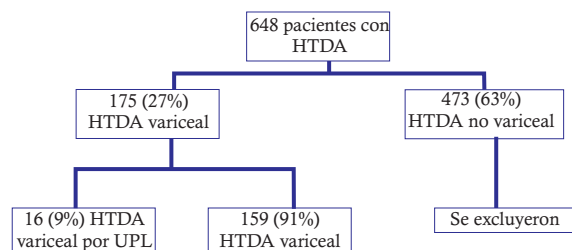


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes. HTDA, hemorragia de tubo digestivo alto.

Tabla 1. Variables al ingreso.

	Con UPL (n=16)	Sin UPL (n=159)	p
Edad	41.5 (46-58)	53 (42-60)	0.23
Child (puntaje)	10 (7.1-11)	8 (7-10)	0.24
MELD	16.5 (13-24)	16 (11-20)	0.29
PAM	70 (59-74)	74 (70-83)	0.09
Frecuencia cardíaca	93 (76-99)	90 (76-102)	0.66
Frecuencia respiratoria	20 (16-22)	20 (18-22)	0.94
Hemoglobina	7 (5.5-10)	8.1 (6.3-10.6)	0.44
Leucocitos	11.9 (7.9-13)	8.8 (6.8-11.8)	0.18
Plaquetas	110 (79-149)	148 (126-214)	0.004
Urea	72 (49-126)	148 (126-214)	0.77
Creatinina	1.3 (1.0-2.1)	0.9 (0.6-1.4)	0.10
Glucosa	116 (102-175)	123 (98-171)	0.96
TP	16.0 (14.4-19.6)	16.4 (14-19.9)	0.95
INR	1.4 (1.3-1.7)	1.5 (1.2-1.8)	0.82
Albúmina	2.1 (1.9-2.7)	2.5 (2.1-3.0)	0.99
Bilirrubina	2.0 (1.5-2.8)	1.6 (1-3.6)	0.58

Se reportan datos como mediana y rango intercuartil. UPL, úlceras post-ligadura; MELD, del acrónimo inglés "Model for End-stage Liver Disease"; PAM, presión arterial media; TP, tiempo de protrombina.

En el análisis univariado para presentar UPL, el daño renal agudo (DRA) mostró riesgo de asociación estadísticamente significativa (56.3% Vs 17.6%, OR 6, $p=0.001$).

El antecedente de ingesta de antiinflamatorios no

Tabla 2. Análisis Univariado para Úlceras Post-Ligadura.

	Con UPL (n=16)	Sin UPL (n=159)	OR	p
Femenino	2 (12.5%)	45 (28.3%)	0.38	0.24
Diabetes	2 (12.5%)	6 (3.8%)	----	0.41
Hipertensión	0	5 (3.1%)	----	0.86
AINE's	1 (6.3%)	3 (1.9%)	----	0.15
Melena	2 (12.5%)	20 (12.6%)	----	0.75
Hematoquezia	0	3 (1.9%)	----	0.88
Posos de café	1 (6.3%)	9 (5.7%)	----	0.76
Transfusión masiva	4 (25%)	21 (13.3%)	----	0.18
Daño renal agudo	9 (56.3%)	28 (17.6%)	6.0	0.001
Choque	2 (12.5%)	8 (5.2%)	----	0.24
Coagulopatía	6 (37.5%)	69 (43.3%)	----	0.75

Se calculan riesgos de asociación mediante Prueba exacta de Fisher. UPL, úlceras post-ligadura; AINE's, anti-inflamatorios no esteroideos.

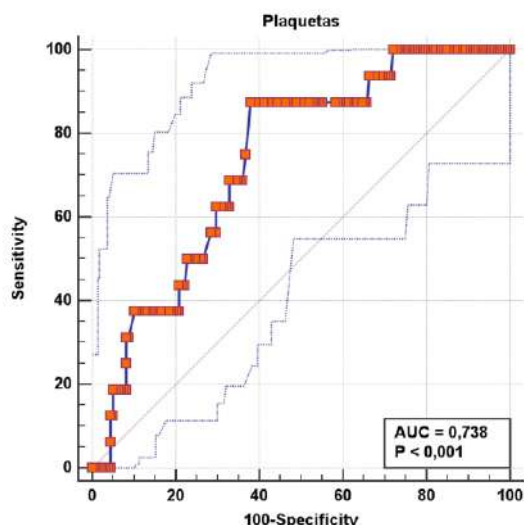


Figura 2. Curva ROC con cálculo de índice de Youden para predecir corte de nivel de plaquetas para desarrollar úlceras post-ligadura.

esteroides (AINE's) y la transfusión masiva mostraron una tendencia no significativa para presentar UPL (6.3% Vs 1.9% $p=0.15$ y 25% Vs 13.3% $p=0.18$).

La presentación clínica de la HTDA (hematemesis o melena), así como estado mental alterado, comórbidos, estado de choque y coagulopatía, no mostraron riesgo para desarrollar UPL (Tabla 2).

El nivel de plaquetas mostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (mediana 110,103 cel/ μ l vs 148,103 cel/ μ l $p=0.004$). Por lo que se realizó una curva de ROC para predecir el corte de riesgo para UPL, siendo de plaquetas de <123,103 cel/ μ l, (AUC: 0.73, $p=0.0001$) con OR:10.8 ($p=0.002$). Calculando una sensibilidad para predecir úlceras post-ligadura de 87.5% y especificidad de 62.5%. Con VPP:19.4%, VPN: 98% (Figura 2).

En cuanto a la severidad de la hepatopatía no se mostró diferencia en el puntaje de MELD en ambos grupos. Sin embargo, en la escala de Child-Turcotte-Pugh (CTP) se mostró mayor puntaje (CTP clase C) en el grupo de pacientes con UPL (CTP: 10 Vs 8 $p=0.24$), aunque lo anterior sin significancia estadística.

Se realizó un análisis univariado para la clase de CTP y el riesgo de UPL, encontrando que aquellos pacientes con CTP clase C ($n=37$) 19% desarrollaron UPL, mientras que en el resto de hepatópatas (CTP clase A-B) se desarrollaron en un 7.4%, calculando así en hepatópatas descompensados con CTP: C un riesgo para presentar UPL de OR:2.9 $p=0.04$).

Discusión

Uno de los hallazgos más importantes que encontramos en nuestro estudio es el corte de nivel de plaquetas (<123,103 cel/ μ l) como factor de riesgo para desarrollar hemorragia por UPL reportando un OR de 10.8 ($p=0.002$) con un área bajo la curva de 0.73, y reportando una sensibilidad del 87% con especificidad del 62.5%, con VPP: 19.4% y VPN: 98%. Por lo anterior podemos considerar que aquel paciente al que se le

realice ligadura de várices esofágicas por cualquier razón (hemorragia activa, profilaxis primaria o secundaria) si presenta un nivel de plaquetas de >123 103 cel/ μ l tendrá un factor protector de mucho peso para evitar la HTDA por UPL.

Aunque la evidencia es escasa, previamente se han reportado prevalencias variables de la HTDA secundaria a UPL, que van de 3.6% a 15%^{5,8-11}. En nuestro estudio se reportó una prevalencia del 9.1%, dentro de lo esperado y reportado en literatura previa. Se ha descrito en trabajos previos que se puede presentar esta complicación de entre 3 y 7 días posteriores al procedimiento⁷. En uno de los pocos estudios de casos y controles que incluyó 605 pacientes de los cuales 23 desarrollaron UPL el tiempo promedio fue de 13.5 días, similar a lo reportado en nuestro estudio que fue de 14.5 días¹².

Las variables clínicas de presentación, como el estado hemodinámico, no predicen que la etiología de la HTDA variceal sea debido a UPL, sin embargo, en un estudio reportó a la esofagitis erosiva como factor predictor independiente (OR 8.9, IC 95% 1.65-47.8)¹². En cuanto a las variables laboratoriales, fuera de aquellas implicadas en la función hepática, no se ha reportado alguna como factor de riesgo para presentar HTDA variceal por UPL, en nuestro estudio observamos una tendencia no significativa de los niveles de hemoglobina (7 g/dl vs 8.1 g/dl $p=0.44$), urea (72 mg/dl vs 59 mg/dl $p=0.7$) y creatinina (1.3 mg/dl vs 0.9 mg/dl $p=0.10$). Lo que podría estar atribuido al escaso número de pacientes, incluidos en éste y el resto de los estudios publicados.

Aunque la HTDA variceal secundaria a UPL se trata de una complicación poco frecuente, se ha reportado previamente mortalidad de hasta un 52%¹², probablemente por la asociación establecida con mayor insuficiencia hepática. En nuestro estudio se reportó una mortalidad del 31.3%, con un OR de mortalidad de 3.1 ($p=0.02$), similar al 20% reportada previamente en estudios de series de casos⁵.

En el análisis univariado el DRA mostró riesgo de asociación de manera significativa para presentar HTDA variceal secundaria a UPL, mismo que no se había reportado previamente (56.3% vs 17.6%, OR 6, $p=0.001$).

Ni la presentación clínica (hematemesis o melena), estado mental alterado, comórbidos, alteración del estado hemodinámico o coagulopatía mostraron riesgo para presentar UPL. En comparación a esto, en estudios previos se ha reportado un puntaje de APRI elevado (OR: 1.54 IC 95% 1.11-2.16) y un índice de protrombina bajos (OR 0.54 IC 95% 0.31-0.94) como factores predictores de UPL¹². Por otro lado, en nuestro estudio se reportó el antecedente de ingesta de AINE's (6.3% vs 17.6% $p=0.15$) y la transfusión masiva (25% vs 13.3% $p=0.18$) con una tendencia no significativa para presentar UPL.

En cuanto a la severidad de la hepatopatía y su asociación con la formación de HTDA variceal por UPL, se ha descrito que a mayor puntaje de MELD y mayor puntaje en el CTP se presenta mayor probabilidad de presentar UPL^{5,7,12-13}.

Sin embargo, ningún estudio ha reportado algún punto de corte que prediga la aparición de UPL. En nuestro estudio no se encontró asociación en el puntaje de MELD y la presencia de UPL. Se realizó un análisis univariado para el puntaje de CTP en el cual se encontró que aquellos que contaban un CTP

clase C desarrollaron con más frecuencia UPL en comparación con el resto (19% vs 7.4%), calculando así un mayor riesgo para presentar UPL al presentar CTP clase C, OR:2.9 (p=0.04).

Este estudio presenta ciertas limitantes, como lo es su naturaleza retrospectiva, el número pequeño de la muestra en el grupo de pacientes con UPL, sin embargo, hasta nuestro conocimiento existen pocos estudios comparativos que reportan prevalencias similares. Lo que refleja la dificultad a nivel global para realizar estudios con conclusiones sólidas.

Hasta el momento no existen guías o tratamiento estandarizado para la HTDA variceal por UPL, se ha reportado manejo médico con sucralfato en suspensión, si el estado hemodinámico lo permite^{5,13}. Sin embargo, al momento de evidenciar una hemorragia aguda con inestabilidad hemodinámica contamos con menos evidencia, en los últimos años se han reportado casos reporte y series de casos con uso de hemospray, así como prótesis autoexpandibles totalmente cubiertas, obteniendo buenos

resultados, de no responder a lo previo, se recomienda realizar derivaciones portosistémicas transyugulares (TIP's)¹³⁻¹⁶.

En la prevención de la formación de UPL, clásicamente se han utilizado inhibidores de bomba de protones, en específico pantoprazol, por 10 días posterior a cualquier ligadura para prevenir HTDA por UPL¹⁷. Existe un estudio comparativo de rebamipida, sucralfato y pantoprazol donde se observó la formación de menos úlceras en el grupo de la rebamipida, sin embargo el pantoprazol no deja de ser nuestra primer opción seguido del sucralfato¹⁸.

Conclusiones

La HTDA variceal secundaria a UPL es una complicación poco frecuente (9.1%). Identificamos al DRA, la hepatopatía crónica avanzada CTP clase C y trombocitopenia como factores de riesgo independientes para desarrollar hemorragia por UPL. Un nivel de plaquetas mayor a 123,103 cel/μl es un claro factor protector para hemorragia por UPL.

Referencias bibliográficas

1. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (2): 209-224.
2. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018;68(3):563-576.
3. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-335.
4. De Franchis R, Baveno VI Faculty. 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.
5. Tierney A, Toriz BE, Mian S, Brow KE. Interventions and outcomes of treatment of postbanding ulcer hemorrhage after endoscopic band ligation: a single-center case series. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(1):136-140.e1.
6. Lee SW, Lee TY, Chang CS. Independent factors associated with recurrent bleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci*. 2009;54(5):1128-34.
7. Cho E, Jun CH, Cho SB, et al. Endoscopic variceal ligation-induced ulcer bleeding: What are the risk factors and treatment strategies? *Medicine* (Baltimore). 2017;96(24):e7157.
8. Schmitz RJ, Sharma P, Badr AS, et al. Incidence and management of esophageal stricture formation, ulcer bleeding, perforation, and massive hematoma formation from sclerotherapy versus band ligation. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):437-41.
9. Petrasch F, Grothaus J, Mössner J, et al. Differences in bleeding behavior after endoscopic band ligation: a retrospective analysis. *BMC Gastroenterol*. 2010; 15;10:5.
10. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, et al. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut*. 2008;57(6):814-20.
11. D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38(3):599-612.
12. Vanbiervliet G, Giudicelli-Bornard S, Piche T, et al. Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(2):225-32.
13. Bazeia Lima T, Faria Silva G, Gomes Romeiro F. Diagnosis, management and prophylaxis of bleeding related to post-esophageal variceal band ligation ulcer in cirrhotic patients. *Case Reports in Internal Medicine*. 2018;05: 23-31.
14. Sakr MA, El-Atty Hamed WA, MM El Gafaary, et al. Role of Sucralfate in Promoting Healing of Post Band Variceal Ulcer, *Advances in Natural Science*, 2011;04: 07-14.
15. Ibrahim M, Lemmers A, Devière J. Novel application of Hemospray to achieve hemostasis in post-variceal banding esophageal ulcers that are actively bleeding. *Endoscopy*. 2014;46 Suppl 1 UCTN:E263.
16. Choudhary NS, Puri R, Saigal S, et al. Innovative Approach of Using Esophageal Stent for Refractory Post-Band Ligation Esophageal Ulcer Bleed Following Living Donor Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(2):149-50.
17. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2005;41(3):588-94.
18. Soliman GMM, Amer Y, Mostafa S. Comparative study between the efficacy of rebamipide, sucralfate and pantoprazole in treatment of post banding variceal ulcers. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*. 2015; 13 (1): 28-35.

Frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado en pacientes con funduplicatura Nissen

Velarde-Ruiz Velasco José A., Baltazar-Alba Ileana, Gómez-Hermosillo Luis F., Casillas-Moreno Jorge, Ulloa-Ruiz Felipe F., Godoy-Castro Víctor M., Mercado-Jáuregui Lydia A., Rangel-Orozco María F., Díaz-Aceves Paola E., Olvera-García Víctor A., Guzmán-Lepe Abrahán, Quintero-Luce Sergio, Ledesma-Vizcarra Fernanda M., Gil-López Fernando, Remes-Troche José M.

Autor para correspondencia

Ileana Baltazar Alba. Dirección: Hospital 278. Col El Retiro. C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.
Celular 3311-084799
Contacto al correo electrónico: ile_alb@hotmail.com

Palabras clave: distensión abdominal, flatulencia, funduplicatura Nissen, SIBO, sobrecrecimiento bacteriano.
Keywords: abdominal distension, bacterial overgrowth, flatulence, Nissen fundoplication, SIBO.



Frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado en pacientes con funduplicatura Nissen

Velarde-Ruiz Velasco JA^a, Baltazar-Alba I^b, Gómez-Hermosillo LF^b, Casillas-Moreno J^b, Ulloa-Ruiz FF^b, Godoy-Castro VM^b, Mercado-Jáuregui LA^a, Rangel-Orozco MF^a, Díaz-Aceves PE^a, Olvera-García VA^a, Guzmán-Lepe A^a, Quintero-Luce S^a, Ledesma-Vizcarra FM^a, Gil-López F^a, Remes-Troche JM^c

Resumen

Introducción

Una de las manifestaciones tardías más comunes después de una funduplicatura Nissen laparoscópica (FNL) son los síntomas relacionados al manejo del gas, los cuales se han reportado hasta en un 40% posterior a la cirugía. Siendo la incapacidad para eructar y/o vomitar, distensión abdominal, plenitud postprandial, aumento de flatulencias algunos de éstos. El sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SIBO) se define como la concentración bacteriana en intestino delgado >103 unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml).

Material y Métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo, se incluyeron pacientes del servicio de cirugía laparoscópica del Hospital Civil “Dr. Juan I. Menchaca” a quienes se les realizó FNL por enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Los objetivos del estudio fueron describir la frecuencia de SIBO en pacientes sometidos a FNL y conocer si los pacientes con síntomas relacionados al gas posterior a FNL tienen SIBO. El diagnóstico de SIBO se realizó mediante prueba de aliento con expulsión de H₂ utilizando como sustrato dextrosa 75 g o lactulosa 15 g (si eran diabéticos) a través del dispositivo Gastrolyzer Bedfont® en intervalos de 15 minutos durante 2 horas. Se comparó con un grupo control de características demográficas similares; los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes que tenían >20 partículas por millón (ppm) de H₂ en la prueba basal y haber tomado antibiótico un mes previo a la prueba. Se evaluó la severidad de los síntomas gastrointestinales y calidad de vida de acuerdo con los cuestionarios PAGI-SYM y PAGI-QoL.

Resultados

En el grupo control (A) resultó una prueba positiva (5.5%) mientras que en el grupo de FNL fueron cinco (B) (27.7%). Los pacientes con FNL (grupo B) con una prueba positiva para SIBO tenían peor calidad de vida según el cuestionario de PAGI-QoL comparado con los que resultaron con una prueba negativa. De este mismo grupo B el 72.2% refirieron síntomas relacionados al gas, de cuales el 80% tenían una prueba de aliento positiva.

Discusión

El SIBO puede presentarse posterior a una funduplicatura tipo Nissen, y manifestarse como síntomas relacionados al gas, sin embargo, esto no significa que todos los pacientes con síntomas relacionados al gas tengan SIBO, es más frecuente encontrar SIBO en pacientes funduplicados, es necesario un mayor número de muestra para establecer una asociación significativa.

Palabras clave: *distensión abdominal, flatulencia, funduplicatura Nissen, SIBO, sobrecrecimiento bacteriano.*

a. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”. Guadalajara, Jalisco, México.

b. Servicio de Cirugía Laparoscópica Hospital Civil “Dr. Juan I. Menchaca”. Guadalajara, Jalisco, México.

c. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana. Veracruz, México.

Autor para correspondencia

Ileana Baltazar Alba. Dirección: Hospital 278. Col El Retiro. C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Celular 3311-084799
Contacto al correo electrónico: ile_alb@hotmail.com

Frequency of small intestine bacterial overgrowth in patients with Nissen fundoplication

Abstract

Introduction.

One of the most common late manifestations after a laparoscopic Nissen fundoplication (LNF) are the symptoms related to gas management, which have been reported up to 40% after surgery. Some of these symptoms include the inability to burp and/or vomit, abdominal distension, postprandial fullness, and increased flatulence. Small intestine bacterial overgrowth (SIBO) is defined as the bacterial concentration higher than 103 colony forming units per ml (CFU/ml) in the small intestine.

Material and Methods.

A descriptive cross-sectional study was performed, patients from the laparoscopic surgery service of the Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca" who underwent LNF due to gastroesophageal reflux disease (GERD). The objectives of the study were to describe the frequency of SIBO in patients undergoing LNF and to know if patients with symptoms related to gas after LNF had SIBO. The diagnosis of SIBO was made by breath test with H₂ expulsion using 75 g dextrose or 15 g lactulose (if diabetic) through the Gastrolyzer Bedfont® device at 15 minute intervals for 2 hours. Comparison with a control group of similar demographic characteristics was performed. The exclusion criteria included those patients who had more than 20 particles per million (ppm) of H₂ in the baseline test and had taken an antibiotic one month prior to the test. The severity of gastrointestinal symptoms and quality of life was evaluated according to the PAGI-SYM and PAGI-QoL questionnaires.

Results.

In the control group (A), one came out as a positive test (5.5%) while in the LNF group five were positive (B) (27.7%). Patients with LNF (group B) with a positive test for SIBO had a worse quality of life according to the PAGI-QoL questionnaire compared to those with a negative test. In this same group B, 72.2% of patients reported symptoms related to gas, of which 80% had a positive breath test.

Discussion.

SIBO can be presented after a Nissen-type fundoplication, and manifest as symptoms related to gas, however, this does not imply that all patients with gas-related symptoms have SIBO. It is more frequent to find SIBO in fundoplicated patients, however a greater sample number to establish a meaningful association.

Key Words: abdominal distension, bacterial overgrowth, flatulence, Nissen fundoplication, SIBO.

Introducción

Una de las manifestaciones tardías más comunes después de una funduplicatura Nissen laparoscópica (FNL) son los síntomas relacionados al manejo del gas (también llamado síndrome de distensión por gas o síndrome de burbuja gástrica) y se han reportado hasta en un 40% posterior a la cirugía, los más frecuentes son la incapacidad para eructar y/o vomitar, distensión abdominal, plenitud postprandial, aumento de flatulencias.

El síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) se define como una concentración bacteriana en intestino delgado >103 unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml)¹. Se estima que el SIBO tiene una prevalencia entre 0% a 15.6% en pacientes sanos, esta cifra se ve incrementada hasta en un 15% en pacientes de edad avanzada y en pacientes con algunas comorbilidades². El SIBO se desarrolla cuando los mecanismos homeostáticos normales de las poblaciones bacterianas entéricas se ven alteradas, los dos procesos que más comúnmente predisponen a SIBO son disminución de la secreción de ácido gástrico inducida por bloqueadores del receptor de histamina tipo 2 o inhibidores de la bomba de protones y dismotilidad del intestino delgado por alteraciones en el complejo motor

migratorio (CMM) que puede conducir a SIBO debido a la estasis de alimentos y bacterias en el tracto gastrointestinal superior. Las alteraciones estructurales en el tracto gastrointestinal secundarias a cirugías (ej. Billroth II, anastomosis en Y de Roux, Bypass yeyunoileal, anastomosis enteroentérica), radiación, enfermedad de Crohn entre otras, proporcionalan un ambiente ideal para colonización y sobrecrecimiento bacteriano⁴.

El crecimiento excesivo de bacterias induce una respuesta inflamatoria en la mucosa intestinal, condicionando cambios histológicos como son aplanamiento de las vellosidades, adelgazamiento de la mucosa y de las criptas y aumento de linfocitos intraepiteliales³. Los síntomas de SIBO se asocian con malestares gastrointestinales inespecíficos como diarrea crónica, distensión abdominal, dolor y flatulencia, como consecuencia del aumento de la producción de gas, productos tóxicos, sales biliares no conjugadas, o aumento de la carga osmótica después del metabolismo bacteriano en el intestino delgado. Otros síntomas que reflejan complicaciones de SIBO, son mala absorción, deficiencias nutricionales, metabólicas y trastornos óseos⁵. El SIBO se ha asociado con otras patologías gastrointestinales como dispepsia y

síndrome del intestino irritable, enfermedad de hígado graso no alcohólico, cirrosis, enfermedad celíaca, pancreatitis, enfermedad de Crohn y a otras patologías como lesión renal e inmunodeficiencias^{3,6,7}.

Los síntomas del manejo de gas en pacientes con FNL es una de las manifestaciones tardías que podría estar relacionada con SIBO, sin embargo, no hay publicaciones en la literatura que asocien SIBO con estos síntomas después de una cirugía antirreflujo, de ahí nuestro interés en investigar si el SIBO es una condición más en este tipo de pacientes, y poder mejorar sus síntomas repercutiendo en una mejor calidad de vida dando el tratamiento adecuado.

Objetivos

Describir la frecuencia de SIBO en pacientes sometidos a FNL, y conocer si los pacientes con síntomas relacionados al gas posterior a FNL tienen SIBO.

Material y métodos

Estudio transversal, descriptivo, se incluyeron pacientes de los Hospitales Civiles de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” y “Fray Antonio Alcalde”, de junio de 2018 a Septiembre de 2018, pertenecientes al servicio de Cirugía Laparoscópica y de Gastroenterología. Se consideró como criterios de inclusión a pacientes de 18 a 80 años, ambos sexos, con antecedente de haber sido sometidos a funduplicatura tipo Nissen por diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en el servicio de Cirugía Laparoscópica del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” o pacientes sin funduplicatura con síntomas de ERGE que acudieron a consulta externa al servicio de Gastroenterología en el Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, aceptando de manera voluntaria participar en el estudio y firmando el consentimiento informado. No se incluyeron pacientes con antecedente de ingesta de antibiótico en las 4 semanas previas a la realización de la prueba de aliento, pacientes con uso de fármacos que aumenten la motilidad o laxantes al menos una semana previa al estudio, pacientes que no contaran con ayuno mínimo de 8 horas. Se excluyeron pacientes con datos incompletos o presencia de más de 20 ppm en la prueba basal.

A todos los pacientes se les realizaron dos cuestionarios PAGI-SYM y PAGI-QoL. PAGI-SYM (*Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders-Symptom Severity Index*) para medir la frecuencia y la gravedad de los síntomas de dispepsia; fue diseñado y validado por Rentz. El cuestionario se compone de 20 ítems. Cada ítem se refiere a un determinado síntoma y son seis las opciones de respuesta, de 0 (no se ha experimentado el síntoma) hasta 5 (ha experimentado el síntoma de una forma muy grave), durante un periodo de 2 semanas. Un mayor puntaje significa más intensidad o cantidad de síntomas. PAGI-QoL (*Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Disorders-Quality of Life Index*) se desarrolló en conjunto con PAGI-SYM como instrumento de calidad de vida, para la evaluación del paciente con trastornos gastrointestinales superiores. Contiene 30 elementos que cubren cinco subescalas: actividades diarias, ropa, dieta y hábitos alimentarios, relaciones, y bienestar psicológico. Se

pide a los pacientes que respondan a cada ítem de acuerdo con la escala de Likert que va desde 0 (nunca) a 5 (siempre). A mayor puntaje, mayor es la insatisfacción⁸.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, funduplicatura tipo Nissen, síntomas relacionados al gas (aumento de eructos, distensión abdominal e incremento en la cantidad de gases o flatulencias posterior a la funduplicatura tipo Nissen), sobrecrecimiento bacteriano en la medición basal de hidrógeno en 90 minutos mediante prueba de aliento de H₂, cuestionario PAGI-SYM y PAGI-QoL los cuales evalúan los síntomas gastrointestinales y la calidad de vida y bienestar respectivamente.

La preparación de los pacientes para la prueba de aliento se hizo de la siguiente manera: a) a todos los pacientes se les solicitó evitar alimentos fermentables como los carbohidratos complejos un día antes de la prueba de aliento, b) periodo de ayuno antes de la prueba de aliento de al menos 8 horas, c) previo al inicio de la prueba basal se realizó aseo bucal con pasta dental y 10 ml de enjuague bucal; posteriormente se procedió a la realización de la prueba basal, d) en pacientes sin diabetes mellitus 75 gramos de dextrosa anhidra diluida en 250 ml de agua, y en pacientes con diabetes mellitus se administró vía oral 15 gramos de lactulosa y 250 ml de agua, procediendo posteriormente a la realización de pruebas de aliento mediante la medición de H₂ en gas alveolar cada 15 minutos, hasta completar 120 min utilizando el dispositivo Gastrolyzer Bedfont® (Scientific Ltd. UK). e) durante la prueba se tomaron datos generales, se evaluó la presencia de síntomas gastrointestinales antes y durante dicho estudio.

Los datos fueron analizados con estadística descriptiva e inferencial. Se recolectaron y analizaron los datos con el sistema SPSS Versión 22.

Todas las pruebas fueron realizadas utilizando el mismo dispositivo, tanto las pruebas como la recolección de datos y aplicación de cuestionarios fueron hechas por tres médicos.

Resultados

Se incluyeron un total de 36 pacientes, de los cuales 18 pertenecían al grupo control de pacientes sin funduplicatura (grupo A) y 18 pacientes con antecedente de FNL (grupo B). Del grupo A la media de edad fue de 64 ± 12.01 años, la mayoría del sexo femenino (66%). Del grupo B, la edad media fue 57 ± 10.1 años, y predominó también el sexo femenino (72.2%). En el grupo A resultó una prueba positiva (5.5%) mientras que en el grupo B fueron cinco (27.7%). (Tabla 1)

Los pacientes con FNL (grupo B) con una prueba positiva para SIBO tenían peor calidad de vida previa a la prueba de aliento, según el cuestionario de PAGI-QoL comparado con los que resultaron con una prueba negativa. De este mismo grupo B el 72.2% refirieron síntomas relacionados al gas antes de realizar la prueba de aliento, de los cuales el 80% resultaron con SIBO (prueba positiva). Para la relación de SIBO y pacientes con síntomas relacionados al gas se reporta un OR de 1.77 (IC 95% 0.12-21, $p=0.65$). Los pacientes que tuvieron SIBO tanto del grupo A y grupo B, se les prescribió tratamiento antibiótico con rifaximina, independientemente de los síntomas relacionados al gas. No se indicó tratamiento médico para síntomas relacionados al gas porque se espera

Tabla 1. Características principales de los grupos

	Grupo control n=18	Grupo FNL n=18
Edad (años)	64 (43-88)	57 (41-72)
Femenino	12 (66.7)	13 (72.2)
Prueba aliento positiva	1 (5.5)	5 (27.7)
H ₂ basal (ppm)	5.3 (1-18)	6 (1-12)
Pico (ppm)	12.5 (3-40)	23.6 (3-136)
Sustrato utilizado		
Dextrosa anhidra	12 (66.6)	18 (100)
Lactulosa	6 (33.4)	0 (0)

Valores presentados en media (rangos) y frecuencia (%).

Abreviaturas: FNL, funduplicatura de Nissen laparoscópica; ppm, partículas por millón.

evaluar la respuesta clínica a rifaximina en estudio posteriores.

Discusión

Una de las manifestaciones tardías posterior a una funduplicatura es el síndrome de distensión por gas (síndrome de burbuja gástrica) que es una complicación infrecuente con fisiopatología desconocida, caracterizada por incapacidad para eructar y/o vomitar, distensión abdominal, plenitud postprandial, aumento de flatulencia, dolor abdominal, aerofagia y retraso del vaciamiento gástrico, síntomas dispépticos⁹. Estos síntomas pueden estar relacionados a SIBO, ya que en este estudio se encontró que cinco de los participantes en el grupo con FNL resultó positivo para SIBO en prueba de aliento, siendo más frecuente que en el grupo control. También la mayoría de los que tienen SIBO presentan síntomas relacionados al gas, sin embargo, no todos los pacientes con síntomas relacionados al gas tenían una prueba positiva para SIBO.

Probablemente un mecanismo para que exista SIBO en un paciente con FNL, sea debido a la alteración estructural del aparato gastrointestinal, sin embargo, no hay estudios similares que evalúen la relación para SIBO con FNL.

Todos los pacientes incluidos en el estudio con antecedente de FNL se encontraban en seguimiento por consulta externa periódicamente, evaluando peso, escalas clínicas y endoscopia digestiva alta, ninguno de ellos se encontraba en falla respecto a la funduplicatura.

Una de las debilidades del estudio es la pequeña muestra de pacientes, probablemente siendo ésta mayor los resultados sean estadísticamente significativos. Otra debilidad es que no se realizó una prueba para SIBO previa a la funduplicatura.

El estándar de oro para diagnosticar SIBO es el cultivo de aspirado duodenal, con una sensibilidad y especificidad de 41.9% y 84.4% respectivamente,¹⁰ sin embargo, es un método invasivo y costoso, por lo que las pruebas de aliento se utilizan como marcador sustituto ya que es un método más sencillo y menos costoso. Las pruebas consisten en la ingesta de

lactulosa, glucosa, fructosa o lactosa, si existe SIBO la fermentación bacteriana de carbohidratos en el intestino produce hidrógeno (H₂) y metano (CH₄) que se difunden en la sangre y es espirado por los pulmones. Un aumento en el hidrógeno ≥ 20 ppm o de metano ≥ 10 ppm en los siguientes 90 minutos a la ingesta de los disacáridos antes mencionados se considera una prueba positiva. Alrededor del 15% al 30% de la población está colonizada con *Methanobrevibacter smithii*, que convierte H₂ a CH₄,^{1,11} en nuestro estudio se utilizó dextrosa anhidra y lactulosa como sustrato. Las pruebas de aliento con glucosa tienen una sensibilidad que oscila del 20-93% y una especificidad del 30-86%, mientras que las pruebas de aliento con lactulosa tienen una sensibilidad del 31-68% y una especificidad del 44-100%¹².

Todos los pacientes con SIBO recibieron tratamiento antibiótico, evitando complicaciones debido al daño microscópico de las vellosidades de la mucosa intestinal que disminuye la capacidad de absorción de nutrientes en el lumen intestinal como son malabsorción de grasa y deficiencias en vitaminas liposolubles (A, D, E y K) debido a la desconjugación de ácidos biliares que resulta en una disminución de éstos ácidos disponibles para la formación de micelas y producción de toxinas como el ácido litocólico, que puede inhibir directamente la absorción de grasas, carbohidratos y proteínas, otra de las complicaciones es mala absorción de carbohidratos debida a la degradación de azúcares por las bacterias y deterioro de la actividad de disacaridasa e hidrolasa de los bordes en cepillo, deficiencia de cobalamina (vitamina B12) por consumo bacteriano e inhibición de su absorción en íleon terminal, niveles de folato elevados debido a la mayor síntesis por bacterias del intestino delgado¹³.

Los objetivos del tratamiento para SIBO este dirigidos a la corrección de la causa subyacente, apoyo nutricional si es necesario y tratar el SIBO con antibioticoterapia dirigida cuando se realiza aspiración y se cuenta con cultivo con antibiograma o empírica con tetraciclina, ciprofloxacino, doxiciclina, metronidazol, neomicina, norfloxacino, amoxicilina-clavulanato y rifaximina por 7 a 10 días de duración y en algunos estudios con regímenes de antibióticos cíclicos (durante 1-2 semanas por mes) como lo indican la mayoría de los ensayos clínicos, ya que no hay un tratamiento estandarizado,¹⁴ en todos los pacientes de este estudio se dio tratamiento con rifaximina.

Conclusiones

El SIBO puede presentarse posterior a una funduplicatura tipo Nissen, y manifestarse como síntomas relacionados al gas, sin embargo, esto no significa que todos los pacientes con síntomas relacionados al gas tengan SIBO. En este reporte inicial se encontró que un tercio (27.7%) de los participantes en el grupo con FNL resultó positivo para SIBO en prueba de aliento, siendo más frecuente que en un grupo control; la mayoría de los pacientes (80%) tuvieron síntomas asociados al gas y una prueba de aliento positiva, por lo que consideramos que la causa más probable de los síntomas sea el efecto mecánico de la funduplicatura, sin embargo se requiere de una muestra más grande para poder establecer

alguna asociación, lo cual podría justificar dar tratamiento para SIBO en los pacientes con síntomas significativos del manejo del gas.

Conflicto de interés

Todos los autores declaramos que no existe conflicto de interés entre los participantes de este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2008 Jun;53(6):1443-54.
2. Krajicek EJ, Hansel SL. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Primary Care Review. *Mayo Clin Proc*. 2016 Dec;91(12):1828-1833.
3. Brennan M, Fanning M, Granahan A, Doyle SL, Donohoe CL, Lawlor P, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients post major upper gastrointestinal cancer surgery. 2018;(February):1-7.
4. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007 Feb;3(2):112-22.
5. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*. 2004 Aug 18;292(7):852-8.
6. Shimura S, Ishimura N, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Tamagawa Y, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016 Jan 31;22(1):60-8.
7. Hwan Choi Chang KCS. Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motility*. 2017;22(1):3-5.
8. Rentz AM, Kahrilas P, Stanghellini V, Tack J, Talley NJ, De la loge C, et al. Development and psychometric evaluation of the patient assessment of upper gastrointestinal symptom severity index (PAGI-SYM) in patients with upper gastrointestinal disorders. *Qual Life Res*. 2004;13(10):1737-1749.
9. Sobrino-Cossío S, Soto-Pérez JC, Coss-Adame E, Mateos-Pérez G, Teramoto-Matsuraba O, Tawil J, et al. Síntomas y complicaciones postfunduplicatura: abordaje diagnóstico y tratamiento *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(3):234-247.
10. Erdogan A, Rao SS, Gulley D, Jacobs C, Lee YY, Badger C. Small intestinal bacterial overgrowth duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27(4):481-9.
11. Mattsson J, Minaya MT, Monegro M, Lebwohl B, Lewis SK, Green PH, et al. Outcome of breath tests in adult patients with suspected small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;2(3):168-172.
12. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112:775-784.

Utilidad diagnóstica y pronóstica del tripsinógeno-2 urinario en pacientes con pancreatitis aguda

Álvarez-López Francisco, Gómez-Cruz Ángel J., Cruz-Miranda Ana L., Martínez-Villaseñor Esteban, Alonzo-García Carlos J., González-Álvarez Roberto, Díaz-Aceves Paola E., Alvarado-Rodríguez Alejandra, Rivera-Espíritu Héctor J., González-Ruiz Roberto, Morel-Cerda Eliana C.

Autor para correspondencia

Ángel José Gómez-Cruz. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Hospital 278, Colonia El Retiro. Código postal 44280. Guadalajara, Jalisco.
Contacto al correo electrónico: dr_acua@hotmail.com

Palabras clave: Amilasa, APACHE II, lipasa, pancreatitis aguda, tripsinógeno-2 urinario.

Keywords: Acute pancreatitis, amylase, lipase, urinary trypsinogen-2.



Utilidad diagnóstica y pronóstica del tripsinógeno-2 urinario en pacientes con pancreatitis aguda

Álvarez-López F^a, Gómez-Cruz ÁJ^a, Cruz-Miranda AL^b, Martínez-Villaseñor E^o, Alonzo-García CJ^o, González-Álvarez R^o, Díaz-Aceves PE^o, Alvarado-Rodríguez A^o, Rivera-Espíritu HJ^o, González-Ruiz R^c, Morel-Cerda EC^a

Resumen

Introducción

La pancreatitis aguda se define como un proceso inflamatorio que condiciona complicaciones locales y sistémicas. Su incidencia oscila de 10-50 casos por cada 100,000 habitantes en Estados Unidos. Existen múltiples herramientas diagnósticas y pronósticas, entre ellas la determinación de tripsinógeno-2 urinario.

Material y Métodos

Estudio de cohorte prospectivo, analítico, en pacientes con sospecha diagnóstica de Pancreatitis Aguda. Se valora edad, sexo, tiempo de evolución, factores de riesgo, APACHE II y etiología del cuadro, así como niveles séricos de amilasa, lipasa, y prueba de tripsinógeno-2 en orina. Los resultados fueron analizados mediante el programa IBM SPSS Statistics versión 22.

Resultados

Encontramos una buena correlación del tripsinógeno-2 urinario como prueba diagnóstica en pacientes con pancreatitis aguda, pero no parece ser un buen marcador pronóstico de severidad.

Discusión

Los resultados obtenidos coinciden con los que han sido reportados en la literatura, encontrando una asociación del tripsinógeno-2 urinario como marcador diagnóstico.

Palabras clave: *Amilasa, APACHE II, lipasa, pancreatitis aguda, tripsinógeno-2 urinario.*

a. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

b. Centro Universitario de Tonalá. Carrera de Medicina. Guadalajara, Jalisco, México.

c. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina. Guadalajara, Jalisco, México.

Autor para correspondencia

Ángel José Gómez-Cruz. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Hospital 278, Colonia El Retiro. Código postal 44280. Guadalajara, Jalisco. Contacto al correo electrónico: dr_acua@hotmail.com

Diagnosis and prognosis utility of urinary Tripsinogen-2 in patients with acute pancreatitis

Abstract

Introduction.

Acute pancreatitis is defined as an inflammatory disease with inflammation as well as local and systemic complications. With an incidence of 10-50 cases per 100 000 inhabitants in the United States of America. There are multiple diagnostic and prognostic tools, including the determination of urinary trypsinogen-2.

Material and Methods.

It is a prospective, analytical cohort study in patients with suspected acute pancreatitis. Age, sex, time of evolution, risk factors, APACHE II and etiology were evaluated, as well as serum levels of amylase, lipase, and trypsinogen-2 test in urine. The results were analyzed by SPSS.

Results.

We found a good correlation of urinary trypsinogen-2 as a diagnostic test in patients with acute pancreatitis, but it does not seem to be a good prognostic marker of severity.

Discussion.

The results were consistent with those published in literature, finding an association of urinary trypsinogen-2 as a diagnostic marker.

Key Words: Acute pancreatitis, amylase, lipase, urinary trypsinogen-2.

Introducción

La pancreatitis aguda (PA) se define como un proceso inflamatorio, donde ocurre auto digestión de la glándula pancreática, por activación prematura de enzimas proteolíticas (ej. tripsina) y sus zimógenos, generando desequilibrio en los mecanismos de autoprotección pancreática.^{1,2} Esto provoca daño local y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), lo que conlleva a que sea una de las causas más comunes de ingresos hospitalarios en gastroenterología por trastornos gastrointestinales, hepáticos y pancreáticos atendidos a nivel mundial.³

La incidencia oscila de 10 a 50 casos por cada 100,000 habitantes en Estados Unidos de América. De acuerdo con cifras y proyecciones obtenidas en México, un centro de tercer nivel de atención médica, donde suele referirse la mayoría de los casos complicados, ha reportado que ocurren alrededor de seis casos nuevos de PA por cada 1,000 ingresos al año, lo que equivale a 12-18 casos nuevos al año; mientras que en un hospital de segundo nivel de atención, se reportaron cerca de 69 casos nuevos por año, con una prevalencia media de 3% anual del total de ingresos a los servicios de medicina interna, cirugía, gastroenterología y terapia intensiva.^{4,5} De acuerdo con reportes del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática en el 2003 en México la PA es la causa número 18 de muerte intrahospitalaria, representando 0.65% de las defunciones.⁶

La PA se clasifica de acuerdo al daño que presenta la glándula pancreática, en dos tipos de lesión: a) pancreatitis intersticial, caracterizada por aumento de tamaño, edema, y cambios inflamatorios leves del parénquima y grasa

peripancreática, regularmente representa el 80% de los cuadros de PA y solo 1-3% progresan a un cuadro severo; b) pancreatitis necrotizante, la cual se caracteriza por zonas focales o difusas del parénquima pancreático que no perfunden adecuadamente (>3 cm o >30%). Debido a este proceso inflamatorio más severo, se puede desarrollar falla orgánica que involucra: daño renal (creatinina >2 mg/dl), falla respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) y presión sistólica <90 mmHg, sin respuesta a líquidos IV, estos valores de acuerdo con la escala de Marshall modificada.⁷

Los criterios revisados de Atlanta 2012, clasifican a la PA en tres categorías: pancreatitis leve, la cual presenta ausencia de falla orgánica y complicaciones locales o sistémicas, con mortalidad de hasta 1%; moderadamente severa, caracterizada por falla orgánica transitoria (<48hrs) o complicaciones locales o sistémicas y pancreatitis severa, que cursa con falla orgánica persistente (>48 hrs); estas dos últimas clasificaciones representan el 20% de los cuadros de PA. Se pueden desarrollar complicaciones de colecciones necróticas estériles en 67% de los casos e infectadas en el 33%, con mortalidad de 13% y 15-35% respectivamente.^{2,3,7-10} Por lo anterior, constituye un reto determinar la gravedad de la PA durante sus primeras etapas. Diversas investigaciones se han centrado en los factores de riesgo y pronósticos, dentro de los que se incluyen: edad (incremento de mortalidad entre pacientes de 60 años o mayores), 11 enfermedades comórbidas (cáncer, insuficiencia cardíaca, renal y enfermedad hepática), historia de consumo crónico de alcohol y obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m² aumenta el riesgo de pancreatitis severa 3 veces y mortalidad 2 veces).^{12,13} De igual manera, se han desarrollado

escalas pronósticas como: el Índice de severidad de pancreatitis aguda al lado de la cama del paciente (BISAP, por sus siglas en inglés), un BISAP con puntuación ≥ 3 dentro de las primeras 24 horas, se asocia con un riesgo 7 veces mayor de falla orgánica y 10 veces el riesgo de mortalidad.^{14,15} La escala de Evaluación Fisiológica Aguda y Crónica de Salud (APACHE-II) es considerada una forma dinámica de evaluar el comportamiento clínico del cuadro, con una puntuación ≥ 8 relacionada a PA severa.^{15,16} La puntuación de PA inocua (HAPS, por sus siglas en inglés) es otra escala que evalúa al ingreso si existen signos de peritonitis, nivel de hematócrito $>43\%$ para los hombres o $>39.6\%$ para las mujeres y nivel de creatinina sérica (mayor 2 mg/dL).¹⁷

Es por esto, que una valoración pronóstica de la severidad de la PA necesita de herramientas fáciles y rápidas de realizar, por lo que la prueba de tripsinógeno en orina podría ser de mucha utilidad y tener un impacto directo en el manejo y evolución de los pacientes hospitalizados. Los datos experimentales y clínicos sugieren que las altas concentraciones de tripsinógeno están asociadas con estados de pancreatitis aguda grave.^{18,26} Nuestro objetivo fue evaluar el tripsinógeno-2 urinario como prueba diagnóstica y marcador pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

Material y métodos

Se trató de un estudio de cohorte prospectivo y analítico, realizado en pacientes derivados del primer o segundo nivel de atención médica, al Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, ingresados en el Servicio de Gastroenterología con diagnóstico de PA, en el periodo de mayo a noviembre de 2015. Se tomaron como criterios de inclusión los siguientes: pacientes de edad igual o mayor a 18 años, con cuadro sugestivo de PA, (dolor abdominal, elevación de amilasa y/o lipasa más de 3 veces el límite superior de la normalidad y/o hallazgos característicos de PA por tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM), con un tiempo de menos de 96 horas de evolución y/o secundaria a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). El único criterio de exclusión definido fue cualquier cuadro de PA con más de 4 días de evolución. Así como criterios de eliminación: sujetos con estudios de laboratorio incompletos, pacientes que ingresaron con diagnóstico de PA fuera del Servicio de Gastroenterología y pacientes que reingresaron con diagnóstico de PA recurrente. Los datos referentes a demografía, parámetros clínicos, bioquímicos fueron recabados durante su hospitalización. Se calculó el tamaño de muestra de acuerdo con el método de Poisson, conociendo las proporciones esperadas del grupo control y de la cohorte.

Las muestras séricas para determinar niveles de amilasa y lipasa en sangre fueron analizadas por un equipo Beckman Coulter, bajo método espectrofotométrico. Las muestras de orina para determinar tripsinógeno-2 se analizaron mediante inmunocromatografía. En esta prueba se sumerge la tira reactiva en una muestra de orina del paciente, el tripsinógeno-2 está unido a partículas de látex azules que están marcadas

con anticuerpos monoclonales y que migran a través de una membrana de nitrocelulosa con una zona que contiene otro anticuerpo específico para otro epítipo del tripsinógeno-2. Se establece un punto de corte de 50 $\mu\text{g/L}$ a partir del cual se produce una línea azul en esta zona. La prueba se consideró positivo si esta banda azul se desarrolla en los primeros 5 minutos de exposición.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 22. Las medidas de tendencia central usadas fueron promedio $\pm$ desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencia con porcentaje para las cualitativas. Se utilizó la prueba χ^2 o exacta de Fisher (en caso necesario) para las variables categóricas y prueba T de Student para variables continuas, con el fin de determinar las diferencias entre grupos. La correlación entre los valores de tripsinógeno-2 o los niveles de amilasa y lipasa se evaluaron utilizando la prueba Rho de Spearman. Se tomó como significativo cualquier valor de p o nivel de significancia <0.05 .

Resultados

Se analizaron 110 pacientes, de los cuales fueron excluidos 13 (seis de ellos tenían más de 4 días hospitalizados antes de haber sido tomado la muestra, 4 a los que no se pudo tomar la muestra de tripsinógeno-2 y tres tenían pancreatitis recurrente). Se compararon los pacientes con pancreatitis ($n=53$) contra aquellos con sospecha clínica, pero sin cumplir criterios para la misma, los cuales se consideraron dentro del grupo control ($n=44$). No hubo diferencias significativas en género ni edad y en ambos grupos hubo un predominio del sexo femenino, como se muestra en la Tabla 1.

En cuanto a la etiología de la PA el 67.9% fue biliar, seguida de etílica e hipertrigliceridémica en el 9.4% (Figura 1). La mayor parte de los pacientes presentaron PA leve a su ingreso ($n=35$, 66.0%), 9 (17%) pacientes presentaron inicialmente pancreatitis severa. Casi 80% de los pacientes con pancreatitis tuvieron una prueba de tripsinógeno-2 urinario positiva. El tripsinógeno-2 urinario fue positivo en 42 (79.2%) pacientes con PA y solamente 2 (4.5%) sujetos sin pancreatitis. Se calculó como prueba diagnóstica encontrando una sensibilidad (S) de 79%, especificidad (E) de 93%, valor predictivo positivo (VPP) de 93%, valor predictivo negativo (VPN) de 79%, razón de verosimilitud (LR) negativa de 0.23 y positiva de 11.28 (Tabla 2).

Se realizó la prueba rho de Pearson para establecer

Tabla 1. Características generales

	Grupo control n=44	Grupo pancreatitis n=53
Edad (años)	40.8 $\pm$ 17.24	43.9 $\pm$ 17.10
Sexo (M/F)	15/29 (34.1/65.9)	20/33 (37.7/62.3)
Tiempo de toma de muestras (horas)	32.77 $\pm$ 24.21	45.8 $\pm$ 23.92

Valores presentados en frecuencia (%) y media $\pm$ DE

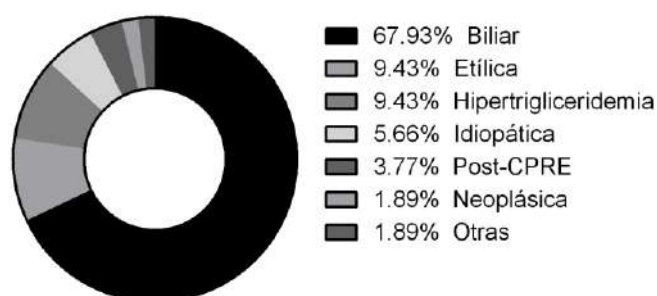


Figura 1. Etiología de pancreatitis aguda
Abreviaturas: CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

correlaciones entre niveles cualitativos de tripsinógeno-2, amilasa y lipasa. Se tomó como punto de corte para elevación de amilasa un valor de 300 o mayor y se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa de 0.689 ($p<0.001$). Se consideró lipasa elevada un valor por encima de 150 y también hubo una correlación positiva significativa de 0.762 ($p<0.001$). Se corroboró que los valores fueran biológicamente plausibles al correlacionar amilasa y lipasa, que resultó en un valor de rho de 0.896 ($p<0.001$).

La frecuencia de la prueba positiva en pacientes con PA leve fue de 24 (77.4%), moderadamente severa en 6 (75%) y severa en 12 (85.7%) (Figura 2). Así mismo, se realizó la determinación del tripsinógeno-2 como marcador pronóstico de severidad, al dividir a los pacientes en PA leve y un segundo grupo conformado por aquellos con moderadamente severa y severa a fin de evaluar el riesgo relativo (RR). La prueba no fue estadísticamente significativa con un RR 1.31 (IC 95% 0.333 – 5.176, $p=0.698$).

En cuanto a las correlaciones con la severidad del cuadro, se tomaron en consideración la elevación del hematocrito por arriba de 44% en hombres y 40% en mujeres, así como la puntuación de APACHE II >8 y el puntaje de BISAP. No se presentaron asociaciones significativas entre los valores de tripsinógeno-2 en comparación con estos parámetros de severidad de la pancreatitis: Rho -0.111, ($p=0.430$) con relación al hematocrito; Rho 0.221 ($p=0.150$) para el índice APACHE-II y Rho 0.200 ($p=0.152$) para el puntaje BISAP.

Discusión

La determinación de tripsinógeno-2 urinario de manera cualitativa ha sido ampliamente estudiada previamente, sin embargo, no se logró encontrar publicaciones en México que hayan demostrado su utilidad en un Servicio de Gastroenterología de tercer nivel de atención. Es entonces, hasta donde tenemos conocimiento, la primera vez que se evalúa el valor del tripsinógeno-2 urinario para el diagnóstico

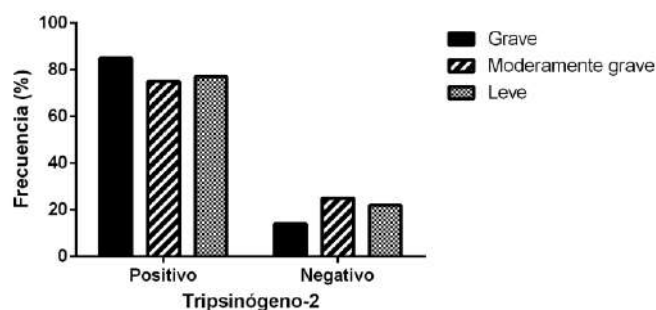


Figura 2. Positividad de tripsinógeno-2 de acuerdo con severidad de pancreatitis

y pronóstico de una población mexicana que representa la población abierta.

Un estudio epidemiológico publicado en el año 2012, realizado en Monterrey, Nuevo León, donde se incluyeron pacientes que fueron admitidos en el Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario "Dr. José E. González", durante un periodo de 6 años, encontró que la etiología biliar de la pancreatitis presentó la mayor prevalencia (66.6%), seguido de la etílica (15.9%) e hipertrigliceridemia (7.8%).²⁷ Nuestros hallazgos fueron muy similares encontrando la prevalencia de pancreatitis biliar en 67.9%, seguida de etílica e hipertrigliceridemia en 9.4% ambos grupos. En Estados Unidos de América, la incidencia de pancreatitis se reporta de 13 a 45 por 100,000 personas año y la prevalencia de 50 por 100,000 personas, también con predominio de la etiología biliar, aunque con incremento de la etiología etílica, sobre todo en varones de 25 a 60 años de edad.²⁸

La severidad de la pancreatitis es calculada de acuerdo a puntajes basados en parámetros clínicos y laboratoriales.²⁹ Hasta 43% de los pacientes tienen un curso leve, con una mortalidad asociada menor de 17%.²⁷ Nuestro estudio demostró que la mayor parte de los sujetos en quienes se establece el diagnóstico de PA tienen un grado leve ($n=35$, 66%).

Aunque la determinación de amilasa y lipasa sérica, aunado a hallazgos clínicos y radiológicos siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico de PA, el tripsinógeno-2 ha sido utilizado desde 1996 para su diagnóstico, con una S reportada entre 68.6-94% y una E de 87.1-97%.²²⁻²⁵ Nuestros hallazgos fueron similares, aunque con una S de 79% y E en 93%. Otros estudios han demostrado la utilidad de la prueba para estimar la severidad del cuadro, con AUC de 0.724, incluso más precisa que el índice de severidad basado en tomografía computada.²⁵ El estudio por Karmer y cols. puso en manifiesto que 100% de los pacientes con pancreatitis severa presentaban una tira reactiva de tripsinógeno-2 positiva, en nuestro estudio este hallazgo fue del 85.7%.¹⁹ En el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a una prueba de tripsinógeno-2 positiva y el grado de severidad de la PA.

Conclusiones

La pancreatitis de etiología biliar sigue siendo la más común en nuestro medio, muy por arriba de aquellas

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de tripsinógeno-2

	S	E	VPP	VPN	LR+	LR-
Tripsinógeno-2	79.2	93.2	93.3	78.8	11.65	0.22

Rendimiento diagnóstico 85.7% calculado como $=100 * (VP+VN) / (VP+VN+FP+FN)$
Abreviaturas: S, sensibilidad; E, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; LR, razón de verosimilitud; VP verdaderos positivos; VN, verdaderos negativos; FP, falsos positivos; FN falsos negativos.

secundarias a etilismo o hipertrigliceridemia.

La determinación de tripsinógeno-2 urinario puede ser utilizada como prueba diagnóstica de pancreatitis con buena sensibilidad y especificidad.

Una prueba de tripsinógeno-2 negativa excluye el diagnóstico de PA con una alta probabilidad, su interpretación es fácil, rápida e inequívoca por lo que podría ser usada en centros de salud que carecen de unidades de laboratorios.

El tripsinógeno-2 no establece pronóstico de severidad. Se pueden encontrar determinaciones positivas de este biomarcador en pacientes con PA leve y no existe correlación con parámetros de severidad, como lo son la elevación del hematocrito y APACHE II.

Existe una buena correlación entre niveles de amilasa donde se puede explicar la elevación de una con la otra hasta 69% de las veces; así mismo la positividad de tripsinógeno explica la elevación de lipasa en 76% de las ocasiones.

Referencias bibliográficas

- Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017; 16: 155-159.
- Conwell DL, Banks P, Greenberger NJ. Pancreatitis Aguda y Crónica. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, et al editores. Harrison Principios de Medicina Interna: volumen 2. 19ª edición. México, DF: McGraw-Hill Interamericana, 2016: 2090-2102.
- Van-Dijk SM, Hallensleben NDL, Van-Santvoort HC, Fockens P, Van Goor H, Bruno M, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017; 66: 2024-2032.
- Peery AF, Crockett SD, Barrit AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology* 2015; 149: 1731-1741. Ornelas R, Robles-Díaz G, Uscanga L. Classification of pancreatitis. *Rev Invest Clin* 1985; 37: 71-72.
- Valdivieso-Herrera MA, Vargas-Ruiz LO, Arana-Chiang AR, Piscosa A. Situación Epidemiológica de la Pancreatitis Aguda en Latinoamérica y avances sobre el diagnóstico. *Gastroenterología Latinoamericana*; 2016: 46(2): 102-103.
- Dirección General de Coordinación de los Sistemas Nacionales Estadístico y de Información Geográfica, Secretaría de Salud y Seguridad Social. Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social 2003. Salud Pública de México 2004; 13-36.
- Tenner S, Steinberg WM. Acute Pancreatitis. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editores. Sleisenger And Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management: vol.1. 9ª Ed. E.U.A: Saunders Elsevier, 2010: 959-983.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111.
- Chua TY, Walsh RM, Baker M, Stevens T. Necrotizing pancreatitis: Diagnosis, treat, consult. *Cleveland Clin J Med* 2017; 84: 639-48.
- Tener S, Baillie J, DeWitt J, Swaroop Vege S. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2013: 1-16.
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698-1703.
- Frey C, Zhou H, Harvey D, White Rh. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 733-742.
- Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatol* 2006; 6: 206-209.
- Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 966-971.
- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 435-441.
- Lankisch PA, Weber-Danny B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsurvive Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 702-705.
- Oskatsson V, Mehrabi M, Orsini N, Hammarqvist F, Segersvärd R, Andrén-Sandberg A. Validation of the Harmless Acute Pancreatitis Score in Predicting Nonsurvive Course of Acute Pancreatitis. *Pancreatol* 2011; 11: 464-468.
- Scott (Chino)
- Kamer E, Unalp HR, Derici H, Tansug T, Onal MA. Early diagnosis and prediction of severity in acute pancreatitis using the urinary trypsinogen-2 dipstick test: a prospective study. *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 14; 13(46): 6208-12.
- Hedström J, Korvuo A, Kenkimäki P, Tikanoja S, Haapiainen R, Kivilaakso E, et al. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. *Lancet* 1996; 16; 347(9003): 729-30.
- Mayumi T, Inui K, Maetani I, Yokoe M, Sakamoto T, Yoshida M, et al. Urinary Trypsinogen-2 Dipstick for Acute Pancreatitis Study Group of Japanese Society of Abdominal Emergency Medicine (UtrAP Study Group) Validity of the urinary trypsinogen-2 test in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012 Aug; 41(6): 869-75.
- Andersen AM, Novovic S, Ersbøll AK, Jorgensen LN, Hansen MB. Urinary trypsinogen-2 dipstick in acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39(1): 26-30.
- Kemppainen EA, Hedström JI, Puolakkainen PA, Sainio VS, Haapiainen RK, Perhoniemi V, et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336(25): 1788-1793.
- Chang K, Lu W, Zhang K, Jia S, Li F, Wang F, et al. Rapid urinary trypsinogen-2 test in the early diagnosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2012; 45(13-14): 1051-1056.
- Huang QL, Qian ZX, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57(102-103): 1295-1299.
- Lempinen M, Kylänpää-Bäck ML, Stenman UH, Puolakkainen P, Haapiainen R, Finne P, et al. Predicting the severity of acute pancreatitis by rapid measurement of trypsinogen-2 in urine. *Clin Chem*. 2001; 47(12): 2103-2107.
- González-González JA, Castañeda-Sepúlveda R, Martínez-Vázquez MA, García-Compeán D, Flores-Rendón AR, Maldonado-Garza HJ, et al. Características clínicas de la pancreatitis aguda en México. *Revista de Gastroenterología de México* 2012; 77(4): 167-173.
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144(6): 1252-61.
- Carroll JK, Herlick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: Diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1513-1520.

Evaluación mediante el modelo BAROS de los resultados de pacientes con 1 año postquirúrgico de Manga y Bypass Gástrico para el tratamiento de obesidad

León-Quintero Narcizo, Llamas-Prieto L. Enrique, Rodríguez-Rodríguez Gilberto, Sánchez-Rentería Miriam, León-Quintero-Loreto Mariana, Hernández-Vázquez Moises, Tello-Gálvez S. Lorena, Parada-Gallardo F. Javier, Moreno-Díaz E. Alejandro.

Autor para correspondencia

Mariana León-Quintero Loreto, Hospital San Javier, Dirección. Avenida Pablo Casals 640, Colonia Prados Providencia, Guadalajara, Jalisco, México, CP: 44670
Contacto al correo de contacto: mariana.leon92@gmail.com

Palabras clave: bypass gástrico, cirugía bariátrica, manga gástrica, obesidad.

Keywords: bariatric surgery, obesity, roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy.



Evaluación mediante el modelo BAROS de los resultados de pacientes con 1 año postquirúrgico de Manga y Bypass Gástrico para el tratamiento de obesidad

León-Quintero N^a, Llamas-Prieto LE^a, Rodríguez-Rodríguez G^a, Sánchez-Rentería M^a, León-Quintero-Loreto M^b, Hernández-Vázquez M^c, Tello-Gálvez SL^a, Parada-Gallardo FJ^c, Moreno-Díaz EA^b.

Resumen

Introducción

El *Bariatric Analysis and Reporting Outcome System* (BAROS) se ha validado como el mejor sistema evaluativo integral y objetivo de los beneficios de la cirugía bariátrica, este considera distintas variables como el porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP), resolución y/o mejoría de las comorbilidades y la calidad de vida postoperatoria, así como las complicaciones del procedimiento o reintervención quirúrgica.

Material y Métodos

El objetivo del estudio fue crear una comparación entre by-pass gástrico en Y roux (BGYR) y manga gástrica (MG) para analizar cual de las dos técnicas quirúrgicas presenta mejores resultados de acuerdo al modelo BAROS. De 282 pacientes operados en el Hospital San Javier entre enero 2011 y diciembre 2016, sólo 66 dieron su consentimiento de participar en el estudio, de estos pacientes 37 fueron del sexo femenino y 29 del sexo masculino quienes llevaron cita de control a los 6 y 12 meses postquirúrgicos. Las técnicas realizadas fueron BGYR en 43 pacientes y MG en 23 pacientes.

Resultados

El índice de masa corporal (IMC) promedio prequirúrgico fue de 38.9 kg/m², la edad promedio de 38 años y % EPP promedio de 69.5 para BGYR y 109.5 en pacientes con MG. La mayoría de los pacientes tuvieron mejoría de las comorbilidades. La calidad de vida de acuerdo al cuestionario de Moorehead-Ardelt demostró mejoría en todos los pacientes. La evaluación con el score BAROS en BGYR fue excelente en el 93% y muy bueno en el 7%, mientras que en los pacientes con MG el 87% obtuvo un resultado excelente, 9% muy bueno y 4% bueno.

Discusión

Ambos abordajes quirúrgicos evidenciaron excelentes resultados en el control y disminución de peso, mejoría de las comorbilidades y en la calidad de vida de los pacientes. Con estos resultados se demuestra que el modelo BAROS es una herramienta sencilla y rápida para evaluar a los pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

Palabras clave: *bypass gástrico, cirugía bariátrica, manga gástrica, obesidad.*

a. Centro de Gastro y Obesidad San Javier, Hospital San Javier Guadalajara, Jalisco

b. Escuela de Medicina, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores Monterrey, Campus Guadalajara

c. Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara

Autor para correspondencia

Mariana León-Quintero Loreto, Hospital San Javier, Dirección. Avenida Pablo Casals 640, Colonia Prados Providencia, Guadalajara, Jalisco, México, CP: 44670
Contacto al correo de contacto. mariana.leon92@gmail.com

Evaluation of the BAROS model on the results of 1-year postoperative of patients with Sleeve and Gastric Bypass for the treatment of obesity

Abstract

Introduction.

Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS) has been validated as the best comprehensive and objective evaluation system to assess the benefits of bariatric surgery. It considers different variables such as percentage of excess weight loss (% EWL), resolution and / or improvement of comorbidities, and postoperative quality of life. Complications of the procedure or surgical reoperations are also taken into account.

Material and Methods.

The objective of the study was to create a comparison between Roux on Y Gastric Bypass (RYGB) and Gastric Sleeve (GS) to assess which of the two surgical techniques has the best outcomes according to the BAROS model. Of the 282 patients operated at San Javier Hospital between January 2011 and December 2016, only 66 agreed to consent to participate in the study. Of these patients, 37 were female and 29 male who were followed up at 6 and 12 months after surgery, 43 patients underwent RYGB and 23 GS.

Results.

The pre-surgical average body mass index (BMI) was 38.9 kg / m². The average age was 38 years and the %EWL was 69.5 for RYGB and 109.5 for GS. The majority of patients had improvement of their comorbidities. The quality of life according to the Moorehead-Ardelt questionnaire showed improvement in all patients. The evaluation with the BAROS score in the RYGB group was excellent in 93% and very good in 7% of patients. In the GS group, 87% obtained excellent results, 9% very good and 4% good.

Discussion.

Both surgical approaches yielded excellent results of weight loss control in obese patients with associated comorbidities as well as improving their quality of life. These results demonstrate that BAROS is simple and quick evaluation tool for bariatric patients after surgery.

Key Words: bariatric surgery, obesity, Roux-en-Y Gastric bypass, sleeve gastrectomy.

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica cuya incidencia ha ido en aumento en todo el mundo y con una especial repercusión en nuestro país¹. México es uno de los países con mayor proporción de individuos obesos, tanto en la población infantil/adolescente (35%), como en la adulta (73%).¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una enfermedad crónica de etiología multifactorial que se caracteriza por la acumulación anormal o excesiva de grasa que resulta perjudicial para la salud. Se considera obeso a aquella persona que tenga un IMC ≥ 30 kg/m².¹ La obesidad, por si misma, es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de síndrome metabólico y de comorbididades tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo2, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares, entre otras^{1,2}. Existe una amplia variedad de opciones terapéuticas para tratar dicha enfermedad crónica, dentro de las cuales se ha observado que la más efectiva es la cirugía bariátrica/metabólica². Existen diferentes técnicas de cirugía bariátrica: restrictivas, mal absorbitivas y mixtas. Entre las restrictivas se encuentra la Manga Gástrica (MG) o Gastrectomía Vertical y en las mixtas está el Bypass Gástrico en Y de Roux (BGYR)². Estas dos técnicas han demostrado ser las más efectivas para disminuir el IMC, la re-ganancia de peso y control de comorbididades². Una cirugía se considera

satisfactoria y efectiva cuando posterior a la cirugía se pierde $\geq 50\%$ del peso excedente^{3,4}. Algunos autores consideran que si el paciente postquirúrgico recupera el 25% del peso que inicialmente perdió, es criterio suficiente para indicación de una reintervención quirúrgica⁵. De igual manera se han observado que aquellos pacientes con este mismo porcentaje de recuperación de peso vuelven a desarrollar las comorbididades anteriores a su cirugía⁵. Estudios anteriores han demostrado que la efectividad de una cirugía bariátrica en cuanto a pérdida excedente del peso se basa no solo en la técnica quirúrgica y en la experiencia del cirujano, sino también en el apego del paciente al programa completo que incluye seguimiento psicológico, evaluación nutricional, ejercicio y cambios de hábitos⁶. La falta de apego al programa de cambios de hábitos y estilo de vida ocasionan que exista un aumento de volumen de la cámara gástrica en aquellos con MG, así como de la unión de laanastomosis en aquellos pacientes con cirugía de BGYR⁷. El método BAROS es una herramienta fácil de usar simple y rápida de aplicar para evaluar a los pacientes postoperados de cirugía bariátrica. Las variables del modelo BAROS son: 1. Porcentaje de exceso de peso perdido a los 6 y 12 meses, según corresponde al tiempo postoperatorio de cada uno de los pacientes; 2. Comorbididades: ausencia o presencia al momento de la aplicación de la entrevista; 3. Test de Moorehead-Ardelt: evaluación específica de la calidad de

vida postoperatoria. Incluye los siguientes parámetros: autoestima, bienestar físico, relaciones sociales, desempeño laboral y sexualidad; 4. Complicaciones quirúrgicas y médicas y 5. Reintervenciones quirúrgicas⁸. Esta encuesta no sólo toma la pérdida de peso como la única variable a medir en la evolución postquirúrgica de un paciente bariátrico, sino, toma otras variables como son la calidad de vida (a través de *Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire*) y condiciones médicas en donde se pregunta si hubo mejoría o resolución de sus enfermedades que padecía previas a la cirugía. Cada una de estas 3 áreas, se le puede otorgar una puntuación del -1 a 3 (siendo 3 el puntaje que represente la mejor evolución) y así se obtiene un resultado y evaluación completa de la evolución del paciente bariátrico postquirúrgico^{9,10}. La categoría de pérdida de peso se evalúa de acuerdo al % EPP, la categoría de condiciones médicas se evalúa según la evolución de las enfermedades/comorbilidades que el paciente presentaba anterior a su cirugía. El cuestionario de Moorehead-Ardelt, a su vez evalúa 5 aspectos: estado de ánimo, estado físico, estado social, trabajo, vida sexual. De igual manera BAROS utiliza otras dos variables para completar su evaluación: complicaciones y reintervenciones quirúrgicas, éstas solo se toman en cuenta si el paciente presentó alguna de éstas durante su periodo postquirúrgico, y cada una resta puntos al score. Finalmente se suman todos los subtotales de las categorías anteriores (Figura 1) y se obtiene la puntuación final. La evaluación de la puntuación final se define de la siguiente forma: 1 punto o menos corresponde a falla, >1 a 3 puntos regular, >3 a 5 puntos bien, >5 a 7 puntos muy bien y >7 a 9 puntos excelente¹⁰.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal retrospectivo de pacientes operados de BGYR y MG por obesidad en el Hospital San Javier de Guadalajara, Jalisco, México entre el periodo de enero 2011 y diciembre 2016, a los que se evaluó mediante el modelo BAROS. Los criterios de inclusión utilizados para el análisis fueron: a) pacientes operados de cirugía bariátrica en el Hospital San Javier en el periodo de estudio; b) pacientes que tuvieron seguimiento médico (cirugía, nutrición y psicología) durante el primer año postoperatorio; c) pacientes con comorbilidad asociada a la obesidad. Se excluyeron a individuos que no hayan contestado de manera completa el cuestionario y aquellos que no dieron su consentimiento para participar en el estudio. Del total de pacientes operados, 282 cumplieron con los criterios de inclusión; sin embargo, solo 66 dieron su consentimiento para participar en el estudio y llevaron control y seguimiento médico a los 6 y 12 meses después de la cirugía. Del total de la población, 37 (56%) fueron mujeres. Los pacientes recibieron y contestaron el cuestionario BAROS a través de entrevista física o mediante correo electrónico. Los datos obtenidos en la encuesta se corroboraron con la información presente en el expediente clínico. Se utilizó una base de datos, dividida en dos periodos, el primero fue la fase prequirúrgica, la cual constó de los siguientes datos: nombre, sexo, edad, índice de masa corporal inicial, peso ideal, exceso de peso, tipo de procedimiento, porcentaje de exceso de peso y

PERDIDA DE PESO % DE EXCESO (puntos)	CONDICIÓN MÉDICA (puntos)	CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA
Ganancia de peso (-1)	Empeoramiento (-1)	1. Autoestima -1.00 -0.50 0 +0.50 +1.0
0-24 (0)	Sin cambios (0)	2. Físico -0.50 -0.25 0 +0.25 +0.50
25-49 (1)	Mejoría (1)	3. Social -0.50 -0.25 0 +0.25 +0.50
50-74 (2)	Una mayor resuelta Otras con mejoría (2)	4. Laboral -0.50 -0.25 0 +0.25 +0.50
75-100 (3)	Todas las mayores resueltas Otras con mejoría (3)	5. Sexual -0.50 -0.25 0 +0.25 +0.50
Subtotal:	Subtotal:	Subtotal:
COMPLICACIONES Menor: Restar 0.2 puntos Mayor: Restar 1 punto		REOPERACIÓN Restar 1 punto
PUNTUACIÓN TOTAL 		
GRUPOS DE RESULTADOS CLAVE DE PUNTUACIÓN FALLA 1 punto o menos ADECUADO >1 a 3 puntos BUENO >3 a 5 puntos MUY BUENO >5 a 7 puntos EXCELENTE >7 a 9 puntos		

Figura 1. Sistema de análisis bariátrico y reporte de resultados (*Bariatric Analysis and Reporting Outcome System, BAROS*). Tomado y modificado de *Obes. Surg.* 1998; 8 (5): 487-99¹⁰

comorbilidades. El segundo periodo fue la fase postquirúrgica que incluyó: peso a los seis meses, peso al año, peso actual, porcentaje de pérdida de peso, exceso de pérdida de peso e índice de masa corporal final. Las fórmulas que se utilizaron fueron:

Índice de masa corporal (IMC): $\text{Peso} / (\text{Talla}^2)$;

Peso ideal (PI): $\text{Talla (cm)} - 100$;

Exceso de peso (EP): $\text{Peso Actual} - \text{Peso Ideal}$;

Porcentaje de exceso de peso (PEP): $(\text{Peso Actual} - \text{Peso Ideal}) / (\text{Peso Ideal}) \times 100$;

Porcentaje de pérdida de exceso de peso (% EPP):

$(\text{Índice de masa corporal inicial} - \text{Índice de masa corporal final}) / \text{Índice de masa corporal inicial} \times 100$

$(\text{Índice de masa corporal inicial} - \text{índice de masa corporal Ideal}) / \text{Índice de masa corporal inicial} \times 100$

Resultados

La población incluida en el estudio, se dividió en dos grandes grupos: 43 individuos a quienes se les realizó BGYR y 23 a quienes se les realizó MG. De los pacientes que fueron sometidos a BGYR, 21 fueron mujeres y 22 hombres; mientras que en el grupo de MG, 16 fueron mujeres y 7 hombres (Figura 2).

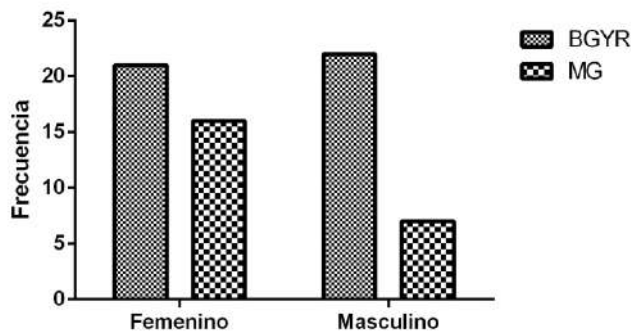


Figura 2. Población de pacientes sometidos a BGYR (Bypass gástrico en Y de Roux) y MG (manga gástrica).

Respecto a la edad, la media en el grupo de BGYR fue de 40 años, mientras que en el grupo de MG fue de 33 años. El promedio del IMC prequirúrgico en pacientes de BGYR fue de 38.93 kg/m², mientras que en los pacientes de MG fue de 38.98 kg/m². Al evaluarse al paciente después de un año de la cirugía, el promedio del IMC en pacientes sometidos a BGYR fue de 29.3 Kg/m², y en pacientes de MG de 22.8 Kg/m². En cuanto al % EPP se observó una pérdida de 69.5 en los pacientes sometidos a BGYR, según el sexo, en mujeres se obtuvo una pérdida de 70.8, mientras que en hombres fue de 66.4 y en pacientes de MG la pérdida fue de 109.5, con un 117.7 en mujeres y 98.5 en hombres (Tabla 1). En total, 54 (81.8%) de los individuos incluidos en el análisis tuvieron el antecedente de comorbilidades previas a la cirugía. De estos, 36/43 (83.7%) fueron sometidos a BGYR y 18/23 (78.2%) a MG. Las comorbilidades más frecuentes en toda la población fueron: hipertensión arterial (HTA) con un 48.1%, depresión en 44.4% de los individuos y en tercer lugar hipercolesterolemia en 42.5%. En los pacientes con BGYR, la HTA fue la principal comorbilidad en 55.5% de los individuos de este grupo; 44% de ellos tenían apnea obstructiva del sueño, así como depresión, en 41.6% tenían hipercolesterolemia y antecedente de reflujo gastroesofágico (RGE). Mientras que en el grupo de MG, la comorbilidad más frecuente fueron los trastornos del sueño en un 50%, seguido

Tabla 1. Porcentaje de exceso de peso perdido de acuerdo a género y técnica quirúrgica

	BGYR	MG
Pérdida de %EPP promedio	69.5	109.5
Pérdida de %EPP mujeres	70.8	117.7
Pérdida de %EPP hombres	66.4	98.5

BGYR: bypass gástrico en Y de Roux; MG: manga gástrica

por la hipercolesterolemia y depresión en un 44.4% y en tercer lugar la HTA y el RGE en un 33.3% (Tabla 2).

La mayoría de los pacientes presentaron resolución o mejoría un año después de su intervención quirúrgica. Destacó que dentro de las 3 comorbilidades más frecuentes que se presentaron en nuestra población, HTA obtuvo un mayor porcentaje de resolución con 61.53% (n=16), seguido por hipercolesterolemia con 60.86% (n=14) y por último depresión con una resolución del 50.0% de los pacientes (n=12). En cuanto a los diferentes grupos, se encontró que en los individuos del grupo de BGYR, se tuvo una mayor resolución en la apnea obstructiva del sueño con un 87.5% (n=14), seguido por el RGE con un 60.0% (n=9) y la HTA en tercer lugar con un porcentaje de 55% de resolución (n=11). En los individuos a quienes se les realizó MG y que presentaban RGE, el 100% (n=6) presentó resolución; seguido por la hipercolesterolemia, la cual tuvo un porcentaje de resolución de 75% (n=6) y en tercer lugar el insomnio con un 66.66% de resolución (n=6) (Tabla 3 y 4). Respecto a la calidad de vida, el 93% (n=40) de los individuos del grupo de BGYR reportaron una excelente calidad de vida y el resto reportó una calificación de bueno. Mientras que en el grupo de individuos con MG, el 87% (n=20) reportó un resultado excelente, 2 individuos reportaron un resultado muy bueno y el individuo restante, reportó un resultado bueno.

Discusión

La obesidad se ha vuelto un problema de salud pública en nuestro país. México pertenece a las naciones con mayor

Tabla 2. Frecuencia de las comorbilidades asociadas a la obesidad en los distintos grupos de estudio

Principales comorbilidades en nuestro estudio			Principales comorbilidades en pacientes con BGYR			Principales comorbilidades en pacientes con MG		
Enfermedad	n=54	%	Enfermedad	n=36	%	Enfermedad	n=18	%
Hipertensión	26	48.14	Hipertensión	20	55.55	Trastornos del sueño	9	50
Depresión	24	44.44	Apnea del sueño y depresión	16	44.44	Hipercolesterolemia y depresión	8	44.44
Hipercolesterolemia	23	42.59	Hipercolesterolemia y RGE	15	41.66	Hipertensión y RGE	6	33.33
Trastornos del sueño	22	40.74	Diabetes y trastornos del sueño	13	36.11	Apnea del sueño	4	25
RGE	21	38.88	Enfermedad varicosa	10	27.77	Hernia de disco y enfermedad varicosa	3	18.75

Se enumeran las primeras cinco enfermedades más frecuentes en la población total del estudio, así como en los dos diferentes grupos. Abreviaturas: BGYR, bypass gástrico en Y de Roux; MG, manga gástrica; RGE, reflujo gastroesofágico.

Tabla 3. Porcentaje de resolución de las tres principales comorbilidades

Grupo BGYR	Resolución
Apnea obstructiva del sueño	14 (87.5)
Reflujo gastroesofágico	9 (60)
Hipertensión arterial sistémica	11 (55)
Grupo MG	
RGE	6 (100)
Hipercolesterolemia	5 (75)
Trastorno del sueño	6 (66.6)

Valores presentados en frecuencia (%).

Abreviaturas: BGYR: bypass gástrico en Y de Roux; MG: manga gástrica; RGE, reflujo gastroesofágico.

prevalencia de obesidad en adultos en el mundo, de acuerdo a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). Esta organización se compone por 35 países, con representación de cada continente¹¹. En el 2017, según el reporte *Obesity Update 2017*, >50% de los adultos y casi 1 de cada 6 niños padecen sobrepeso u obesidad en países asociados a la OCDE. Los países con mayor prevalencia son: 1. Estados Unidos con 38.2%², México con 32.4%³ y Nueva Zelanda con 30.7%. Se proyecta que la obesidad en México aumente a 39% y en Estados Unidos a 47% para 2030¹¹. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016 revela que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en adultos fue de 72.5%¹². La prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida fueron mayores en el sexo femenino con una ponderación para sobrepeso de 75.6% y 38.6% para obesidad, mientras que en el sexo masculino se observó un 69.4% de sobrepeso y 27.7% de obesidad¹². La prevalencia de la obesidad en nuestro país se ha multiplicado durante los últimos años con el gran impacto que esta enfermedad supone para el desarrollo de algunas enfermedades crónicas como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, cardiovasculares, dislipidemias, entre otras¹². En nuestro estudio después de un periodo de 1 año, los pacientes de BGYR mostraron un promedio % EPP de 109(± 2.8 y una reducción del IMC de 29.2 ± 1.3. En MG el promedio de % EPP fue de 109.4 ± 5.3 y una reducción del IMC de 22.9 ± 1.01. Los resultados encontrados son similares a los del artículo de Mateo Gaviria y cols. en donde los pacientes con BGYR presentaban un PPES 72.85 y un IMC de 29.9 (± 4.8). En este artículo no se encuentran datos de MG¹³. En nuestro estudio, el 81.8% de los pacientes tenían comorbilidades antes de la cirugía, siendo las más comunes: HTA, hipercolesterolemia, RGE, apnea obstructiva del sueño y/o depresión. Comorbilidades que en su gran mayoría, presentaron mejoría o resolución durante el seguimiento médico. En el artículo de Mateo Gaviria y cols. se observaron resultados similares, previo a la cirugía, 35.4% de los pacientes presentaron HTA y 36% tuvieron dislipidemia; en el seguimiento a los dos años se observó una resolución en 71.9% de los individuos con HTA y 91.3% en aquellos que tenían dislipidemia¹³. En este estudio, no se incluyeron

individuos sometidos a MG. Por otro lado, en la investigación de Barzallo Sánchez y cols., el 70% de los pacientes presentaron alteración en los niveles de glucosa antes de la cirugía y el 50% tenían diagnóstico de HTA; después de la cirugía 47% presentaron mejoría en el control de HTA y diabetes, el 6% disminuyeron los requerimientos de insulina y se logró el retiro de al menos un fármaco antihipertensivo; 16% no presentó ninguna mejoría y solo 1% presentó elevación de los niveles de presión arterial¹⁴. En cuanto al análisis del cuestionario de BAROS, los resultados de este estudio son mejores que los publicados por otros autores. En el artículo de Mateo Gaviria y cols., 36.8% de los resultados fueron excelentes, 36.8% muy buenos y 21.1% buenos y en los resultados obtenidos en el artículo de Barzallo Sánchez y cols., los resultados fueron 68.5% excelentes, 20.5% buenos y 9% regular. Los resultados obtenidos en esta investigación fueron 93% excelentes, 7.5% muy bueno y 2.5% bueno.

Conclusiones

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública que afecta tanto física como emocionalmente. Se requiere de abordaje quirúrgico en aquellos pacientes que no hayan logrado el control de su peso mediante los tratamientos conservadores. El BGYR y la MG se consideran cirugías metabólicas exitosas, que mejoran las complicaciones y comorbilidades asociadas a la obesidad. La obesidad es una enfermedad crónica que puede causar o incrementar enfermedades o condiciones médicas como la DM, HTA, cáncer, síndrome metabólico, dislipidemias, limitaciones osteomusculares, problemas psicológicos, por mencionar algunas y por lo tanto llevar a un paciente a un estado de afectación multifactorial necesitando ser tratado por un equipo multidisciplinario en donde las diferentes áreas médicas, incluyendo el departamento de nutrición y psicología para ofrecerle al paciente el mejor tratamiento posible. Para tener un resultado exitoso se necesita que el paciente tenga la voluntad y convicción de tener adherencia a este grupo multidisciplinario de profesionales. En nuestra experiencia hemos observado que de todos los pacientes solo el 70% logran adherirse al programa de seguimiento y aun así, no todos ellos responden con la disciplina necesaria para poder ser evaluados en tiempo y forma en las diferentes citas postoperatorias. Una vez logrado esto, solo un porcentaje menor nos autorizó que se incluyeran en este artículo para comparar sus resultados utilizando BAROS el cual es un sistema creado desde el año 1998 y que hasta la fecha sigue siendo una herramienta confiable.

En conclusión, cualquiera de las dos cirugías bariátricas son buenas opciones para el manejo de la obesidad, enfermedades concomitantes y mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Con estos resultados se demuestra que el modelo BAROS es una herramienta sencilla y rápida para evaluar a los pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

Referencias bibliográficas

1. D González Hermosillo-Cornejo, DA Daniel Arreola-Ramírez, A Díaz Girón-Gidi, D A Álvarez-Hernández, C Lopez-Caballero. Cirugía bariátrica y metabólica, una perspectiva histórica desde sus inicios. *El Residente*. 2016, Mayo; 11 (2): 88-95.
2. K Changela, E Ofori, S Duddempudi, S Anand, S Singhal. Peroral Endoscopic Reduction of Dilated Gastrojejunal Anastomosis after Bariatric Surgery: Techniques and Efficacy. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2016, Feb; 8(4):239–243.
3. I Al-Bader, M Khoursheed, K Al Sharaf, D A Mouzannar, A Ashraf, A Fingerhut. Revisional Laparoscopic Gastric Pouch Resizing for Inadequate Weight Loss After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obesity Surgery*. 2015, Enero; 25(7): 1103–1108.
4. S Bairdain, M Cleary, HJ Litman, BC Linden, DB Lautz. Revisional Bariatric Surgery. *Journal Of Obesity and Bariatrics*. 2015, Junio; 2(2): 1-5.
5. V K Papapietro. Reganancia de peso después de la cirugía bariátrica. *Revista Chilena de Cirugía*. 2012, Feb; 64(1): 83-87.
6. A Hollywood, J Ogden, M Hashemi. A Randomised Control Trial Assessing the Impact of an Investment Based Intervention on Weight-Loss, Beliefs and Behaviour after Bariatric Surgery: Study Protocol. *BMC Obesity*. 2015, Marzo; 2(18).
7. M P Cambi, S D Marchesini, G A Baretta. Post-bariatric surgery weight regain: evaluation of nutritional profile of candidate patients for endoscopic argon plasma coagulation. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2015; 28(1): 40-43.
8. González P. Julio Fernando, Gómez C Gonzalo, Arriagada P Genaro. Evaluación mediante score Baros de los resultados del bypass gástrico en el tratamiento de la obesidad mórbida. *Rev Chil Cir [Internet]*. 2006 Oct [citado 2017 Oct 12]; 58(5): 365-370.
9. Mendes GA, Vargas GP. Quality of life after vertical gastrectomy evaluated by the baros questionnaire. *Abcd, Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (Sao Paulo)*. [Internet]. 2017 Mar; 30(1): 14-17.
10. Oria HE, Moorehead MK. Bariatric Analysis and Reporting Outcome System (BAROS). *Obesity Surgery*. 1998 Jan; 8(5): 487-99.
11. OCDE. Obesity Update. 2017. Disponible desde: http://oiment.uanl.mx/descarga/obesity-update-2017_ocde.pdf
12. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, Secretaría de Salud octubre 2016.
13. Mateo Gavira I., Vilchez López F.J., Cayón Blanco M., García Valero A., Escobar Jiménez L., Mayo Ossorio M. A. et al. Efecto del bypass gástrico sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida en pacientes con obesidad mórbida. *Nutr. Hosp. [Internet]*. 2014 Mar; 29(3): 508-512.
14. Barzallo Sánchez D, Guadalupe Rodríguez R, Flores Tamayo F, Aguayo Vistín W, Guadalupe Vallejo E. Evaluación de la calidad de vida post cirugía bariátrica mediante la aplicación del score de baros en el hospital general Enrique Garces -quito. Enero –marzo 2013. *Revista de la Facultad de ciencias médicas universidad de Cuenca*. 2014; 32(3): 70-77

Hígado graso: Principal motivo de consulta en el Centro de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología (CIEHG), México

Contreras-Omaña Raúl, Téllez-Jaén Stephany, López-Covarrubias Eliot F.

Autor para correspondencia

Dr Raúl Contreras Omaña, Hepatólogo, Gastroenterólogo e Investigador clínico Blvd Valle de San Javier 222.
Fraccionamiento Valle de San Javier C.P 42086 Pachuca de Soto, Hidalgo
Contacto al correo electrónico: hepatologo.raul.contreras@gmail.com

Palabras clave: cirrosis, enfermedad grasa del hígado, esteatohepatitis, hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico.

Keywords: cirrhosis, fatty liver disease, metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis.



Hígado graso: Principal motivo de consulta en el Centro de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología (CIEHG), México

Contreras-Omaña R^a, Téllez-Jaén S^a, López-Covarrubias EF^b

Resumen

Introducción

El hígado graso es la enfermedad hepática más común; se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico y su prevalencia aumenta rápidamente en todo el mundo. Nuestro objetivo fue determinar si el hígado graso fue el principal motivo de consulta en el Centro de Investigación de Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología (CIEHG), de Pachuca, Hidalgo, México, durante el periodo 2015-2017.

Material y Métodos

Estudio descriptivo, transversal, observacional, en el cual se revisaron y recolectaron datos de todos los expedientes del CIEHG de pacientes que acudieron a consulta en el periodo de diciembre 2015 a octubre 2017, para la obtención de datos relacionados a hallazgos de hígado graso en cualquiera de sus variedades.

Resultados

De 1,936 expedientes revisados, 454 presentaron datos de hígado graso en cualquiera de sus modalidades (23.4% del total de consultas), siendo hombres 212 (46.7%), y mujeres 242 (53.3%), con una media de edad de 46.3 años; con datos de esteatohepatitis no alcohólica se encontraron 131 (6.7%), de ellos 68 (51.9%) eran hombres, con media de edad de 47.9 años; y 91 pacientes con cirrosis hepática secundaria a hígado graso (4.7%), de los cuales 54 (59.3%) son mujeres y 37 (40.7%), con media de edad de 62.2 años.

Discusión

En nuestro centro el hígado graso en cualquiera de sus variedades representa el 23.4% de la consulta, constituyendo la causa número uno de atención, presentándose con mayor frecuencia en mujeres, y en su variedad de esteatosis simple.

Palabras clave: *cirrosis, enfermedad grasa del hígado, esteatohepatitis, hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico.*

a. Centro de Investigación de Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología (CIEHG), Pachuca, Hidalgo, México

b. Escuela de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Autor para correspondencia

Dr Raúl Contreras Omaña, Hepatólogo, Gastroenterólogo e Investigador clínico
Blvd Valle de San Javier 222.
Fraccionamiento Valle de San Javier C.P 42086 Pachuca de Soto, Hidalgo
Contacto al correo electrónico: hepatologo.raul.contreras@gmail.com

Fatty liver: main reason for consultation at the Research Center for Gastrointestinal and Liver Diseases Mexico

Abstract

Introduction.

Fatty liver disease has become the most common cause of liver injury; it is considered as the hepatic manifestation of metabolic syndrome, and its prevalence is rapidly increasing worldwide. Our objective was to determine if fatty liver disease was the main cause of consultation in our Research Center for Gastrointestinal and Liver Diseases, Hidalgo, Mexico, during the years 2015-2017.

Material and Methods.

Descriptive, transversal, observational and retrospective study. We revised and collected medical records from all the patients that attended for medical consultation at our Research Center during the study period. We obtained data related to findings compatible with fatty liver disease in any of its spectrum (NAFLD, NASH, cirrhosis), and we performed statistical analysis by using central tendency and dispersion measures.

Results.

From 1,936 revised medical files, we found data compatible with fatty liver in any of its varieties in 454 (23.4%), being 212 male (46.7%) and 242 female (53.3%), with an average age of 46.3 years; data compatible with NASH were found in 131 (6.7%), being female 63 (48.1%) and 68 were male (51.9%), with an average age of 47.9 years. 91 patients presented fatty liver-related cirrhosis (4.7%), being female 54 (59.3%) and male 37 (40.7%), with an average age of 62.2 years.

Discussion.

In our Research Center, fatty liver disease, in any of its varieties, covers the 23.4% from the total of causes of medical care, constituting the main cause of attention. It presents predominantly in women, and its NAFLD variety was found to be the most common.

Key Words: *cirrhosis, fatty liver disease, metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis.*

Introducción

El hígado graso se ha convertido en la enfermedad hepática más común en el mundo¹. Incluye un espectro complejo de enfermedades que van desde la esteatosis simple o Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) hasta la Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con fibrosis, que puede progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular; se le considera la manifestación hepática del síndrome metabólico y su prevalencia va en aumento². La prueba de escrutinio considerada de primera elección para la detección de EHGNA es el ultrasonido abdominal, por ser no invasiva, disponible y de bajo costo; sin embargo, existen estudios de imagen como la tomografía o la resonancia magnética que cada vez se perfeccionan más, y el estándar de oro sigue siendo la biopsia hepática²⁻⁵. La relevancia que dicha enfermedad está teniendo en la atención de consultas tanto de Gastroenterología como de Hepatología en nuestro país no ha sido totalmente establecida, además de que los estudios de prevalencia de EHGNA en México son muy heterogéneos.

En nuestro centro, durante los últimos años, hemos notado que el número de consultas por hígado graso han aumentado de manera considerable, por lo que decidimos realizar una revisión exhaustiva de todos los expedientes clínicos de los últimos años para evaluar de manera objetiva el impacto que esta enfermedad tiene en la población que atendemos con el objetivo de determinar si el hígado graso es el principal motivo

de consulta en el Centro de Investigación de Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología (CIEHG), de Pachuca, Hidalgo, México, en el periodo 2015-2017.

Material y métodos

Estudio descriptivo, transversal y observacional, en el cual se revisaron y recolectaron datos de todos los expedientes de pacientes que acudieron a consulta al CIEHG de Pachuca, Hidalgo, durante el periodo de diciembre 2015 a octubre 2017, con el fin de obtener datos relacionados con el diagnóstico de hígado graso en cualquiera de sus variedades (EHGNA, EHNA, cirrosis), realizando posterior análisis estadístico de los mismos para conocer factores epidemiológicos de dicha patología a través de medidas de tendencia central y dispersión.

El diagnóstico de hígado graso se realizó mediante rastreo por ultrasonido abdominal, tal como lo marcan la mayoría de los consensos actuales; la elevación o cambios en las pruebas de función hepática podían considerarse complementarias, pero su ausencia no fue criterio para descartar la enfermedad en presencia de un ultrasonido compatible y factores de riesgo conocidos. Un pequeño número de pacientes fueron diagnosticados mediante biopsia hepática, aunque no fue el principal método diagnóstico. En aquellos pacientes que acudieron a nuestro centro con sospecha o diagnóstico de hígado graso por otros métodos diagnósticos aún no

totalmente validados en la literatura (FibroMax, FibroTest o FibroScan), se solicitó confirmación por ultrasonido y laboratorios.

En el grupo de esteatohepatitis se incluyeron pacientes con infiltrado inflamatorio confirmado por biopsia hepática y aquellos con franca elevación de aminotransferasas secundaria al hígado graso, habiendo descartado otras causas de enfermedad hepática mediante panel viral, antecedente de consumo de alcohol, autoanticuerpos y estudios metabólicos. Los resultados se compararon con el total de consultas brindadas, el total de consultas por hepatopatía, y se clasificaron por edad y sexo. El estudio fue evaluado por el comité de ética de nuestro centro.

Resultados

De 1,936 expedientes evaluados, se encontró que 833 presentaron diagnóstico de hepatopatía de cualquier etiología, siendo 391 (46.8%) hombres y 442 (53.1%) mujeres, representando el 43.02% de la consulta de este centro.

De dicho grupo, 454 pacientes tuvieron diagnóstico de hígado graso en cualquiera de sus variedades, siendo 242 (53.3%) mujeres y 212 (46.7%) hombres, encontrándose una media de edad de 46.3 años. De estos, presentaron diagnóstico de esteatosis simple (EHGNA) 232 (51.1%), siendo hombres 107 (46.1%), y mujeres 125 (53.9%), con una media de edad de 45.7, mientras que con datos de EHNA se encontraron 131 (28.9%), de estos 63 (48.1%) mujeres y 68 (51.9%) hombres, con media de edad de 47.9. Finalmente se presentaron 91 (20%) pacientes con cirrosis hepática secundaria a hígado graso, de los cuales 54 (59.3%) eran mujeres y 37 (40.7%) hombres, teniendo como media de edad 62.2 años. (Figura 1). La severidad del daño hepático en nuestra serie aumentaba en forma directamente proporcional con la edad de los pacientes estudiados (Figura 2).

Discusión

La enfermedad por hígado graso, en los últimos años, es considerada como la pandemia hepática del siglo XXI. Se estima que afecta a uno de cada tres individuos en el mundo occidental. La mayoría de los casos no progresará a formas avanzadas de la enfermedad, pero hasta 20% a 30% desarrollarán esteatohepatitis no alcohólica, y la quinta parte

de estos últimos desarrollarán cirrosis y sus complicaciones asociadas^{1,3,5}. El impacto clínico de la enfermedad va más allá del hígado, ya que incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular –y mortalidad por esta causa–, duplica el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y eleva entre dos y cuatro veces el riesgo de diversas neoplasias malignas, independientemente de la severidad histológica del daño hepático⁶.

Debido a que el estándar de oro para el diagnóstico, que es la biopsia hepática, tiene riesgo de error de muestreo, es técnicamente difícil, existe subjetividad en la interpretación y un riesgo bajo pero real de complicaciones, el ultrasonido abdominal se considera el estudio de elección para el escrutinio de estos pacientes.^{1,2}

A pesar de que publicaciones recientes^{3,4,6,7,9,10,11,14} insisten en el impacto epidemiológico que está teniendo la enfermedad por hígado graso no alcohólico, la mayoría de los estudios que reportan prevalencia de la enfermedad son altamente heterogéneos, con criterios diagnósticos y de inclusión muy variables, y con pocos reportes publicados en extenso en la literatura. Aunado a esto, un estudio realizado por Leung y cols en el año 2009, demuestra que más del 80% de la población general nunca ha escuchado el término de “hígado graso” y por tanto desconocen su importancia³. Algo muy similar sucede entre los médicos de primer contacto: un estudio realizado por Kallman y cols. concluye que es más difícil que un médico de primer contacto considere al hígado graso como una enfermedad relevante, en comparación con los Gastroenterólogos o Hepatólogos^{4,5}. Esto, muy probablemente esté relacionado a la falta de reporte de la verdadera prevalencia de la EHGNA en diversos centros, y al poco acceso a dicha información por parte tanto de los médicos como de los pacientes.

Finalmente, en los últimos años, la estrategia diagnóstica del hígado graso ha evolucionado de ser considerada sólo un diagnóstico de exclusión poco frecuente hasta un diagnóstico directo basado en el reconocimiento de las alteraciones metabólicas a las que se asocia (obesidad, sobrepeso, diabetes, dislipidemias, trastornos endócrinos como hipotiroidismo).

A pesar de esto, la recomendación sigue siendo descartar otras patologías relacionadas como ingesta de alcohol o hepatitis B y C, que podrían acelerar el daño hepático.^{6,8} Un estudio recientemente publicado por Caballería y cols., resalta la importancia de reportar las cifras reales de hígado graso no alcohólico en diversas poblaciones, ya que la prevalencia de fibrosis entre la población adulta con esta patología oscila entre el 9% para grados leves (6.8 kPa) hasta 3.6% para grados severos de fibrosis (>9.0 kPa) aún en individuos asintomáticos.⁹

Entre los hallazgos relevantes de nuestro estudio, encontramos datos importantes que deben de comentarse: en principio, hasta 23% del total de las consultas médicas otorgadas en nuestro centro en un periodo de dos años tuvieron como motivo enfermedad por hígado graso no alcohólico o alguna de sus complicaciones. Es decir, casi la cuarta parte de cerca de 2,000 consultas fueron dedicadas a hígado graso, abarcando más del 40% del total de hepatopatías vistas en ese tiempo. Esto hace notar la importancia que dicha enfermedad está tomando en la práctica real de los gastroenterólogos y hepatólogos en

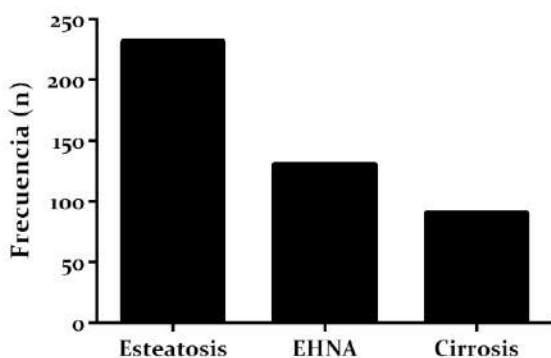


Figura 1. Número de Pacientes con Hígado Graso. Esteatosis simple (n=232), Esteatohepatitis No Alcohólica (n=131), Cirrosis (n=91)

México. Nuestras cifras se acercan de manera importante a las reportadas recientemente en Estados Unidos, donde la prevalencia promedio de EHGNA en diversos estudios es de alrededor del 21%; y las proyecciones esperadas para el 2030, de no frenar el incremento de casos de esta enfermedad, indican una probable prevalencia de hasta el 33.5% en población general norteamericana¹⁰.

Con nuestros resultados tan similares, tenemos motivos suficientes para esperar un comportamiento similar de la enfermedad en nuestro país para los próximos años. Otro hallazgo interesante de nuestro estudio fue que el mayor porcentaje de pacientes con EHGNA pertenecen al sexo femenino, convirtiéndose en nuestra muestra, en la principal causa de daño hepático en dicho sexo. Al respecto, existe poca información en la literatura, aunque la mayoría de los estudios sugiere que el sexo femenino tiene un factor protector para desarrollar EHGNA durante la juventud, sobre todo por su perfil hormonal; esta protección se pierde en mujeres con diabetes mellitus tipo 2, aunque consideramos falta realizar más publicaciones al respecto.^{11,12}

De igual modo, en la revisión de nuestros datos encontramos que la severidad del daño hepático aumenta de manera directamente proporcional con la edad de los pacientes: de un promedio de 45.7 años en los pacientes con EHGNA simple, a 47.9 años en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y 62.2 años en los pacientes que acudieron ya con cirrosis secundaria a hígado graso. Esto va de la mano con lo reportado en la literatura, ya que se considera que pasan entre 20 y 25 años desde el inicio de la EHGNA simple hasta el desarrollo de cirrosis^{13,14},

aunque nuestra muestra no es suficiente para realizar una comparación significativa. Sin embargo, es un dato relevante que amerita ser verificado por estudios subsecuentes.

Entre los puntos a mejorar en nuestro estudio, consideramos que sería interesante subdividir a los pacientes con EHGNA de acuerdo con sus comorbilidades y etiologías asociadas (obesos, sobrepeso, diabéticos, etc). Finalmente, pudimos también haber subclasificado a los pacientes con cirrosis secundaria a EHGNA en aquellos con enfermedad hepática avanzada compensada y aquellos descompensados, y estos últimos de acuerdo a diversas escalas pronósticas como Child Pugh y MELD (*Model for End stage Liver Disease*) que consideran variables tanto clínicas como de laboratorio. No obstante, esto último entra ya como parte de un protocolo distinto, y habría dispersado demasiado los resultados que finalmente queríamos analizar. Todo esto puede servir como base para futuros estudios realizados en otros centros de México, con el fin de complementar y respaldar nuestros hallazgos.

Conclusiones

En nuestro centro, el hígado graso en cualquiera de sus variedades representa el 23.4% de la consulta, constituyendo la causa número uno de atención, presentándose con mayor frecuencia en mujeres, y en su variedad de esteatosis simple. Se requieren más estudios para determinar si esta proporción es similar a la de otros hospitales y centros de investigación hepática y digestiva de nuestro país, y así determinar medidas de prevención para disminuir la incidencia de esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

- Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-Invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013;58:1007-1019.
- Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, et al. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease – availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 392-400.
- Leung CM, Lai LS, Wong WH, Chan KH, Luk YW, Lai JY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanding problem with low levels of awareness in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1786-1790.
- Kallman JB, Arsalla A, Park V, Dhungel S, Bhatia P, Haddad D, et al. Screening for hepatitis B, C and non-alcoholic fatty liver disease: a survey of community-based physicians. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1019-1024.
- Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratzliff V, Loria P, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013; 59: 859-871.
- Kotrońen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 27-38.
- Vanni E, Bugianesi E, Kotrońen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis* 2010; 42: 320-330.
- Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *J Hepatol* 2006;44: 1196-1207.
- Caballería LI, Pera G, Arteaga I, Rodríguez L, Aluma A, Morillas RM, et al. High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16: 1138-1145.
- Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the Epidemic of Nonalcoholic Fatty Liver Disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67: 123-133.
- Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group, Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 997-1006.
- Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol* 2017; 23(36): 6571-6592.
- Angulo P. Long-Term mortality in NAFLD. Is Liver Histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010; 51(2): 373-375.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Eslam M, George J, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15: 11-20.

Enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico ¿Dónde estamos y a dónde vamos?

Velarde-Ruiz Velasco José A., Mercado-Jáuregui Lydia A., Bocaletti-García Marcos M.,
Pinzón-Flores Óscar E., Barrientos-Ávalos José R.

Autor para correspondencia

José Antonio Velarde Ruiz Velasco. Servicio de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44280 Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: gastrohcgfaa@gmail.com

Palabras clave: Esteatohepatitis, esteatosis hepática, hígado graso, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.

Keywords: Fatty liver, hepatic steatosis, insulin resistance, metabolic syndrome, steatohepatitis.



Enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico ¿Dónde estamos y hacia dónde vamos?

Velarde-Ruiz Velasco JA^a, Mercado-Jáuregui LA^a, Bocaletti-García MM^a, Pinzón-Flores OE^b, Barrientos-Ávalos JR^b

Resumen

Actualmente las enfermedades del hígado van en aumento y gran parte de estas son las asociadas a comorbilidades como el síndrome metabólico o a alguno de sus componentes. La enfermedad por hígado graso no alcohólico tiene un amplio espectro desde esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y en algunos casos el cáncer hepatocelular. Se prevé que en los próximos años una de las principales causas de cirrosis y de necesidad de trasplante de hígado será la enfermedad por hígado graso no alcohólico. En México la prevalencia reportada es variable. Es importante reconocer los factores de riesgo asociados a esta enfermedad como lo es la diabetes, obesidad, susceptibilidad genética y asociaciones emergentes (síndrome de ovario poliquístico, el hipotiroidismo, la apnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo e hipogonadismo). La química hepática puede ser considerada una prueba inicial para investigar la enfermedad y el ultrasonido una prueba complementaria accesible. Existen métodos de evaluación no invasivos de fibrosis en estos pacientes. El impacto real de la enfermedad por hígado graso no alcohólico es la mortalidad cardiovascular asociada. Las bases del tratamiento son la dieta y el ejercicio. Los fármacos con mayor evidencia siguen siendo pioglitazona y vitamina E para ciertos escenarios clínicos. Existen nuevas terapias farmacológicas y quirúrgicas emergentes que requieren más valoración.

Palabras clave: *Esteatohepatitis, esteatosis hepática, hígado graso, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.*

Non-alcoholic fatty liver disease Where we are and where are we going?

Abstract

Nowadays liver diseases are constantly increasing, being the metabolic syndrome, or some of its components, directly related. Nonalcoholic fatty liver disease has a broad spectrum that goes from simple steatosis to steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis and in some cases hepatocellular carcinoma. It is predicted that nonalcoholic fatty liver disease will become in a few years one of the main causes of cirrhosis and a leading cause of liver transplant. In Mexico, the reported prevalence is highly variable. It is important to acknowledge the risk factors associated with this disease, such as diabetes, obesity, genetic susceptibility and other emergent associations (polycystic ovarian syndrome, hypothyroidism, sleep obstructive apnea, hypopituitarism, and hypogonadism). Liver function tests can be considered for initial assessment of the disease; ultrasound can be a feasible complementary test. There are noninvasive methods for the evaluation of fibrosis in these patients. The biggest impact of nonalcoholic fatty liver disease lies on the high cardiovascular associated mortality. The foundations of treatment are diet and exercise. The drugs with more evidence are still pioglitazone and vitamin E for certain clinical scenarios. There are emergent pharmacological and surgical therapies that require more evaluation studies in order to be used.

Key words: *Fatty liver, hepatic steatosis, insulin resistance, metabolic syndrome, steatohepatitis.*

a. Servicio de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

b. Servicio de Endocrinología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

Autor para correspondencia

José Antonio Velarde Ruiz Velasco. Servicio de Gastroenterología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44280 Guadalajara, Jalisco, MX. Contacto al correo electrónico: gastrohcgfaa@gmail.com

Introducción

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) representa actualmente una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial y, siendo mejor conocida actualmente la historia natural de la enfermedad muy probablemente emergerá en los próximos años como la principal causa de enfermedad hepática terminal. La prevalencia global estimada es del 25%.¹ La EHGNA representa un espectro de enfermedad que abarca desde hígado graso no alcohólico, hasta esteatohepatitis no alcohólica y, en último término, cirrosis, la cual se ha asociado al desarrollo de carcinoma hepatocelular.² A diferencia de la esteatosis aislada, la esteatohepatitis no alcohólica está estrechamente asociada con fibrosis hepática, de acuerdo a series de biopsias hepáticas. Hoy en día, se considera que la EHGNA es la manifestación hepática del síndrome metabólico (SMet).³

Definiciones

Para definir EHGNA, es necesaria la evidencia histológica o por imagen de 5% de esteatosis hepática con o sin inflamación, degeneración balonoide del hepatocito y/o fibrosis, excluyendo causas secundarias de acumulación grasa como consumo excesivo de alcohol (14 bebidas alcohólicas estándar por semana en mujeres y 21 en hombres, considerando 14 g de alcohol por bebida según la *American Association for Study Liver Diseases*),⁴ medicamentos esteatogénicos, y trastornos hereditarios (errores innatos del metabolismo).

El espectro clínico de la EHGNA comienza con hígado graso no alcohólico, definido como presencia de esteatosis hepática sin degeneración balonoide o fibrosis. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) que se caracteriza por la presencia de inflamación lobular y degeneración balonoide, con o sin fibrosis. Por otro lado, un subgrupo de pacientes con EHGNA desarrolla fibrosis progresiva, con riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC).¹ De esta forma se le llama cirrosis por EHNA a la presencia de cirrosis con evidencia histológica de esteatosis o inflamación.⁵

Epidemiología

La incidencia de cirrosis y EHNA están en aumento y actualmente es la segunda causa de trasplante hepático en Estados Unidos (170% de incremento entre 2004 y 2013).⁶ La EHGNA es la enfermedad hepática más común en los países industrializados de Occidente, con una prevalencia mundial reportada del 6-35% (media 20%).⁷ La prevalencia más alta de EHGNA está reportada en Medio Oriente de 31.79% y América del Sur de 30.45%; y la más baja se reporta en África 13.48%. En México, existen pocos estudios que evalúen la prevalencia de EHGNA, por lo que no se conoce con exactitud, en el año 2006 Lizardi y cols. encontraron una prevalencia de 14.3% de EHGNA en población asintomática mexicana, de los cuales 84.12% eran hombres y 46.79% tenían sobrepeso.⁸ Más tarde en el año 2012, otro grupo de investigadores encontró que la prevalencia de hígado graso en población mexicana con síndrome metabólico fue de 82.9%, siendo mayor también en hombres (89.9%).⁹ Otro reporte

mexicano reciente reportó una prevalencia de esteatosis hepática del 49.19%.¹⁰ Las comorbilidades metabólicas asociadas con el diagnóstico de EHGNA incluyen obesidad (51.34%), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (22.51%), hiperlipidemia (69.16%), hipertensión arterial (39.34%) y SMet (42.54%). Se ha reportado que más del 76% de los pacientes con DM2 tienen EHGNA, y más del 90% de los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.¹¹

Un tercio de los pacientes con EHGNA puede progresar a EHNA. La prevalencia estimada de EHNA oscila entre 3-5%,⁴ de los cuales el 20% desarrollará fibrosis hepática con riesgo de complicaciones extrahepáticas, cirrosis y falla hepática.¹²

Factores de riesgo

Con el paso del tiempo, se ha demostrado que la combinación de factores genéticos, demográficos, clínicos y ambientales juegan un papel importante determinando la probabilidad para el desarrollo de EHGNA. Existen condiciones que ya tienen una asociación bien establecida con EHGNA como son: obesidad, DMT2, dislipidemia y SMet. Actualmente se considera la EHGNA como el componente hepático del síndrome metabólico, debido a que la resistencia a la insulina (RI) parece ser un mecanismo fisiopatológico cardinal. Además, se han identificado condiciones con asociación emergente como son el síndrome de ovario poliquístico, el hipotiroidismo, la apnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo e hipogonadismo (Tabla 1).⁴

Existen diferencias de género en la EHGNA, encontrándose una prevalencia mayor en hombres.¹³ Las mujeres en edad reproductiva tienen un riesgo menor para el desarrollo de EHGNA, sin embargo, después de la menopausia se pierde el efecto protector y la prevalencia es similar a la de los hombres.¹⁴ La mayoría de los estudios de EHGNA son realizados en personas de entre 30-70 años, con una tendencia de prevalencia aumentada entre los 50-60 años en hombres.¹⁵ En mujeres, la prevalencia incrementa con la edad posterior a la menopausia; de 12.5% entre los 30-40 años, a 25.4% después de los 60 años.¹⁶

La etnicidad es otro factor importante que afecta la prevalencia de EHGNA, con una mayor prevalencia entre hispanos, seguido de caucásicos, y menor en afroamericanos.¹³

La población con obesidad muestra una prevalencia de EHGNA que oscila entre 30 a 37%,¹⁷ encontrando a la obesidad abdominal con aumento de la circunferencia de

Tabla 1. Factores de riesgo y condiciones asociadas a EHGNA.

Población de riesgo	* Síndrome metabólico * Genéticos (PNPLA3, TM6SF2) * Edad y género * Obesidad	* Etnicidad (hispano) * Dieta (fructosa) * Diabetes * Deprivación del sueño
Condiciones emergentes	* Hipotiroidismo * Hipopituitarismo * Síndrome de ovario poliquístico	* Apnea obstructiva del sueño * Hipogonadismo

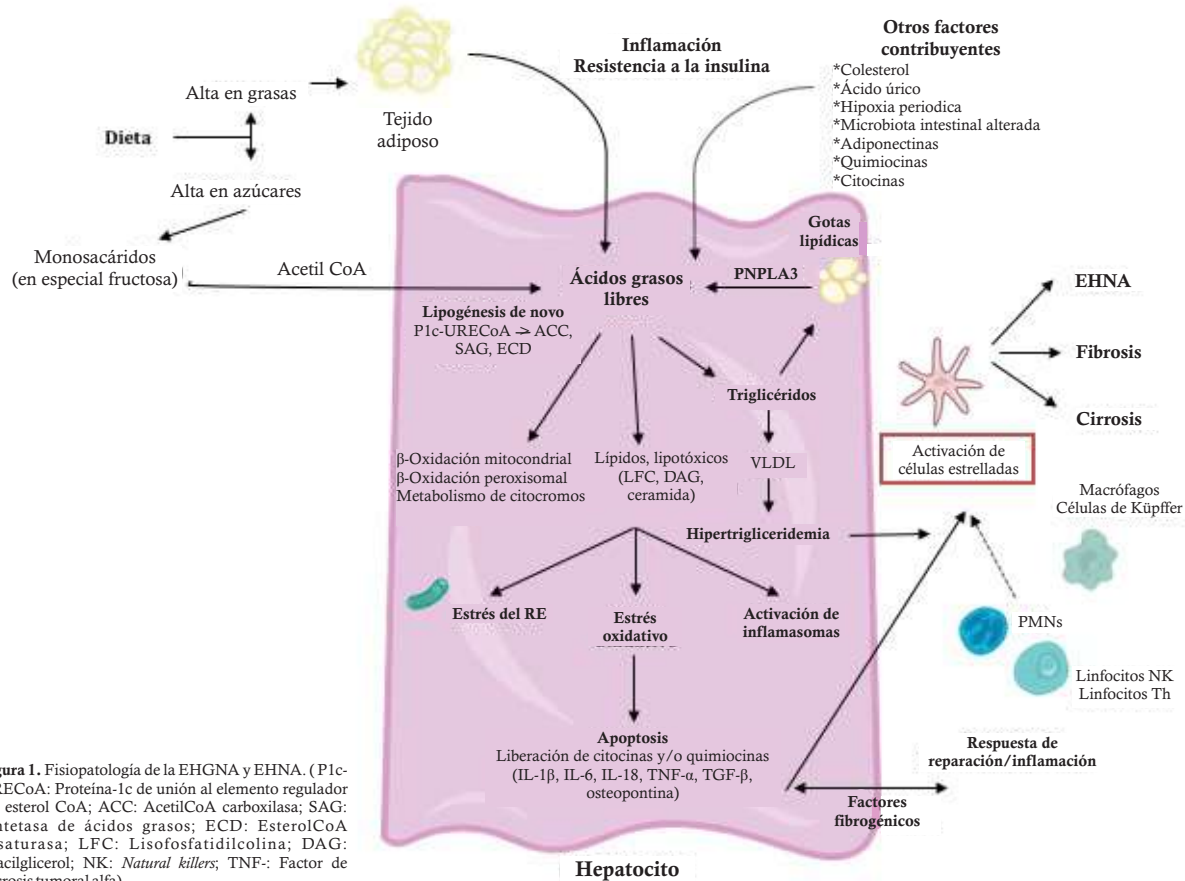


Figura 1. Fisiopatología de la EHGA y EHNA. (P1-URECoA: Proteína-1c de unión al elemento regulador del colesterol CoA; ACC: AcetilCoA carboxilasa; SAG: Sintetasa de ácidos grasos; ECD: EsterolCoA desaturasa; LFC: Lisofosfatidilcolina; DAG: Diacilglicerol; NK: *Natural killers*; TNF-: Factor de necrosis tumoral alfa).

cintura fuertemente relacionado con EHGNA.¹⁸

Recientemente, la dieta rica en fructosa, sacarosa o jarabe de maíz alto en fructosa han mostrado una particular tendencia para el desarrollo de esteatosis hepática e inflamación tanto en modelos experimentales con animales como en estudios clínicos con humanos.^{19,20,21}

La DMT2 y la RI promueven la lipólisis del tejido adiposo llevando a la liberación de ácidos grasos libres y su depósito en el hígado llevando a esteatosis.²² La DMT2 es un factor de riesgo importante que causa esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) progresiva, fibrosis, cirrosis y es un factor independiente para mortalidad sumado a la mortalidad relacionada al hígado.²³ La pobre calidad del sueño y privación del sueño ha sido asociada a obesidad, la cual juega un papel importante en la patogénesis de EHGNA. En estudios de cohorte poblacionales, la privación del sueño ha sido independientemente asociada a EHGNA, con un razón de momios (OR) de 1.28 (1.13-1.44) en hombres y 1.71 (1.38-2.13) en mujeres.^{24,25} La privación del sueño puede afectar el eje pituitario adrenal, afectando el metabolismo del cortisol llevando a la acumulación de grasa hepática.²⁶

Historia natural de la enfermedad

En 1980, Ludwig, et al publicaron el primer artículo para identificar la EHNA. Este estudio describió a 20 pacientes con hígados infiltrados por grasa, de los cuales ninguno era gran consumidor de alcohol, la mayoría de los pacientes eran

moderadamente obesos y tenían enfermedades asociadas a la obesidad.^{27,28} La progresión de la esteatosis a esteatohepatitis y fibrosis generalmente es lenta. En estudios donde se ha evaluado la progresión basada en resultados de biopsia pareadas, se observó que un tercio de los pacientes con EHGNA tienen fibrosis progresiva y el 20% tendrá algún tipo de regresión en un periodo entre 2.2 y 13.8 años.²⁹ Por otro lado, una revisión sistemática determinó un promedio de 7.7 años para el desarrollo de fibrosis.³⁰ Una vez establecida la cirrosis, el riesgo de desarrollar hipertensión portal oscila entre 17 y 52%, a 1 y 10 años, respectivamente.^{31,32}

Fisiopatología

La patogénesis de EHNA es un proceso de dos pasos en el cual el primer “golpe” se considera como una acumulación excesiva de triglicéridos a nivel hepático que lleva a EHGNA. El segundo “golpe” involucra la actividad de citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y/o estrés en el retículo endoplásmico (RE), los cuales producen daño al hepatocito que resulta en EHNA.³³ Dentro de las citocinas, el factor de necrosis tumoral (TNF α) juega un papel importante en la progresión de la EHNA. Esta adipocitocina es capaz de activar mecanismos de señalización que llevan a apoptosis de los hepatocitos y activación de las células estelares,^{34,35} mientras que la IL-6 se ha asociado al desarrollo de RI y DMT2, y sus niveles séricos se encuentran elevados en estos pacientes.³³ El estrés oxidativo conlleva a la

producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y peroxidación lipídica que producen lesión celular hepática, inflamación, fibrosis hasta desarrollo de progresión de la esteatohepatitis.³³

Diagnóstico

Abordaje inicial

Los pacientes con química hepática anormal deben ser considerados para iniciar investigación. La evaluación inicial de un paciente en el cual se sospeche EHGNA comienza excluyendo el consumo significativo de alcohol y las etiologías que compitan con esteatosis o de enfermedad hepática crónica como hemocromatosis, enfermedad hepática autoinmune, hepatitis viral crónica y enfermedad de Wilson.³⁶ En la evaluación inicial se debe considerar las comorbilidades comúnmente asociadas (Ver algoritmo de diagnóstico).

Biopsia hepática

La biopsia hepática sigue siendo el método más confiable para identificar la presencia de esteatohepatitis y fibrosis en los pacientes con EHGNA, pero su costo, errores de muestra y la morbi-mortalidad asociada al procedimiento limitan su uso. Las guías actuales la recomiendan solo en pacientes en los cuales exista duda diagnóstica o en quienes tienen alta probabilidad de enfermedad avanzada en base a las modalidades no invasivas.^{4,36}

Evaluación no invasiva de esteatosis

Marcadores serológicos

La presencia de síndrome metabólico es un predictor fuerte de la presencia de esteatohepatitis en EHGNA.³⁷ La citoqueratina-18 (CK18), un marcador de apoptosis de hepatocitos, es el único biomarcador para esteatohepatitis que se ha validado externamente en nueve estudios independientes. Se ha reportado un AUROC (área bajo la curva) de 0.82 para predecir esteatohepatitis, con 78% de sensibilidad y 86% de especificidad para excluir esteatohepatitis.³⁸ En otro estudio donde se incluyeron niveles de CK18 y niveles del receptor Fas, se reportó un AUROC de 0.79 para EHNA.³⁹ Sin embargo, estas pruebas no están disponibles para entornos de atención clínica.

El estado inflamatorio crónico es bien reconocido que existe en la obesidad y EHGNA puede contribuir a la progresión de la enfermedad a EHNA. Los niveles de citocinas proinflamatorias, como el TNF- α y la IL-6, han demostrado ser más altos en pacientes con EHNA.³⁹

Existen modelos predictivos que combinan las variables clínicas evaluadas de forma rutinaria con pruebas de laboratorio y biomarcadores para predecir con precisión la presencia de EHNA. Existen varios paneles de biomarcadores para detectar EHNA. Se ha reportado un AUROC de 0.79 para el panel denominado NASHtest y de 0.86 para índice predictivo de EHNA.³⁸

Estudios de imagen

Ultrasonido: La ecografía se usa comúnmente para detectar la esteatosis y puede detectarla en pacientes explorados por

Tabla 2. Biomarcadores para fibrosis hepática

Marcadores indirectos	
Química hepática	ALT, AST, GGT, bilirrubina, albúmina
Variables hematológicas	Plaquetas, TP
Otros	Glucosa, insulina, apolipoproteína, colesterol, haptoglobina
Marcadores directos	
Colágena, moléculas y enzimas de MEC	N-terminal procolágena, ácido hialurónico, colágena tipo IV, laminina, fibronectina, YKL-40, TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9
Citocinas	TGF- β , TNF- α , angiotensina-II
Marcadores de proteomina	Proteína de unión a galactina-3 (G3BP), proteína 4 asociada a microfibrillas (MFAP4), tropomiosina
Marcadores genéticos	SNP de AZIN1, TLR4, TRPM5, AQP2, STXBP5L

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; GGT: γ -glutamyltranspeptidasa; TP: Tiempo de protrombina; MEC: Matriz extracelular; TIMP-1: Inhibidor tisular de la metaloproteínasa 1; AQP2: Acuaporina 2; AZIN1: Inhibidor de antizima ornitina descarboxilasa; STXBP5L: Proteína similar 5 de unión a la sintaxina; TLR4: Receptor tipo Toll 4; TRPM5: Canales iónicos receptores de potencial transitorio M5.

otras indicaciones. Sus limitaciones incluyen sensibilidad y especificidad subóptimas para la detección de esteatosis leve, dependiente del operador. Por lo tanto, no es ideal para detectar las etapas tempranas de la enfermedad o para seguimiento de los pacientes que llevan el diagnóstico de EHGNA.⁴⁰

Tomografía Computarizada: Tiene alta sensibilidad y especificidad para esteatosis moderada a severa. Sus limitaciones incluyen sensibilidad/especificidad subóptima en esteatosis leve, además de tener el riesgo de radiación.⁴⁰

Resonancia Magnética: Tiene alta sensibilidad y especificidad para detectar esteatosis hepática incluso en grado leve. Puede ser superior a la muestra de biopsia en términos de estimación de la grasa hepática total. Se puede utilizar para seguimiento de tratamiento. Sus limitaciones incluyen su alto costo y su disponibilidad limitada.⁴⁰

Evaluación no invasiva de fibrosis

Marcadores serológicos

Existen 2 tipos de biomarcadores para detección de fibrosis: los directos, que reflejan el depósito o la eliminación de la matriz extracelular en el hígado; y los indirectos, que son moléculas liberadas a la sangre como producto de procesos alterados por deterioro de la función hepática (Tabla 2).⁴¹

Los marcadores directos e indirectos se pueden usar solos o combinados para producir puntuaciones compuestas (Tabla 3).^{41,42}

Estudios de imagen

Elastografía transitoria (TE): Se ha utilizado para detectar fibrosis avanzada, se aplica una fuerza externa al hígado que distorsiona el parénquima hepático y produce ondas de corte, que viajan a través del hígado perpendicular a la dirección de la fuerza. La velocidad de estas ondas de corte, está asociado con el grado de fibrosis. Es útil en pacientes con fibrosis avanzada asociada a hepatitis B y C. Sin embargo, estudios recientes han demostrado una alta sensibilidad y especificidad para identificar fibrosis en EHGNA.⁴⁰

Elastografía por impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI):

Tabla 3. Índices serológicos de multicomponentes.

Estudio	Prueba serológica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
APRI	AST/plaquetas	89	75
PGA	Protrombina, GGT, apolipoproteína A1	91	81
PGAA	TP, GGT, apolipoproteína A1, α -macroglobulina	66	72
Forns	Edad, plaquetas, GGT, colesterol	94	51
FibroTest	Edad, género, GGT, bilirrubinas, α -macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina	75	85
HepaSCORE	Edad, género, bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, γ 2-macroglobulina	71	84
FIB-4	Plaquetas, ALT, AST, edad	70	74
FibroIndex	Plaquetas, AST, GGT	78	74
FibroMeter	Plaquetas, AST, edad, γ 2-macroglobulina, TP, ácido hialurónico, urea	81	84
NFS	Edad, IMC, hiperglucemia, conteo plaquetario, albúmina y la razón AST/ALT	90	60
Panel ELF	Ácido hialurónico, TIMP-1 y PIINP	80	90

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; GGT: γ -glutamiltanspeptidasa; TP: Tiempos de protrombina; TIMP-1: Inhibidor tisular de la metaloproteína 1; PIINP: Péptido de procógeno amino-terminal tipo III. NFS: Puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica. ELF: Fibrosis hepática mejorada.

Esta técnica utiliza pulsos acústicos rápidos emitidos por la sonda de ultrasonido para generar ondas de corte en una pequeña región de interés que el operador coloca dentro de las imágenes del hígado que se obtienen en tiempo real. La velocidad de las ondas de corte generadas está directamente relacionada con la rigidez del tejido hepático. Es ampliamente accesible, barato, tiene buena sensibilidad para la detección de fibrosis avanzada, tiene menos probabilidad de fracaso en pacientes obesos comparado con TE.⁴⁰

Elastografía por resonancia magnética (MRE): Tiene alta sensibilidad y precisión para detección de fibrosis en comparación con ARFI y TE. Sus limitaciones incluyen un alto costo, disponibilidad limitada.⁴⁰

Complicaciones extrahepáticas de EHGNA

Como ya se ha mencionado, durante mucho tiempo se ha considerado a la EHGNA, como la manifestación hepática del SMet y algunas enfermedades como la DMT2.⁴³ En los últimos años se ha demostrado una relación significativa entre el EHGNA y la enfermedad cardiovascular, que van desde aterosclerosis subclínica hasta enfermedad coronaria.⁴⁴ Los pacientes con EHGNA presentan un incremento en las complicaciones cardiovasculares y metabólicas (micro y macrovasculares) y otras enfermedades asociadas.

EHGNA y diabetes mellitus tipo 2

Existe una relación bidireccional entre la EHGNA y DMT2. En sujetos con EHGNA, el hígado es resistente a la insulina, lo que lleva a la sobreproducción de glucosa y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La glucosa, a su vez, estimula la secreción de insulina, lo que induce hiperinsulinemia.⁴⁵ La presencia de glucosa alterada en ayuno (GAA) es un factor de riesgo importante para el desarrollo de DMT2 y en pacientes con EHGNA se ha demostrado mayor riesgo de desarrollo de GAA, con un cociente de riesgo ajustado (aHR) 1.823 (IC 95% 1.316-2.534, $p < 0.001$) para hombres y de 2.016, (IC 95% 1.117-3.6, $p = 0.02$) en mujeres.⁴⁶

En el estudio de Ekstedt y cols. en pacientes con EHGNA con seguimiento durante 13.7 años, se demostró que el 20% de estos desarrolló GAA y el 78% desarrolló DMT2.⁴⁷ Por lo anterior se debe considerar que la EHGNA es un estado que condiciona a la aparición de RI y desarrollo de GAA y DMT2.

EHGNA y enfermedad cardiovascular

Los pacientes con EHGNA tienen numerosos factores de riesgo establecidos para la ECV (enfermedad cardiovascular) que incluyen RI, hipertensión, dislipidemia aterogénica y obesidad, además que estos pacientes desarrollan DMT2 y enfermedad renal crónica (ERC), dos condiciones que aumentan más el riesgo de desarrollo de ECV.^{43,48}

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (Hs-CRP) está elevada en pacientes con EHGNA, incluso en edades jóvenes. La elevación de Hs-CRP desempeña un papel principal en la fisiopatología de la aterosclerosis.⁴⁹ Este estado inflamatorio de los pacientes con EHGNA condiciona mayor riesgo de desarrollo de aterosclerosis y disfunción endotelial, lo que está asociado a un incremento de ECV. En un estudio en el que participaron 2804 pacientes, en el cual se evaluó el riesgo de ECV en pacientes con EHGNA según la puntuación de Framingham, se observó que los individuos con EHGNA tenían un mayor riesgo de ECV de 10 años que los individuos sanos,⁵⁰ siendo mayor el riesgo en pacientes del sexo masculino.⁵¹ Además, existe evidencia clínica que los pacientes con EHGNA tiene mayor riesgo de desarrollar hipertensión. La RI está relacionada a la activación del sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) produciendo mayor retención de sodio lo que contribuye a la aparición de hipertensión.⁵² Por otro lado, la EHGNA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de fibrilación auricular FA.⁵³

EHGNA y enfermedad renal crónica

Se ha demostrado en estudios epidemiológicos y experimentales que la presencia de EHGNA está asociada a desarrollo y progresión de ERC independientemente de los factores de riesgo tradicionales, así como la ERC se ha visto

que puede favorecer la progresión de EHGNA. En un metaanálisis se demostró que la presencia de EHGNA está asociada a un incremento de ERC (OR: 2.12).⁵⁴ En un estudio donde participaron 1174 pacientes se observó que los pacientes con EHGNA tiene un OR: 1.44 (IC 95% 1.03–2.01) de desarrollar insuficiencia renal moderada comparada con pacientes que no presentaron EHGNA con un OR: 1.56 (IC 95%, 1.05–2.34).⁵⁵

EHGNA y apnea obstructiva del sueño

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS) es caracterizado por un estado de hipoxia crónica intermitente. La hipoxia crónica induce estrés oxidativo promoviendo RI, inflamación y disfunción endotelial con aumento de morbimortalidad por ECV. Además, la hipoxia crónica en estos pacientes se ha asociado a incremento de la fibrosis en pacientes con EHGNA.⁵⁶ La presencia de elevación de transaminasas hepáticas en pacientes con AOS severa está asociada a un incremento en la esteatosis hepática.⁵⁷

EHGNA y osteoporosis

Existen potenciales implicaciones clínicas para el desarrollo de fracturas en pacientes con EHGNA. En un estudio de prevalencia de fracturas osteoporóticas en población China se observó que estas eran más frecuentes en los pacientes de sexo masculino con EHGNA.⁵⁸ En otro

estudio donde se incluyeron 2695 (35.5% del sexo masculino) participantes mayores de 55 años se observó un OR: 1.86 (IC 95% :1.06-3.27; $p=0.030$) de fractura osteoporótica en pacientes masculinos chinos con EHGNA.⁵⁹ Sin embargo, en los datos obtenidos de la NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*) en EEUU, demostraron que la presencia de EHGNA no se asociaba de forma significativa a la alteración de la densidad mineral ósea.⁶⁰

EHGNA y cáncer

Se ha demostrado en estudios epidemiológicos la asociación entre cáncer colorrectal y el SMet. En un metaanálisis que incluyó un total de 6,263 sujetos en 5 estudios (4 cohortes transversales, 1 cohorte retrospectiva), la EHGNA se asoció significativamente con el adenoma colorrectal (OR: 1.74, IC 95%, 1.53-1.97).⁶¹ Por otro lado, la presencia de IMC elevado es el principal factor de riesgo del desarrollo de EHGNA, lo cual figura entre los factores de riesgo comprobados de adenocarcinoma esofágico.⁶²

Mortalidad en EHGNA

La mortalidad global a largo plazo en pacientes occidentales con todo el espectro de la EHGNA es 34% a 69% más alta que en la población general de la misma edad y sexo con seguimiento a 15 años y es en su mayoría debido a eventos cardiovasculares.^{63,64,65} Las tres principales causas de muerte

Tabla 4. Terapia farmacológica en y EHGNA con mecanismo de acción y blanco terapéutico.

Tratamientos establecidos		
Fármaco	Diana terapéutica	Mecanismo de acción
Pioglitazona	Ligando de transcripción nuclear del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR-γ)	Activa el PPAR-γ produciendo un aumento de sensibilidad a insulina de células hepáticas, tejido adiposo y músculo esquelético promoviendo el depósito de ácidos grasos libres; además incrementa la secreción de adiponectina por el tejido adiposo, favoreciendo la beta-oxidación de ácidos grasos libres hepáticos. Reduce la producción de glucosa hepática y aumenta la utilización de glucosa periférica en casos de RI
Vitamina E (RRR-a tocoferol)	Antioxidante	La vitamina E secuestra los radicales libres reduciéndolos a metabolitos menos activos. Forma parte de un conjunto de factores del sistema de defensa antioxidante celular, sistema que incluye enzimas como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la catalasa y otros factores no enzimáticos como el ácido úrico o el glutatión
Liraglutida	Análogo del péptido-1 similar a glucagon (GLP-1)	Análogo del GLP-1 que se une al receptor GLP-1, activándolo y potenciando la secreción de insulina dependiente de la glucosa en las células β-pancreáticas
Tratamientos emergentes		
Ácido obeticólico	Agonista del receptor farnesoides X (RXR)	Estimula el RXR en hígado con la consecuente secreción de factor de crecimiento de fibroblastos-19 (FGF-19) al sistema porta, que lo lleva hasta el hígado, en donde disminuye la producción de ácidos biliares, estimula la β-oxidación, disminuye la lipogénesis y la gluconeogénesis
Elfabrinor	Agonista PPAR	Agonista PPAR dual (delta y alfa) que estimula la β-oxidación muscular y hepática además de que a nivel hepático disminuye la gluconeogénesis y la producción de triglicéridos, tiene efecto antiinflamatorio, promoviendo un perfil metabólico favorable
Estatinas	Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa)	Disminuyen la síntesis y el contenido intracelular de colesterol, logran una disminución significativa del colesterol LDL, aumento discreto del colesterol HDL y en el caso de algunas estatinas, descenso de los triglicéridos, puede ser utilizada en estadios finales de fibrosis (cirrosis compensada), debe de ser suspendida en cirrosis descompensada

en pacientes con EHNA son por enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedad hepática.⁶³ Se ha demostrado que la DM2 aumenta el riesgo de mortalidad relacionada a causas hepáticas y la mortalidad general en pacientes con EHGNA.^{66,67,68} Los estadios 3 y 4 de fibrosis que corresponden a fibrosis en puente y cirrosis respectivamente son los principales indicadores de mortalidad en la EHGNA.^{64,69}

Tratamiento

Manejo integral del paciente con EHGNA

El manejo de los pacientes con EHGNA consiste en tratar la enfermedad hepática, principalmente en pacientes que cursan con EHNA, así como también las comorbilidades metabólicas asociadas tales como la obesidad, hiperlipidemias, RI y DMT2. Las intervenciones en el estilo de vida deben recomendarse en todos los pacientes con EHGNA y EHNA. La pérdida de peso generalmente reduce la esteatosis hepática, logrado ya sea por una dieta hipocalórica sola o en combinación con un aumento de la actividad física. Una combinación de una dieta hipocalórica (reducción diaria de 500-1,000 kcal) y ejercicio de intensidad moderada es probable que proporcione la mejor probabilidad de mantener la pérdida de peso con el tiempo. La pérdida de peso de al menos 3% -5% del peso corporal parece necesaria para mejorar la esteatosis, pero se necesita una mayor pérdida de peso (7% -10%) para mejorar la mayoría de las características histopatológicas de la esteatohepatitis, incluida la fibrosis.⁴ Estas modificaciones en el estilo de vida mejoran los niveles de transaminasas y la esteatosis, sin embargo, cuando se pierde 10% ó más del peso corporal, el 90% de los pacientes logran resolución completa de la esteatohepatitis.^{37,12}

Tratamiento farmacológico en EHGNA: ¿Dónde estamos actualmente?

En cuanto a las terapias farmacológicas aprobadas sólo dos se recomiendan en pacientes con EHNA: pioglitazona y la vitamina E. Tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, el tratamiento con pioglitazona (30-45 mg al día) mejora EHNA comparado con placebo, sin embargo, se asocia a un aumento de peso significativo. En el estudio PIVENS (pioglitazona o vitamina E vs. placebo en pacientes no diabéticos con NASH), los pacientes tratados con vitamina E 800 IU por 96 semanas tuvieron disminución de la

esteatosis y la inflamación.^{37,70}

Dentro de los agentes terapéuticos en investigación se encuentran los agonistas del receptor farnesioide X (regula la homeostasis de la glucosa y los lípidos). El ácido obeticólico es la primera droga dentro de este grupo que se ha investigado para NASH. Un estudio aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego en pacientes no diabéticos con NASH demostró mejoría histológica en el 45% de los pacientes tratados con ácido obeticólico versus 21% en el grupo control, además de mejoría en la fibrosis.⁷¹

El elafibranor, un agente agonista de los receptores de proliferación activados de peroxisomas α y (PPAR) ha sido estudiado en NASH. Comparado con placebo mejora los niveles de enzimas hepáticas y de lípidos, pero no resolvió la esteatohepatitis y aumentó los niveles de creatinina sérica.⁷²

En la tabla 4 se resume la terapia farmacológica aceptada y propuesta en estudios para el tratamiento de la EHNA, describiendo su respectivo mecanismo de acción y blanco terapéutico.

Conclusiones

La EHGNA es una enfermedad que va en aumento y que representará un problema de salud pública importante en los próximos años. Sabemos que en un futuro cercano la cirrosis secundaria a esta entidad será la principal causa de trasplante hepático en el mundo. En México debido a que hay una prevalencia elevada de SMet y sus asociaciones como obesidad, RI y DMT2; la prevalencia del hígado graso no alcohólico también va en ascenso. Hoy sabemos que las principales causas de muerte asociadas a la EHGNA son la enfermedad cardiovascular, el cáncer y la enfermedad hepática, siendo además importante reconocer las diferentes manifestaciones extrahepáticas de EHGNA las cuales generan morbilidad importante. Es importante reconocer los pacientes de riesgo para EHGNA para realizar un diagnóstico oportuno. Sabemos que hay métodos no invasivos que tienen un rendimiento diagnóstico similar a la biopsia hepática. Finalmente, el tratamiento actual está enfocado principalmente a contrarrestar la RI (mecanismo fisiopatológico más importante) siendo lo más efectivo hasta ahora la dieta y el ejercicio. Respecto a los fármacos, aun no hay un tratamiento farmacológico único y se deben seleccionar los pacientes.

Referencias bibliográficas

- Lindenmeyer C, McCullough A. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease- An Evolving View. *Clin Liver Dis* 2018;22:11-21.
- Oforu A, Ramai D, Reddy M. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. *Ann Gastroenterol* 2018; 31 (3):1-8.
- Diehl, A. M., Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017;377:2063-72.
- Chalasani N, Younossi Z, 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.
- Perumpail B, Khan M.A, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterology* 2017; 23(47): 8263-8276.
- Do A., Lim JK. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A primer. *Clinical Liver Disease* 2016;7:106-108.
- Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2017;37:81-84).
- Lizardi-Cervera J., Becerra I., et al. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. 2006;71:453-9.
- Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, et al. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir* 2012.
- Briseño P., Chavez R., Lopez M. Prevalencia y relación de esteatosis hepática con perfil lipídico y hepático en pacientes de chequeo médico. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018; 506: 1-6.
- Younossi Z., Koenig A., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
- Vilar-Gomez E., Calzadilla-Bertot L., 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.
- Williams CD., Stengel J., Asike MI., 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: 124-131.
- Yang JD., Abdelmalek MF, Pang H., et al. Gender and menopause impact severity of brosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 59: 1406-1414.
- Choi SX., Kim D., Kim HJ., et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. *Am J*

- Gastroenterol* 2009; 104: 1953-1960.
16. Lazo M., Hernaez R., Eberhardt MS., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 38-45.
 17. Younossi ZM., Blissett D., Blissett R., et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016; 64: 1577-1586.
 18. Farrell GC. The liver and the waistline: Fifty years of growth. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 Suppl 3: S105-S118.
 19. Jensen T., Abdelmalek MF., Sullivan S., et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2018; 68: 1063-1075.
 20. Al-Nagdy S., Miller DS., Yudkin J. Changes in body composition and metabolism induced by sucrose in the rat. *Nutr Metab* 1970; 12: 193-219.
 21. Sanchez-Lozada LG., Mu W., Roncal C., et al. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr* 2010; 49: 1-9.
 22. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 141-149.
 23. Stepanova M., Rafiq N., Makhlof H., et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3017-3023.
 24. Trovato FM., Martines GF., Brischetto D., et al. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: diet, food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int* 2016; 36: 427-433.
 25. Trovato FM., Martines GF., et al. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2016; 8: 1459-1465.
 26. Vgontzas AN., Bixler EO., Lin HM., et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3787-3794.
 27. 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.
 28. Drew L. Fatty liver disease: turning the tide. *Nature.* 2017 Oct 11; 550(7675): S101.
 29. Calzadilla L. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2016 May; 17(5): 774.
 30. Pais R., Charlotte F., Fedchuk L., Bedossa P., et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol.* 2013 Sep; 59(3): 550-69.
 31. Singal AK., Gutter P., Hmoud B., Kuo YF., Salameh H., Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation.* 2013 Mar 15; 95(5): 755-60.
 32. Marengo A., Jouness RI., Bugianesi E. Progression and natural history of NAFLD in adults. *Clin Liver Dis.* 2016 May; 20(2): 313-24.
 33. Cerpa-Cruz S., González-Díaz V., Velarde-Ruiz-Velazco J., et al. Non-Alcoholic Fatty Steatohepatitis an inflammatory disorder beyond the liver. *J Clin Cell Immunol* 2013; 4: 159-166.
 34. Ono M., Okamoto N., Saibara T. The latest idea in NAFLD/NASH pathogenesis. *Clin J Gastroenterol* 2010; 3: 263-270.
 35. Friederman S.L., Neuschwander-Tetri BA., Rinella M., et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine.* Volume 24 (pag: 908-922) July 2018.
 36. Neuschwander-Tetri B. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine* (2017) 15:45.
 37. Carr R., Oranu A., Khungar V. Nonalcoholic fatty liver disease. Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin N Am* 2016; 45: 639-652.
 38. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine* 2011; 43: 617-649.
 39. Alkhouri N., McCullough AJ. Noninvasive diagnosis of NASH and liver fibrosis within the spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 8(10): 661-8.
 40. Esterson YB., Grimaldi GM. Radiologic Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 22 (2018) 93-108.
 41. Cequera A., García De León Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79(3): 187-193.
 42. Cleveland E., Bandy A., VanWagner L., Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 11: 4.
 43. VanWagner L., Rinella M. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Hepatology Reports* (2016) 15: 2: 75-85.
 44. Lonardo A., Nascimbeni F., Maurantonio M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: evolving paradigms. *World J Gastroenterol* (2017) 28; 23(36): 6571-6592.
 45. S. Lallukka MD., H. Yki-Jarvinen. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of Type 2 diabetes. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016 1-11.
 46. Miyake T., Hirooka M., Yoshida O., et al. Differences in the risk of fatty liver for onset of impaired fasting glucose according to baseline plasma glucose levels. *J Gastroenterol.* 2017 Feb; 52(2): 237-244.
 47. Sheng X., Che H., Ji Q., Yang F., et al. The relationship between liver enzymes and insulin resistance in T2D patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Horm Metab Res* 2018; 50(05): 397-402.
 48. Chen Z., Yu R., Xiong Y., Du F., Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017 Oct 16; 16(1): 203.
 49. Wójcik-Cichy K., Koślińska-Berkan E., Piekarska A. The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Clin Exp Hepatol.* 2018 Mar; 4(1): 1-6.
 50. Montamed N., Motamed N., Rabiee B., Poustchi H., Dehestani B., Hemasi GR., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017 Feb; 41(1): 31-38.
 51. Du T., Sun X., Yuan G., Zhou X., Lu H., Lin X., et al. Sex differences in the impact of nonalcoholic fatty liver disease on cardiovascular risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Jan; 27(1): 63-69.
 52. Oikonomou D., Georgiopoulos G., Katsi V., Kourek C., Tsioufis C., Alexopoulou A., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018. 30(9): 979-985.
 53. Ya-Hui D., Ma Y., Qian LY., Xu Q., Wang LH., Huang DS., et al. Linking atrial fibrillation with NAFLD/ potential common therapeutic targets. *Oncotarget.* 2017, vol 8 (36)/ 60673-60683.
 54. Musso G., Gambino R., Tabibian JH., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014 Jul 22; 11(7): e1001680.
 55. Nam GE., Hwang SY., Chung HS., Choi JH., Lee HJ., Kim NH., et al. Implication of NAFLD, MxS and subclinical inflammation on mild renal insufficiency. *International Journal of Endocrinology.* Vol 2018.
 56. Aron-Wisniewsky J., Clement K., Pépin JL. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism.* 2016 Aug; 65(8): 1124-35.
 57. Chen LD., Zhang LJ., Lin XJ., Qi JC., Li H., Wu Z., et al. Association between continuous positive airway pressure and serum aminotransferases in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Feb; 275(2): 587-594.
 58. Li M., Xu Y., Xu M., Ma L., Wang T., Liu Y., et al. Association between continuous positive airway pressure and serum aminotransferases in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Feb; 275(2): 587-594.
 59. Li M., Xu Y., Xu M., Ma L., Wang T., Liu Y., et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun; 97(6): 2033-8.
 60. Wang Y., Wen G., Zhou R., Zhong W., Lu S., Hu C., et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Osteoporotic Fractures/ A Cross-Sectional Retrospective Study of Chinese Individuals. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 23; 9: 408.
 61. Umehara T. Nonalcoholic fatty liver disease with elevated alanine aminotransferase levels is negatively associated with bone mineral density: Cross-sectional study in U.S. adults. *PLoS One.* 2018 Jun 13; 13(6).
 61. Derra A., Bator M., Menzyk T., Kukla M. Underrated enemy – from nonalcoholic fatty liver disease to cancers of the gastrointestinal tract. *Clin Exp Hepatol.* 2018 Jun; 4(2): 55-71.
 62. Sanna C., Rosso C., Marietti M., Bugianesi E. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Extra-Hepatic Cancers. *Int J Mol Sci.* 2016 May; 17(5): 717.
 63. Marengo A., Jouness R., Bugianesi E. Progression and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Clin Liver Dis* 2016; 20(2): 313-324.
 64. Angulo P., Farrell GC., McCullough AJ., et al. The natural history of NAFLD In: Non-alcoholic fatty liver disease: a practical guide. London: Wiley Blackwell Press; 2013: 37-45.
 65. So derberg C., Sta 1 P., Askling J., Glaumann H., Lindberg G., Marmur J., et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595-602.
 66. Hagstrom H., Nasr P., Ekstedt M., Hammar U., Stål P., Hultcrantz R., et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *EASL* 2017; 67: 1265-1273.
 67. Younossi Z.M., Otgonsuren, M., Venkatesan C., Mishra A. In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism* 2013; 62: 352-360.
 68. Younossi ZM., Gramlich T., Matteoni CA., Boparai N., McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 262-265.
 69. Ekstedt M., Hagstrom 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: 1547-1554.
 70. Chalasani N., Sanyal A., Kowdley K., Robuck PR., Hoofnagle J., Kleiner DE., et al. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials* 2009; 30: 88-96.
 71. Neuschwander-Tetri B., Loomba R., Sanyal A., Lavine JE., Van Natta ML., Abdelmalek MF., et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965.
 72. Ratzliff V., Harrison S., Franque S., et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-59.

Distensión abdominal

García-Jiménez Édgar S., Velarde-Ruiz Velasco José A., Rangel-Orozco María F., Briones-Govea David, Morel-Cerda Eliana C., Barba-Orozco Elizabeth.

Autor para correspondencia

Barba Orozco Elizabeth, Digestive System Research Unit, Hospital Valle Hebron. Centro de investigación bio médica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBEREHD)
Contacto al correo electrónico: ebarbaorozco@gmail.com

Palabras clave: distensión abdominal, síndrome de intestino irritable, trastornos digestivos funcionales.
Keywords: bloating, abdominal distension, irritable bowel syndrome, functional digestive disorders.



Distensión abdominal

García-Jiménez ES^a, Velarde-Ruiz Velasco JA^a, Rangel-Orozco MF^a, Briones-Govea D^a, Morel-Cerda EC^a, Barba-Orozco E^b

Resumen

La distensión abdominal (DA) es una alteración clínica frecuente, que puede presentarse como principal y único síntoma de una patología funcional llamada distensión abdominal funcional o como acompañante en otros trastornos digestivos funcionales. Se distinguen dos términos para su descripción, provenientes del inglés distension, que implica un aumento visible del perímetro abdominal (DA objetiva); y bloating, que se refiere a la sensación de distensión percibida por el paciente (DA subjetiva) que implica una sensación de pesadez abdominal, no perceptible visualmente. Los trastornos digestivos funcionales constituyen un enorme problema socio-sanitario, ya que alteran la calidad de vida, modificando hábitos y, en algunas ocasiones, llegando a ser incapacitantes, provocando presión asistencial y repercusión socioeconómica por menor rendimiento, abatimiento y ausentismo laboral. Debe distinguirse a la DA como parte de otra patología, de la DA funcional, definida por los criterios de Roma IV. Para ello se debe realizar un abordaje ordenado individualizado en el que se diferencie entre patologías orgánicas o funcionales para, de esta manera, definir el tratamiento específico. Generalmente no se recomienda realizar numerosas pruebas costosas a menos que estén presentes las llamadas características de alarma. Dentro del abordaje, siempre se deben considerar la historia clínica completa, cuadro clínico y antecedentes para decidir la estrategia de investigación. Para el tratamiento de la DA se proponen diversas estrategias, desde cambios en el estilo de vida, dieta, fármacos y técnicas de entrenamiento por biorretroalimentación y neuromodulación. Esta revisión provee de generalidades, aspectos fisiopatológicos, abordaje y tratamiento de la DA.

Palabras clave: distensión abdominal, síndrome de intestino irritable, trastornos digestivos funcionales.

Abdominal bloating

Abstract

Abdominal distension (AB) is a frequent clinical condition and it may be present as the main and unique symptom of a functional disease called "functional abdominal distension". It may also be present in other type of functional digestive pathologies. Two main terms are used to describe this entity: distension (visible increase of the abdominal perimeter, objective AB) and bloating (distension sensation experienced by the patient, subjective AB, imperceptible abdominal heaviness referred by patient).

Functional digestive disorders constitute a big social and sanitary problem, since they alter patients' life quality, daily habits and in some cases, it may become incapacitating. This is a cause of social pressure and absenteeism. AB from other entities, must be distinguished true AB defined by the Rome IV criteria. This can only be achieved with an ordered and individualized approach, in order to differentiate functional and structural conditions, and start specific treatment. Expensive and complicated testing is not routinely recommended, unless warning characteristics are present. During diagnostic approach, we must always consider complete medical history, clinical picture and important antecedents, before deciding investigation strategies.

Different treatment strategies have been proposed for AB including life style changes, diet, drugs, and neuromodulation and bioretroalimentionation training. This review provides general and pathophysiological aspects, approach and treatment of AB.

Key words: bloating, abdominal distension, irritable bowel syndrome, functional digestive disorders.

a. iServicio de Gastroenterología. Benemérito Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".
b. Centro de investigación biomédica en red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBEREHD)

Autor para correspondencia

Barba Orozco Elizabeth, Digestive System Research Unit, Hospital Valle Hebrón. Centro de investigación biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBEREHD). Contacto al correo electrónico: ebarbaorozco@gmail.com

Introducción

La distensión abdominal (DA) es una alteración clínica frecuente, encontrándose en un 16 a 30% de la población general, siendo más común en mujeres, presente como un síntoma o patología única (en la DA funcional), o acompañante de otros trastornos digestivos funcionales (TDF)^{1,2}. La definición de DA en castellano, no diferencia la DA objetiva, llamada distensión por su nombre en inglés, en la cual existe un aumento visible del perímetro abdominal, de la subjetiva definida como *bloating* por su nombre en inglés, que es la sensación de distensión percibida por el paciente, que implica la sensación de pesadez abdominal, no perceptible visualmente, que implica una molestia que los pacientes refieren sentir ante la presencia de gas a nivel intestinal. En el pasado se creía que la DA estaba directamente relacionada a la presencia de molestias abdominales (*bloating*), sin embargo, estudios recientes demuestran que no siempre están relacionadas y, del mismo modo, no son excluyentes entre sí. Algunos autores consideran que deben de ser considerados como desórdenes separados causados por diferentes mecanismos, mientras que otros cuestionan la necesidad de separarlos en un contexto clínico global³. Los resultados sugieren, según las descripciones, que la DA depende del volumen de gas retenido, mientras que los síntomas se relacionan con una respuesta viscerosomática anormal, lo cual provoca mayor sensibilidad a estímulos percibidos. Estos desórdenes, pueden variar de persona a persona de manera subjetiva. Asimismo, la manera en que se expresan verbalmente los síntomas y la forma de interpretarlos por parte del clínico, son variables.

Objetivo

Llevar a cabo una revisión de la literatura de las generalidades en fisiopatología, abordaje y manejo de la DA. Para fines prácticos, se evitó hacer una distinción estricta entre DA y *bloating* al momento de su expresión clínica.

Generalidades

Los TDF se definen como desórdenes de la interacción cerebro-intestino que generan síntomas causados por la combinación de factores alterados como la hipersensibilidad visceral, alteraciones de la mucosa, de la función inmune y de la microbiota intestinal, así como del sistema nervioso central. Se manifiestan con síntomas crónicos en diferentes áreas del aparato digestivo, como a nivel del esófago, estómago, colon y otros, en los cuales no puede identificarse una causa objetiva con los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad y que para establecer su diagnóstico hay que excluir una patología orgánica en su etiología. Su naturaleza es benigna y a pesar de ser muy frecuentes, reciben poca atención. Estos trastornos constituyen un enorme problema socio sanitario, ya que alteran la calidad de vida, modificando hábitos y, en algunas ocasiones, llegando a ser incapacitantes, provocando presión asistencial y repercusión socioeconómica por menor rendimiento, abatimiento y ausentismo laboral⁴.

La DA puede ser la molestia principal de algún TDF, una enfermedad orgánica o por sí misma un TDF. De acuerdo con

los criterios de Roma IV, el diagnóstico de DA funcional debe realizarse con la presencia de los criterios definidos en el cuadro 1, con criterios insuficientes para diagnosticar síndrome de intestino irritable (SII), estreñimiento funcional, diarrea funcional o síndrome de distrés posprandial. Los criterios de Roma IV deben estar presentes por al menos tres meses, de inicio por lo menos seis meses previos al diagnóstico^{5,7}. De los pacientes con TDF, hasta en un 60 a 80% refieren como principal molestia la DA, sobre todo en el SII. En estos pacientes parece ser más frecuente en aquellos con predominio de estreñimiento, mientras que aquellos con predominio de diarrea refieren presentar con mayor frecuencia la percepción subjetiva de malestar abdominal (*bloating*)^{8,9}. En pacientes con dispepsia funcional, un 54 a 57% refiere a la DA como su principal síntoma, siendo hasta en un 82% posterior a la ingesta de comida. En estos pacientes no es tan clara la presencia objetiva o subjetiva de distensión debido a su localización supragástrica, frecuentemente descrita como pesadez en el epigastrio¹⁰.

Fisiopatología y mecanismos participantes

La etiopatogenia se puede relacionar a factores psicosociales, sin embargo, resulta controversial al no presentarse en todos los pacientes. Lo que sí es probable es que el manejo de la información aferente y su respuesta se caractericen por una disregulación entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico secundario a factores psicosociales. Los pacientes solicitan atención médica debido a que refieren tener mucho gas a nivel abdominal, por lo que previamente se consideraba un aumento de gas como el factor principal desencadenante de la DA y dicha posibilidad podría fácilmente sustentarse a través de la fermentación de carbohidratos no digeridos por las bacterias colónicas, o del exceso de aire deglutido, sin embargo se ha identificado que éste no es el único factor en la mayoría de los pacientes, sino los defectos en la distribución y el tránsito del gas. Otras alteraciones son la hipersensibilidad visceral que puede ser

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de DA funcional

De acuerdo con los criterios de Roma IV, el diagnóstico de distensión abdominal "funcional" requiere la presencia de las dos condiciones siguientes:

- Sensación recurrente de hinchazón abdominal o de distensión visible que aparece al menos una vez por semana. La hinchazón y/o la distensión deben predominar sobre cualquier otro síntoma abdominal.
- Criterios diagnósticos insuficientes para el diagnóstico de dispepsia funcional (subtipo distrés posprandial) SII estreñimiento funcional o diarrea funcional.

Clinicamente, la distensión abdominal funcional se caracteriza por:

- Ser mínima o ausente por la mañana.
- Aparecer a lo largo del día y empeorar en la tarde.
- Mejorar tras el descanso nocturno.
- Mejorar con el paciente tumbado.
- Empeorar con la comida, sobre todo rica en grasa y fibra no digerible.
- Empeorar con el estrés.
- No modificarse con la deposición o la emisión de gases.
- Empeorar durante el período premenstrual.

mediada por factores neuroendocrinos, la permeabilidad intestinal incrementada, la alteración en los impulsos aferentes gastrointestinales y su procesamiento central. También se ha encontrado que el sistema nervioso autónomo modula la sensibilidad visceral y es sabido que un tono simpático incrementado aumenta los niveles de percepción de los estímulos intestinales. En cuanto a los niveles corticales, también es reconocido que los pacientes que tienen una atención mental incrementada a los estímulos intestinales, lo cual constituye una especie de hipervigilancia de su abdomen y todo lo que proviene del intestino. La disineria abdomino-frénica es uno de los aspectos fisiopatológicos de más reciente desarrollo e interés, en la cual existen una contracción y descenso diafragmático, hiperlordosis, con disminución en la actividad de los músculos de la pared abdominal anterior y la protrusión del abdomen como posibles eventos de carácter mecánico e incluso de control voluntario, en relación con la musculatura abdominal. El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO, del inglés *small intestinal bacterial overgrowth*) puede estar asociado al exceso de gas debido a una producción aumentada por fermentación bacteriana en el intestino. Los alimentos pueden influir en la generación de los síntomas en el tracto gastrointestinal a través de muchas vías que incluyen la activación de los mecanorreceptores por el volumen y sus propiedades físicas y la activación de los quimiorreceptores, así como componentes no absorbibles pueden influir a través de acciones osmóticas y de la fermentación en el colon¹¹.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de los TDF se basa en los criterios de Roma IV; por lo que en el abordaje diagnóstico se deberá excluir una causa de DA orgánica. Es imprescindible contar con una historia clínica general, con énfasis en síntomas gastrointestinales que puedan orientar hacia patologías orgánicas potencialmente graves y determinar datos de alarma y, a la vez, hacia anomalías funcionales. “Tradicionalmente” los TDF siguen un patrón en el cual se exacerban con los alimentos, fluctúan en intensidad, empeoran al final del día y mejoran al dormir¹². Sin embargo, encuadrar este patrón como patognomónico puede resultar contraproducente al simplificar un cuadro clínico con la presencia de estas características. Así, es necesario que en el abordaje de la DA se tomen en cuenta los mismos datos de alarma o banderas rojas que en otros trastornos gastrointestinales. Una vez conocidos los datos de la historia clínica, se deben tomar en cuenta causas de pseudodistensión abdominal conocidas como las 3 F: fluido (ascitis), grasa (*fat*), feto (embarazo)¹³. De igual manera se pueden tomar características de los síntomas para distinguir el sitio de origen de la distensión, por ejemplo, el intervalo entre la ingesta de alimentos y la aparición de distensión: <30 minutos=gástrico; >30 minutos a 2 horas=intestinal, aunque esto puede estar basado en teorías fisiopatológicas más que en datos clínicos y reproducibles¹³.

La evaluación de la dieta es importante, debido a la relación del síntoma con intolerancia a ciertos componentes de la alimentación que pueden orientar a los alimentos como un

desencadenante de la DA. Es importante interrogar sobre la ingesta de fibra, debido a que la ingesta de fibra insoluble, contribuye en gran medida a la formación de gas que empeora la clínica del paciente.

Además del interrogatorio, que debe servir como guía para la sospecha diagnóstica y por lo tanto, para el tratamiento, se debe hacer énfasis en el objetivo del abordaje. Para fines prácticos, se deben tomar en cuenta cuatro factores para el abordaje de la distensión abdominal: la sensación (subjetiva) del paciente; cambios en el volumen abdominal (objetivo); volumen del contenido abdominal; y actividad muscular de las paredes abdominales³. No es necesario que todos estos factores se encuentren alterados para considerar el diagnóstico, sin embargo, es lo que ha servido para el establecimiento de pruebas diagnósticas certeras. Por ejemplo, medidas con cinta de la circunferencia abdominal (por parte del médico o el paciente) cuya deficiencia radica en la variabilidad probable durante el día de esta medida. La pletismografía de inductancia abdominal utiliza un dispositivo envoltorio abdominal que permite registrar cambios persistentes en la circunferencia abdominal¹², pudiendo probar estos cambios en algunos estudios, pero con pobres correlaciones con la sensación subjetiva de distensión y, por lo tanto, con poca utilidad clínica. Igualmente se han establecido métodos de medición del diámetro anteroposterior por tomografía¹⁴, con resultados prácticamente similares en cuanto al hallazgo del aumento positivo, pero sin una adecuada concomitancia con la sensación de distensión abdominal subjetiva. Otras pruebas utilizadas en investigación incluyen la infusión de gas colónico y la electromiografía, en la que se demuestran cambios en la musculatura abdominal y del diafragma de forma adaptativa ante la distensión¹⁵. Además, debido a lo confuso del término, sobre todo para los pacientes, pueden referirse en ocasiones como distensión a síntomas abdominales tan variables como eructos, náuseas, cólicos, tenesmo, etc.¹⁶ Así, las pruebas diagnósticas en el abordaje de la distensión abdominal, se comportan más como el camino a seguir que como un algoritmo cuadrado y establecido; en este camino, se toman en cuenta la clínica del paciente, exploración física, síntomas predominantes y acompañantes, lo que determina el orden en el que se realizan pruebas especiales, dirigidas específicamente para el diagnóstico de patologías, no solamente para la demostración de la presencia de DA.

Por lo tanto, en el contexto de distensión abdominal, el circuito cerrado de comunicación entre el paciente y el médico es de suma importancia para discernir adecuadamente los síntomas predominantes y así poder ofrecer un tratamiento efectivo. Ante la complejidad de los términos en diferentes idiomas, se han implementado alternativas útiles y validadas para la identificación de los síntomas. Por ejemplo, existen cuestionarios validados en diversos idiomas⁷, cuyos criterios de positividad orientan a la identificación de distensión. Estos cuestionarios aplicados han sido además comparados con pictogramas igualmente validados, resultando mejores los últimos en algunos reportes para el entendimiento de los pacientes con los médicos¹⁷. Dichos pictogramas y cuestionarios están disponibles en la

web de la fundación Roma (www.theromefoundation.org).

Abordaje

Varias condiciones orgánicas pueden asociarse o resultar en DA (Tabla 1). Aunque es raro, estas condiciones deben ser consideradas. La DA es una condición problemática, pero generalmente benigna y no se recomienda realizar numerosas pruebas costosas a menos que estén presentes las llamadas características de alarma. Dentro del abordaje, siempre se debe considerar el cuadro clínico completo para decidir la estrategia de investigación; por ejemplo, un cambio en el hábito intestinal en un paciente mayor de 50 años es una indicación para colonoscopia; sin embargo, la endoscopia en una persona joven sin las características de alarma tiene poca rentabilidad. Un paciente con antecedentes familiares de enfermedad celíaca o síntomas sugestivos de enfermedad celíaca debe ser examinado inicialmente con anticuerpos antitransglutaminasa¹⁸. Si la paciente tiene antecedentes familiares de cáncer de ovario o cáncer de mama o ha experimentado un cambio reciente en la menstruación, debe considerarse una ecografía pélvica. Idealmente, los pacientes deberían tener una valoración psicológica y someterse a exámenes de detección de factores psicológicos que puedan estar contribuyendo a sus síntomas⁵.

Diagnósticos Diferenciales

Causas Orgánicas

Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO)

Recientemente, se ha sugerido el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado, como un posible mecanismo etiológico, especialmente en el SII¹⁹. El SIBO es una condición en la cual hay un crecimiento excesivo de bacterias

en el intestino delgado; se asocia con síntomas como diarrea crónica, distensión abdominal, y flatulencia. Estos síntomas pueden ocurrir debido al aumento de la producción de gas, a los subproductos tóxicos, a las sales biliares desconjugadas o al aumento de la carga osmótica después del metabolismo bacteriano en el intestino delgado. El sobrecrecimiento bacteriano también puede afectar directamente la función sensoriomotora del intestino. En un estudio reciente, los niveles de IL-1 α y β en la mucosa fueron mayores en los pacientes con SIBO que en los que no tenían SIBO y se asociaron con DA, lo que sugiere que el SIBO puede provocar hinchazón por inflamación intestinal^{20,21}. Debido a esto, se justifica la búsqueda de SIBO en pacientes con DA que no responden al tratamiento. La aspiración de intestino delgado para el cultivo cuantitativo se ha considerado tradicionalmente como el estándar de oro, y un recuento de bacterias de 105 UFC/mL o más se considera diagnóstico de SIBO²². Sin embargo, el cultivo tiene muchas limitantes, por lo que se realizan las pruebas de aliento como alternativa diagnóstica, en donde después de una carga de carbohidratos se miden las concentraciones de gas exhalado, lo que refleja los productos de la fermentación bacteriana durante un periodo de tiempo. Las pruebas positivas incluyen un nivel de hidrógeno en ayuno de ≥ 20 partes por millón (ppm), un pico doble con niveles de hidrógeno, un aumento temprano de ≥ 20 ppm (dentro de 90 minutos), o un aumento sostenido de ≥ 10 ppm sobre los niveles basales de hidrógeno. Dentro del tratamiento se deben eliminar los factores de riesgo en la medida de lo posible y antibioticoterapia²³.

Causas funcionales

La DA pertenece a un espectro de enfermedades que se superponen entre sí, aunque puede presentarse como un síntoma cardinal o queja principal, constituyendo una categoría amplia e imprecisamente definida denominada DA funcional por el comité de Roma IV. Más a menudo ocurre como parte de otros trastornos funcionales como dispepsia funcional, estreñimiento funcional o SII¹⁴. En general, se reporta DA en hasta el 96% de los pacientes con SII²⁴, y en ocasiones representa el síntoma más grave en pacientes con trastornos gastrointestinales funcionales, superando a los síntomas requeridos para que los pacientes cumplan con otros criterios de diagnóstico, como el dolor abdominal y la frecuencia intestinal alterada. El *bloating* es más frecuente en pacientes con SII, mientras que la distensión se observa más fácilmente en pacientes con estreñimiento y disfunción del suelo pélvico en quienes los estudios pletismográficos confirman un aumento de la circunferencia abdominal de hasta 12 cm^{5,20,25}.

Tratamiento

El tratamiento de la DA ha sido notoriamente difícil. Sin embargo, ahora que se comprenden mejor los mecanismos fisiopatológicos, varias terapias dirigidas a factores contribuyentes, como el estreñimiento, la distensión luminal, la hipersensibilidad visceral, las respuestas de motilidad disfuncionales y los reflejos viscerosomáticos anormales, han mejorado la capacidad de lograr una reducción de los

Tabla 1. Causas secundarias de distensión abdominal

Malabsorción	Enfermedad Celíaca Insuficiencia pancreática
Dismotilidad	Hipotiroidismo Diabetes (gastroparesia) Esclerodermia Fármacos Pseudoobstrucción intestinal crónica
Intervenciones quirúrgicas	Funduplicatura Cirugía Bariátrica
Microorganismos	Sobrecrecimiento bacteriano intestinal Parasitosis Clostridium difficile Tuberculosis
Malignidad	Neoplasia (ovario, intestinal, gástrica) Ascitis
Otras condiciones	Embarazo Obesidad Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Hirschsprung

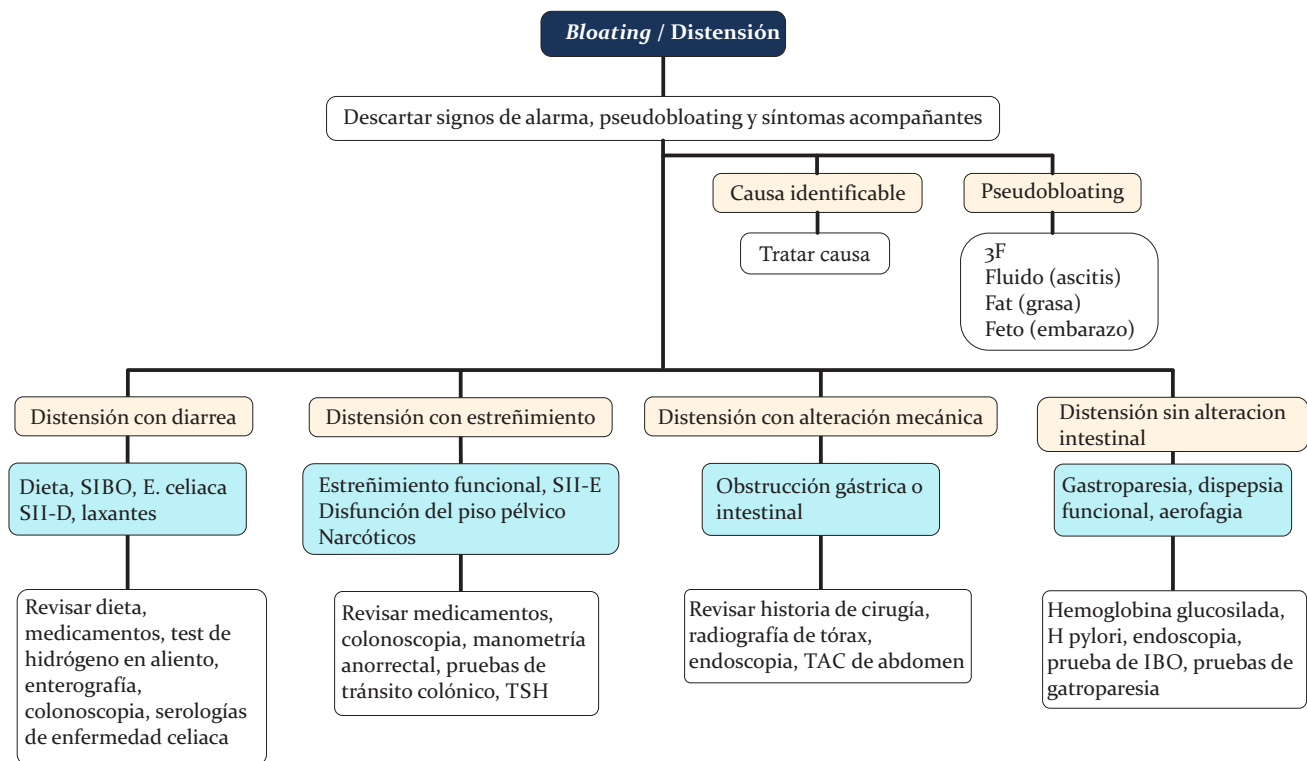


Figura 1. Diagnósticos diferenciales de distensión abdominal

Abreviaturas: SIBO: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, SII-D: síndrome de intestino irritable con diarrea, SII-E: síndrome de intestino irritable con estreñimiento, TSH: hormona estimulante de tiroides, TAC: tomografía axial computarizada, IBP: inhibidor de bomba de protones

síntomas

Cambios al estilo de vida

Dieta

El enfoque terapéutico dietético para la distensión/*bloating* tiene dos características distintas, pero a menudo en facetas complementarias: evitar las intolerancias alimentarias (si son detectadas) y reduciendo la fermentación de residuos de alimentos¹⁴. Para reducir la fermentación de residuos de alimentos la restricción dietética de FODMAPS (del inglés *Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols*: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) ha sido el avance más significativo para el tratamiento de la DA. El término FODMAPS reúne subtipos de carbohidratos con propiedades similares: fructooligosacáridos (fructanos), galactooligosacáridos, lactosa, fructosa, sorbitol y manitol. Todos estos son de tamaño molecular pequeño y, por lo tanto, son osmóticamente activos, y tienen el potencial de ser mal absorbidos o absorbidos lentamente en el intestino delgado humano llegando a la microbiota del intestino delgado distal y el intestino grueso, donde se fermentan rápidamente para producir gases de hidrógeno, metano y dióxido de carbono⁵. Se ha confirmado que una dieta baja en FODMAPS es una terapia eficaz para el tratamiento de los síntomas del SII, disminuyendo los síntomas en un 50 al 82% de los pacientes siendo la opción de tratamiento más efectiva para controlar la DA hasta la fecha^{5,26}. Desafortunadamente, la amplia

variedad de alimentos que proporcionan sustratos fermentables para las bacterias colónicas hace que sea un desafío para cualquier persona cumplir con una dieta a largo plazo sin sustratos potencialmente fermentables, por lo que parece apropiado determinar primero si el paciente muestra una capacidad reducida para absorber ciertos carbohidratos, principalmente lactosa y fructosa, realizando las pruebas de respiración correspondientes en lugar de eliminación estricta de ciertos alimentos. Además, las dietas restrictivas pueden tener efectos nocivos potenciales sobre la microbiota^{5,14}. Debido a su manejo anormal del gas exógeno, es recomendable que estos pacientes eviten las bebidas carbonatadas. Del mismo modo, se ha demostrado que la fibra dietética exacerba la DA, por lo tanto la elección de la fibra debe ser considerada cuidadosamente^{5,27}.

Ejercicio y postura

Se han realizado varios estudios observando que la retención de gases es peor en la posición supina que en la posición vertical, se debe recomendar a los pacientes que minimicen los periodos de reclinación durante el día para reducir los síntomas de DA²⁸. De igual manera, el ejercicio físico mejoró la eliminación de gases intestinales y redujo los síntomas de DA²⁹.

Modulación de la microbiota

La microbiota intestinal está cada vez más implicada en la fisiopatología del SII y la DA. Una fuente importante de

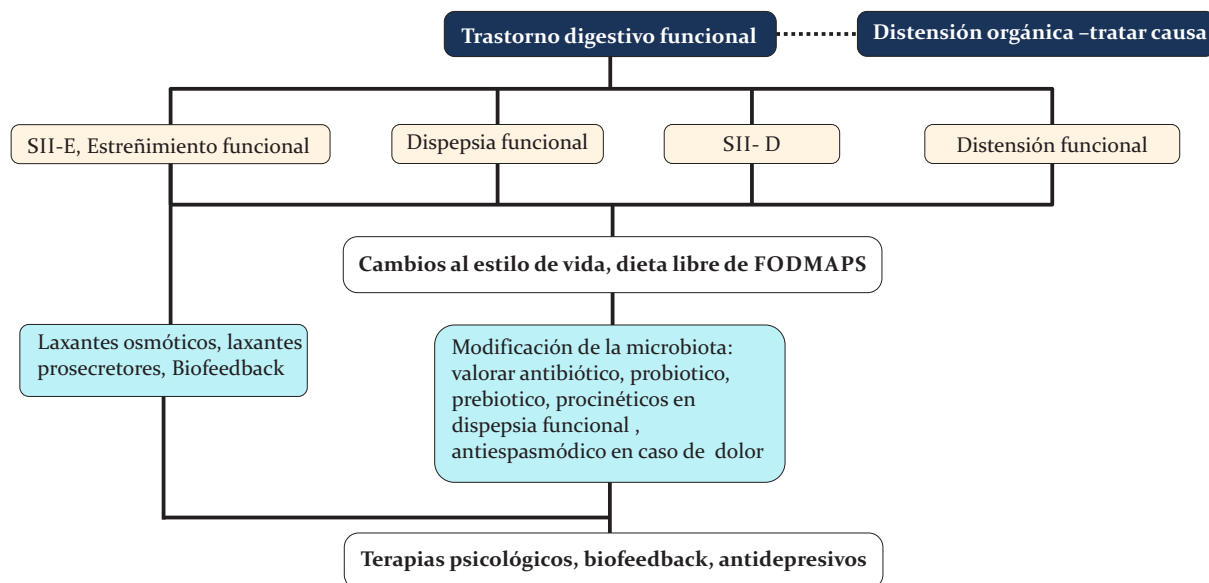


Figura 2. Causas funcionales de distensión abdominal

SII-E: síndrome de intestino irritable con estreñimiento, SII-D: síndrome de intestino irritable con diarrea, FODMAPS: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols

formación de gases en el intestino es la fermentación bacteriana de los carbohidratos. El SIBO se ha postulado como causa de los síntomas en una proporción de pacientes, y se ha sugerido que la disbiosis de la microbiota intestinal contribuye a la disfunción intestinal en virtud de la interacción de la microbiota con el epitelio, sistema inmune, sistema nervioso entérico y sistema nervioso central. Con estos antecedentes, no es sorprendente que la manipulación de la microbiota intestinal con antibióticos, probióticos y prebióticos sea el foco de muchos estudios en pacientes con DA^{30,31}.

Antibióticos

El único antibiótico para el que se dispone de evidencia de alta calidad es la rifaximina. La rifaximina es un antibiótico poco absorbido con un perfil de efectos secundarios favorable y tasas más bajas de resistencia bacteriana clínicamente relevante³². Actualmente, su uso es aceptado en el tratamiento del SIBO, guiado por test de aire espirado con lactulosa, evidenciado alivio de la DA/B secundaria a esta condición, y su utilidad ha sido demostrada en pacientes con SII y DA³³.

Probióticos

Los probióticos parecerían una opción atractiva para el tratamiento de la DA debido a sus supuestas propiedades para modular la fermentación intraluminal, la inflamación de la mucosa y la sensibilidad visceral. Los estudios son escasos y poco concluyentes en relación a su utilidad en la DA/B y el SII. El uso de *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis* y VSL3 (probiótico multicepa), ha mostrado modestos resultados. Al parecer el beneficio está confinado a las especies de bifidobacterias, dado que no producen gas durante la fermentación^{34,35}.

Prebióticos

Los prebióticos son sustratos fermentables no absorbibles

que benefician la producción de microorganismos benéficos. En general los prebióticos son compuestos de hidratos de carbono como galactooligosacáridos. Inicialmente, estos sustratos aumentan la producción de gas, lo que puede ser molesto en pacientes con síntomas intestinales funcionales, pero después de un período de adaptación de 1 a 2 semanas, la producción de gas disminuye y los síntomas abdominales pueden mejorar^{14,36}.

Promotores de la evacuación del gas intestinal

Procinéticos

Los procinéticos se han usado en el tratamiento de la DA tradicionalmente, a pesar de la evidencia débil de la correlación entre los síntomas y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Tanto antagonistas dopaminérgicos como la domperidona y la metoclopramida, útiles en síntomas dispépticos, no han demostrado utilidad en el alivio de la DA. La Cisaprida (agonista 5-HT₃, antagonista 5HT₂/5HT₄) tampoco ha demostrado beneficio significativo en la distensión³. El único fármaco procinético que ha demostrado su utilidad en distensión es el prucaloprida, agonista altamente selectivo del receptor 5HT-4, que estimula la motilidad colónica y la secreción gastrointestinal. Su uso está validado en pacientes con estreñimiento crónico, pero no se sabe si el efecto positivo es independiente de la eliminación de las heces retenidas en el colon. Además, existe evidencia que sugiere que la prucaloprida puede mejorar la sensación visceral^{14,37}.

Prosecretores

Lubiprostone: Es un activador de canales de cloruro de la superficie apical del enterocito, ha demostrado mejoría en pacientes con estreñimiento crónico y distensión, y en pacientes SII-C con distensión.

Linaclotide: Es un agonista de la guanilato ciclasa-C, aumenta la secreción de fluido y acelera el tránsito intestinal

por activación del canal CFTR (del inglés *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*: regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística) en la superficie del enterocito. Ha sido usado en el manejo de pacientes con estreñimiento crónico, con buenos resultados (aumento del número de movimientos intestinales, disminución de dolor y distensión)³⁸. Linaclotide tiene propiedades antinociceptivas mostradas en modelos animales experimentales, que posiblemente podría atenuar la hipersensibilidad visceral¹⁴.

Colinomiméticos

A diferencia del movimiento de fluidos y sólidos, los desplazamientos de gas dentro del intestino se producen por contracciones de tipo tónico. El uso de agentes colinomiméticos de acción rápida, como la neostigmina parenteral (inhibidor potente de la colinesterasa) acelera la expulsión del gas¹⁴, aunque su uso actualmente solo se recomienda en el entorno hospitalario para tratar la pseudoobstrucción colónica aguda debido a la necesidad de utilizarla en un entorno cuidadosamente supervisado⁵. Otro inhibidor de la colinesterasa, la piridostigmina oral, usada más frecuente también en pacientes con pseudoobstrucción colónica también ha demostrado capacidad para expulsar el gas del intestino, aunque la taquifilaxia tiende a limitar la eficacia clínica de este agente, por lo que se recomienda su uso en días alternos¹⁴.

Laxantes

El alivio del estreñimiento, si está presente, es un paso inicial válido en el tratamiento de la DA, pero los laxantes osmóticos y formadores de masa tienen el inconveniente potencial de aumentar la distensión luminal y es mejor evitarlos en este contexto¹⁴. Sin embargo, si el paciente mejora la DA con la evacuación, se recomienda ampliamente considerar su uso, de la familia de los osmóticos, se ha demostrado que polietilenglicol y magnesio se asocian con menor distensión, y más recientemente, con el uso de secretagogos se tiene un mecanismo de actividad triple, que disminuye la distensión, mejora la sensación de distensión y el hábito intestinal, como linaclotide o lubiprostone¹⁴.

Atenuación de la percepción visceral

La tensión de la pared es el principal estímulo para provocar malestar intestinal y la magnitud de las sensaciones percibidas se ve amplificada por el fenómeno de hipersensibilidad visceral que parece estar presente en una fracción sustancial de pacientes con dolor abdominal funcional. Por lo tanto, la percepción alterada probablemente representa un mecanismo clave en la angustia que experimentan los pacientes con DA funcional y constituye una oportunidad farmacoterapéutica para aliviar sus síntomas.

Antidepresivos

Los antidepresivos se han empleado como agentes antinociceptivos viscerales en el SII con cierto éxito, aunque sigue siendo incierto si se mejora específicamente la DA. Además, no está completamente claro a qué nivel neuroregulador ejercen su acción terapéutica, ya que estos

agentes también mejoran el estado de ánimo y controlan la ansiedad que también interviene como factor modulador¹⁴.

A) Antidepresivos tricíclicos (ATC). Aunque los ATC tienen la mejor evidencia actual para el tratamiento del dolor abdominal en la enfermedad GI funcional, reduciendo la hipersensibilidad, en ciertos tipos de pacientes, como los que presentan estreñimiento crónico, su uso está limitado por sus efectos anticolinérgicos que pueden exacerbar la motilidad colónica lenta. Actualmente se recomienda en pacientes con dolor y SII, sin embargo, ninguno ha probado clara utilidad en el manejo de la DA/B como objetivo primario⁵.

B) Los inhibidores duales de la recaptura de serotonina/noradrenalina pueden ser más efectivos para reducir la hipersensibilidad visceral que los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina⁵.

C) Ansiolíticos. Los agentes ansiolíticos como las benzodiazepinas pueden aliviar la DA/B posiblemente al actuar de manera centralizada para reducir el efecto del estrés crónico, pero la taquifilaxia y las posibles propiedades adictivas restringen su uso a largo plazo⁵.

Antiespasmódicos

Algunos medicamentos como la mebeverina, trimebutina y otilonio, por sus efectos muscarínicos, relajan el músculo liso y tienen el potencial de causar una mayor acumulación de gas y retrasar su tránsito a través del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, aunque estos agentes se usan comúnmente para tratar los calambres y espasmos dentro del tracto gastrointestinal, tienen el potencial de empeorar los síntomas del gas y distensión; por lo tanto, no pueden ser recomendados para uso rutinario, ya que su uso va dirigido al alivio del dolor en pacientes con SII y su eficacia en distensión es mucho más discreta³⁹.

Terapias conductuales y psicológicas

Se reconoce que la interacción entre el sistema nervioso entérico y el estado psicológico está implicada en la patogénesis del SII. Como tal, las terapias conductuales y psicológicas se consideran con optimismo, pero la literatura es insuficiente, particularmente con respecto a la DA/B⁵. Estas terapias requieren tiempo y terapeutas capacitados que no siempre están disponibles en los entornos clínicos habituales. La eficacia general reportada es variable y probablemente depende de diferentes factores, como la pericia del equipo y la selección de los pacientes¹⁴.

Hipnoterapia.

Se ha informado que la hipnoterapia reduce la DA/B sintomática en pacientes con SII, y el beneficio se mantiene con el tiempo. La disminución de los síntomas parece ser independiente del subtipo de SII. También hay evidencia de que la hipnoterapia normaliza los umbrales sensoriales rectales en pacientes con SII, y se podría esperar que tal normalización confiera una alteración en la percepción de la DA/B⁴⁰⁻⁴².

Terapia cognitivo conductual

La evidencia de la terapia cognitiva conductual (TCC) en el SII sigue siendo controvertida, aunque se ha investigado más

ampliamente que cualquier otra terapia psicológica. En general, las terapias psicológicas funcionan mejor entre los pacientes abiertos a la conexión entre los factores psicosociales y sus síntomas gastrointestinales, y no deben imponerse a quienes no estén interesados o no quieran. Se han realizado varios estudios donde se ha observado su beneficio en pacientes con SII y estreñimiento crónico, pero pocos de estos estudios identificaron la DA/B como una medida de resultado independiente o primario⁵.

Biofeedback y técnicas neuromoduladoras

Biofeedback

El tratamiento de la discinergia abdomino frénica asociada a la distensión abdominal se realiza con tratamiento con biorretroalimentación. La respuesta muscular viscero-somática anormal que motiva la protrusión, ya sea el resultado de una actividad de reflejo o comportamiento anormal viscero-somática, es susceptible de tratamiento con biorretroalimentación¹⁴. En caso de que la distensión esté asociada a estreñimiento por discinergia defecatoria, se recomienda usar terapia de tratamiento con biorretroalimentación que implica un programa de capacitación, generalmente dirigido por una enfermera o fisioterapeuta, en el que se utilizan técnicas basadas en instrumentos para reforzar los patrones normales de la función neuromuscular⁵. La técnica de biorretroalimentación para el tratamiento de la discinergia abdomino frénica asociada a la DA, es una técnica que aún no se encuentra disponible en todos los centros, ya que se realiza guiada por electromiografía abdominal y torácica que permiten el control visual de la actividad muscular del paciente durante las sesiones de tratamiento. Se solicita al paciente que reduzca la actividad de los músculos intercostales y el diafragma mientras aumenta la actividad de los músculos abdominales anteriores. Las sesiones de entrenamiento se realizan en días separados hasta 3 veces durante un período de 10 días. Se ha demostrado que este método disminuye la actividad de los músculos diafragmáticos e intercostales y aumenta la actividad de los músculos de la pared abdominal anterior, con una reducción después de 3 sesiones de biofeedback de alrededor del 45% en la percepción de distensión, así como una reducción de 2.5 cm en la circunferencia abdominal. Un estudio aleatorizado demostró que los pacientes en el grupo de biorretroalimentación aprendieron efectivamente a reducir la actividad intercostal en un promedio de 45%, aumentar la actividad de la pared anterior con una media del 100% y presentaron reducción de la DA en un 56% superando ampliamente al placebo⁴³. Los pacientes con DA como síntoma cardinal se benefician más con una terapia de biorretroalimentación en comparación con los pacientes con un cuadro clínico complejo que incluye dolor, cambios en la función intestinal y otros síntomas auxiliares. Dado que las condiciones emocionales de facilitación (estrés, ansiedad y depresión) pueden estar involucradas en la sensibilización de respuestas aberrantes viscero-somáticas, que probablemente representan manifestaciones conductuales de somatización, estos aspectos emocionales deben abordarse simultáneamente¹⁴.

Neuromodulación

La estimulación del nervio sacro se ha asociado con una reducción en la frecuencia y la gravedad de la DA/B y otros síntomas de constipación. Un estudio en pacientes con SII también mostró una reducción significativa en la DA/B. Sin embargo, la estimulación del nervio sacro se considera experimental y, como tal, actualmente no se puede recomendar para el tratamiento de la DA aislada. La respuesta muscular viscero-somática anormal que motiva la protrusión, ya sea el resultado de una actividad de reflejo o comportamiento anormal viscero-somática, es potencialmente susceptible de tratamiento con biorretroalimentación^{5,44-46}.

Terapias complementarias y alternativas

Se promueven numerosos agentes para el manejo de la hinchazón funcional, enfatizando su origen "natural" y su inocuidad. Estos incluyen carbón activado, simeticona, extracto de kiwi, STWS (Iberogast), sales de magnesio y muchos otros. La evidencia objetiva de la eficacia es generalmente débil y su popularidad probablemente se ve reforzada por los fuertes efectos del placebo combinados, en algunos casos, con acción laxante¹⁴.

Conclusiones

La DA/B son altamente prevalentes, con un efecto marcado en el estado de salud y la calidad de vida. Se han logrado avances considerables en la comprensión de la patogenia de estos síntomas en los últimos años, y es probable que múltiples afecciones patológicas contribuyan a su desarrollo. La naturaleza multifactorial y los mecanismos que subyacen a esta patología hacen dificultoso su manejo y constituyen un desafío clínico. Brindar educación al paciente para entender sus molestias y las expectativas de mejoría, podrían mejorar la eficacia de estas terapias. Existen pocos estudios en los que la DA es un objetivo primario. Afortunadamente, las nuevas terapias que involucran manipulación dietética (dieta baja en FODMAPS) han demostrado ser exitosas para aliviar los síntomas de DA, con tasas de eficacia que superan a las de las terapias con medicamentos, como los antibióticos. Recientemente, la terapia *biofeedback* también ha tenido excelentes resultados en ensayos clínicos. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para dilucidar los mecanismos patológicos subyacentes a la DA que justifiquen los estudios terapéuticos específicos. Debido a que la DA es el síntoma gastrointestinal más común en varias patologías y, a menudo, el más problemático, resultaría lógico que los estudios se enfoquen en la correcta interpretación de síntomas como DA, y después se utilice su mejoría como un criterio de valoración y respuesta principal para poder disponer de datos de mejor calidad.

Referencias bibliográficas

- Burri E, Cisternas D, Villoria A, Accarino A, Soldevilla A, Malagelada JR, et al. Accommodation of the abdomen to its content: integrated abdomino-thoracic response. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Apr;24(4):312-e162.
- Chang L, Lee OY, Naliboff B, Schmulson M, Mayer EA. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2001 Dec;96(12):3341-7.
- Azpiroz F, Malagelada JR. Abdominal bloating. *Gastroenterology.* 2005 Sep;129(3):1060-78.
- Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Tolman KG, Hickam DH. Abdominal bloating in employed adults: prevalence, risk factors, and association with other bowel disorders. *Am J Gastroenterol.* 2008 May;103(5):1241-8.
- Foley A, Burgell R, Barrett JS, Gibson PR. Management strategies for abdominal bloating and distension. *Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep;10(9):561-571.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1393-1407.
- Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Apr 30;23(2):151-163.
- Thompson WG. Gender differences in irritable bowel symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Mar;9(3):299-302.
- Thompson WG, Longstreth G, Drossman DA, Heaton K, Irvine EJ, Muller-Lissner S. Gut. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. 1999 Sep;45(Suppl 2):II43-II47.
- Canderella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2003 May;124(5):1220-9.
- Páramo-Hernández DB. Bloating y distensión abdominal: ¿Solamente gas? Una mirada hacia su fisiopatología. *Rev colomb gastroenterol.* 2011 Dec;26(4):269-75.
- Agrawal A, Whorwell PJ. Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders – epidemiology and exploration of possible mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 1;27(1):2-10.
- Kamboj AK, Oxentenko AS. Workup and management of bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul;16(7):1030-33.
- Malagelada JR, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and abdominal distension: Old misconceptions and current knowledge. *Am J Gastroenterol.* 2017 Aug;112(8):1221-31.
- Burri E, Barba E, Huaman JW, Cisternas D, Accarino A, Soldevilla A, et al. Mechanisms of postprandial abdominal bloating and distension in functional dyspepsia. *Gut.* 2014 Mar;63(3):395-400.
- Iovino P, Bucci C, Tremolaterra F, Santonicola A, Chiarioni G. Bloating and functional gastrointestinal disorders: Where are we and where are we going? *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 21;20(39):14407-19.
- Rabago RE, Bonilla-Ramos A, Escamilla-Diego E, Fossado-Gayosso M, Higuera-De la Tijera MF, Schmulson Wasserman MJ. Tu1629-Pictograms are more effective than verbal descriptor to assess the presence of bloating and distension. *Gastroenterology.* 2018 May;154(6 Suppl 1):S974.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):656-676; quiz 677.
- Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Dec;7(12):1279-86.
- Srivastava D, Ghoshal U, Mittal RD, and Ghoshal UC. Associations between IL-1RA polymorphisms and small intestinal bacterial overgrowth among patients with irritable bowel syndrome from India. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014 Oct;26(10):1408-16.
- Choi CH, Chang SK. Role of small intestinal bacterial overgrowth in functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jan 31;22(1):3-5.
- Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Dec;12(12):1964-72.
- Krajicek EJ, Hansel SL. Small intestinal bacterial overgrowth: A primary care review. *Mayo Clin Proc.* 2016 Dec;91(12):1828-33.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1480-91.
- Goshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14;20(10):2482-91.
- Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014 Jan;146(1):67-75.
- Muir JG, Gibson PR. Clinical insights: Irritable bowel syndrome: Diagnosis and management: Manipulating dietary carbohydrates to treat irritable bowel syndrome [Internet]. Londres: *Future Medicine Ltd* 2013 [citado 2018 Oct]. Disponible: <https://doi.org/10.2217/ebo.13.493>
- Dainese R, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Influence of body posture on intestinal transit of gas. *Gut.* 2003 Jul;52(7):971-4.
- Villoria A, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol.* 2006 Nov;101(11):2552-7.
- Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology.* 2006 Aug;131(2):445-50.
- Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA.* 2004 Aug 18;292(7):852-8.
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011 Jan 6;364(1):22-32.
- Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun 28;16(24):2978-90.
- Brener DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):1033-49.
- Kim HJ, Vázquez-Roque MI, Camilleri M, Stephens D, Burton DD, Baxter K, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil.* 2005 Oct;17(5):687-96.
- Azpiroz F, Barba E, Mego M, et al. Metabolic adaptation of colonic microbiota to diet. *United Eur Gastroenterol J.* 2014;2(5S):A436.
- Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada JR. Intestinal gas and bloating: effect of prokinetic stimulation. *Am J Gastroenterol.* 2008 Aug;103(8):2036-42.
- Quigley EM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - A prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jan;37(1):49-61.
- Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Mar;15(3):355-61.
- Lea R, Houghton LA, Calvert EL, Larder S, Gonsalkorale WM, Whelan V, et al. Gut-focused hypnotherapy normalizes disordered rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Mar;17(5):635-42.
- Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable bowel syndrome. *Lancet.* 1984 Dec;2(8414):1232-4.
- Gonsalkorale WM, Miller V, Afzal A, Whorwell PJ. Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Gut.* 2003 Nov;52(11):1623-9.
- Barba E, Accarino A, Azpiroz F. Correction of abdominal distention by biofeedback-guided control of abdominothoracic muscular activity in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec;15(12):1922-29.
- Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, Jarrett M, Wang Z, Buntzen S, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut.* 2010 Mar;59(3):333-40.
- Kenefick NJ, Vaizey CJ, Cohen CR, Nicholls RJ, Kamm MA. Double-blind placebo-controlled crossover study of sacral nerve stimulation for idiopathic constipation. *Br J Surg.* 2002 Dec;89(12):1570-1.
- Fassov JL, Lundby L, Laurberg S, Buntzen S, Krogh K. A randomized, controlled, crossover study of sacral nerve stimulation for irritable bowel syndrome. *Ann Surg.* 2014 Jul;260(1):31-6.

Evolución de los fármacos antisecretores: Farmacología y usos clínicos

Lazcano-Becerra Monserrat, Velarde-Ruiz Velasco José A., Aldana-Ledesma Juan M.,
Gómez-Castaños Paulo C., Díaz-Aceves Paola E., García-Jiménez Edgar S.

Autor para correspondencia

Edgar Santino García Jiménez. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, Jalisco, MX.

Domicilio: Hospital 278. Col. El Retiro. C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: esantino@gmail.com

Palabras clave: Antiácidos, dispepsia, ERGE, *H. pylori*, inhibidores de bomba de protones.

Keywords: Antacids, dyspepsia, GERD, *H. pylori*, proton pump inhibitors.



Evolución de los fármacos antiseoretos: Farmacología y usos clínicos

Lazcano-Becerra M^a, Velarde-Ruiz Velasco JA^a, Aldana-Ledesma JM^a, Gómez-Castaños PC^b,
Díaz-Aceves PE^b, García-Jiménez ES^a

Resumen

Los fármacos antiseoretos han sido una necesidad médica histórica, contando con los primeros fármacos antiseoretos (antimuscarínicos) en los 50s, sin embargo, fue en la década de los 70s, cuando se lanzó al mercado el primer antagonista del receptor de la histamina, la cimetidina, lo que marcó un parteaguas en el manejo de la enfermedad ácido péptica. Posteriormente surgió la ranitidina en los 80s, llegando a ser uno de los fármacos mejor vendidos en 1988.

Los inhibidores de bomba de protones han llegado a ser actualmente los fármacos más prescritos, incluso se pueden adquirir sin prescripción médica, lo que los ha puesto en los primeros lugares de medicamentos consumidos a nivel mundial. El omeprazol fue el primer inhibidor de la bomba de protones en el mercado en 1989, seguido del lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol y dexlansoprazol. Tal efectividad en la secreción ácida ha ocasionado efectos adversos asociados, como osteoporosis, alteraciones en la absorción de hierro, vitamina B12, hipomagnesemia, daño renal agudo y crónico, demencia, infarto agudo al miocardio, infección por *Clostridium difficile*, entre otros; a pesar de esto, la mayoría con poca evidencia y sólo reportado en estudios observacionales.

Estos medicamentos utilizarse en personas con indicación médica precisa y se debe de prescribir la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible, para limitar la exposición indebida y limitar sus efectos adversos. Esta revisión se enfoca en los acontecimientos históricos, usos clínicos, efectos adversos y trascendencia del uso de los antiseoretos, así como las proyecciones de su uso a futuro.

Palabras clave: Antiácidos, dispepsia, ERGE, *H. pylori*, inhibidores de bomba de protones.

Antisecretory drug evolution: pharmacology and clinical uses

Abstract

Antisecretory drugs have been a historic medical need; hence, the first antisecretory drugs (antimuscarinic) were available in the 1950's. But it was until the 1970's that cimetidine, the first histamine antagonist, was launched. This marked a watershed in the history of acid peptic disease treatment. Afterwards, ranitidine was discovered in the 1980's and it became one of the most sold drugs by 1988.

Proton pump inhibitors (PPIs) are nowadays one of the most prescribed drugs and are sold without any medical prescription, becoming one of most worldwide consumed drugs. Omeprazole was the first PPI to be commercialized in 1989, followed by lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole, esomeprazole and dexlansoprazole. Their effectivity to reduce acid secretion has been associated to adverse effects like osteoporosis, iron and vitamin B12 absorption abnormalities, hypomagnesemia, acute and chronic kidney disease, dementia, acute myocardial infraction, Clostridium Difficile infection, among others. Despite this, most of them have little supporting evidence and they have only been reported in observational studies. PPIs must be used only for precise medical indications and the least minimal effective dose must be prescribed for the shortest time, in order to limit prolonged exposition and adverse effects. This review is focused on historical events, clinical uses, adverse and transcendental effects with antisecretory drugs, as well as their future.

Key words: Antacids, dyspepsia, GERD, *H. pylori*, proton pump inhibitors.

a. Servicio de Gastroenterología Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.
b. Hospital Civil de Culiacán CIDOCS-UAS, Culiacán, Sinaloa, MX.

Autor para correspondencia

Edgar Santino García Jiménez. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.
Domicilio: Hospital 278. Col. El Retiro. C.P. 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: esantino@gmail.com

Introducción

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) se encuentran entre los medicamentos más comúnmente recetados para la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) y la enfermedad ácido péptica. En el 2015, en Estados Unidos de América (EUA), esta clase de medicamentos se ubicó entre los 10 principales gastos nacionales en medicamentos relacionados con la salud.¹ La fuerte evidencia que apoya la eficacia de IBP y un perfil de seguridad favorable, puede haber contribuido a una prescripción excesiva de estos medicamentos. La terapia antisecretora cae solo detrás de las estatinas en gastos totales a nivel mundial. En EUA representa más de 11 mil millones de dólares. Pocos estudios hasta la fecha han examinado adecuadamente el impacto del abuso de la terapia de antisecretores en el entorno de práctica ambulatoria. En un estudio realizado en el hospital Ann Arbor, de Veteranos de Michigan, se determinó que de 946 pacientes, en el 35% se prescribió IBP para tratamiento de sintomatología gastrointestinal, 10% recibió IBP empíricamente para tratamiento sintomático basado en síntomas extra esofágicos, 18% recibió IBP para protección gástrica, y 36% no tenía documentado alguna indicación apropiada para la terapia antisecretora.²

La secreción ácida provoca inflamación aguda en la mucosa gástrica. La infusión ácida en el estómago induce predominantemente alteraciones en la motilidad (dismotilidad) con síntomas similares a la dispepsia. En lo que respecta a la acidificación duodenal, la entrada de ácido en el duodeno, regula parte de la función motora gástrica, induciendo la relajación gástrica proximal y aumentando la sensibilidad a la distensión gástrica, deteriorando la capacidad de alojamiento gástrico. Por lo tanto, algunos pacientes pueden tener síntomas parecidos a la dismotilidad debido a la acidificación del duodeno.³ Los IBP bloquean la producción de ácido mediante la inhibición irreversible de la bomba H^+/K^+ -adenosinatrifosfatasa (H^+/K^+ -ATPasa) en las células parietales gástricas. Por lo tanto, a menudo son el tratamiento de elección para los trastornos relacionados con el ácido.

En el grupo de los IBP, el omeprazol, fue el primer fármaco, se introdujo en 1989 y fue seguido por lansoprazol (1995), rabeprazol (1999), pantoprazol (2000), esomeprazol (2001) y dexlansoprazol (2009). Los ensayos controlados aleatorios múltiples con IBP han demostrado ser eficaces para las indicaciones aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (del inglés *Food and Drug Administration* FDA).

El omeprazol, esomeprazol y lansoprazol están disponibles para la compra sin receta, lo que resulta en un mayor acceso libre. Aunque los IBP de venta libre solo están aprobados para el tratamiento a corto plazo de la acidez gástrica frecuente también se usan a menudo para otros síntomas gastrointestinales superiores, como dolor abdominal, distensión abdominal y eructos. Además, los IBP se usan para la dispepsia funcional y para el manejo a largo plazo del esófago de Barrett. Por lo general, se prescriben en dosis doble en pacientes con manifestaciones extra esofágicas o síntomas propios de ERGE que no se han controlado adecuadamente

con el uso una vez al día. Además de su uso incrementado y, en ocasiones, inadecuado, hoy en día existen dudas sobre los posibles resultados adversos a largo plazo asociados con los IBP.¹ En la actualidad, se estudian nuevos antisecretores que inhiben rápida, efectiva y reversiblemente la bomba de protones (H^+/K^+ -ATPasa subunidad α).^{4,5}

Mecanismo de secreción del estómago (y duodeno)

La mayoría de los estudios indican que la tasa de la secreción de ácido por el estómago humano cambia poco con el envejecimiento, a menos que exista una enfermedad coexistente de la mucosa oxíntica tales como infección con *H. pylori* o gastritis atrófica. El ácido facilita la digestión de proteínas y la absorción de hierro, calcio y vitamina B-12, así como previene el sobrecrecimiento bacteriano e infección entérica. Sin embargo, cuando los niveles de ácido (y pepsina) superan a los mecanismos de defensa en la mucosa, se producen úlceras. Para evitar tal daño, el ácido gástrico debe ser regulado con precisión.⁶

Células de la mucosa gástrica

Células epiteliales: Toda la superficie mucosa está formada por células epiteliales superficiales que representan el mayor número de células a nivel del antro y el fundus gástrico. Estas células son altas, columnares y secretan moco y bicarbonato, los cuales son factores importantes en la defensa de la mucosa.

Células del cuello o progenitoras: En la porción alta de la glándula oxíntica las células del epitelio superficial se convierten en las denominadas "células del cuello", las cuales constituyen una fuente de células para el recambio celular. Estas células tienen escasos gránulos de mucina y se consideran como progenitoras de las células del epitelio superficial y de las células de las glándulas gástricas.

Células D: Están presentes en la mucosa antral y oxíntica, su principal función es secretar somatostatina.⁷ En esta región las mitosis son extremadamente frecuentes, si se considera que la mucosa gástrica se renueva normalmente de 2 a 6 días. Este proceso de reepitelización se transforma en un proceso mucho más rápido después de una lesión y las células dañadas se renuevan habitualmente, después de los 30 min de un daño superficial agudo.

Células principales: En la base de la glándula oxíntica, además de las células parietales, se localizan las células principales, que poseen grandes gránulos basófilos de zimógeno, más prominentes en la región apical y responsables de la secreción de las enzimas proteolíticas pepsinógeno I y II, en forma de proenzimas. Las enzimas proteolíticas se activan por el bajo pH luminal y se inactivan por el pH superior a 6, que existe a la entrada del duodeno.

Células parietales: Las células parietales secretan ácido clorhídrico (HCl) en una concentración de aproximadamente 160 mmol/L o pH 0.8.⁸ El HCl ayuda a destruir bacterias y

otros microorganismos ingeridos, además de desnaturalizar proteínas.⁷ Se encuentran localizadas en las glándulas oxínticas del fundus y cuerpo, encargadas de secretar ácido clorhídrico y factor intrínseco y de tener receptores en su membrana basolateral para los inhibidores de su función: somatostatina y prostaglandinas. El factor intrínseco se produce en las células parietales junto con la secreción de HCl y es esencial para la absorción de la vitamina B12 en intestino delgado.⁸

Secreción del ácido

Los principales vías estimulantes de la secreción de ácido son: 1) Histamina, liberado a partir de células ECL (células similares a enterocromafines, por sus siglas en inglés), mediante función paracrina; 2) Gastrina, liberada de las células G (hormonales); y 3) Acetil-Colina (Ach), liberado de neuronas entéricas posganglionares (neurocrinas).⁶

Estimulantes, inhibidores y receptores de la célula parietal

Histamina. Es la principal estimulante de la secreción ácida. La histamina es sintetizada por las células ECL, estimula la célula parietal directamente al unirse a los receptores H2 acoplados a la activación de la adenilato ciclase y la generación de adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (cAMP). La histamina también estimula la secreción de ácido indirectamente al unirse a los receptores H3 acoplados a la inhibición de la somatostatina y, por lo tanto, a la estimulación de la histamina y la secreción de ácido.⁶

Gastrina. La gastrina, el principal estimulante de la secreción de ácido durante la ingesta de comida, se produce en las células G del antro gástrico y, en cantidades menores y variables, en el intestino delgado proximal, el colon y el páncreas. La gastrina regula la secreción y la síntesis de histamina. Actúa directamente sobre las células ECL para inducir hiperplasia y displasia, y eventualmente neoplasia (carcinoides).⁶

Acetilcolina. Los receptores muscarínicos en las células parietales son del subtipo M3.⁶ Estas interactúan directamente en las células ECL para liberar histamina y sobre las células D para suprimir la liberación de somatostatina.

Somatostatina. Es el principal inhibidor de la secreción de ácido. Desempeña un papel importante en la modulación de la liberación de gastrina. En el estómago, las células de somatostatina están estrechamente acopladas a sus células diana (células parietales, ECL y gastrina) ya sea directamente a través de procesos citoplásmicos o indirectamente a través de la circulación local. Un aumento en la acidez luminal actúa para atenuar la secreción de ácido a través de una vía que involucra la liberación de somatostatina tanto en el antro como en el fondo.⁶

Prostaglandinas. Son factores autocrinos que inhiben la secreción ácida estimulada por histamina y la liberación de histamina estimulada por gastrina. Son generadas en el epitelio y lámina propia gástrica, siendo sus principales productores los macrófagos y las células endoteliales capilares.⁹

Grelina. Es un péptido liberador de la hormona de

crecimiento, que ejerce múltiples acciones en la fisiología gastrointestinal, como el aumentar la ingesta de comida y la ganancia de peso, estimular la secreción de ácido y la motilidad gástrica. Se encuentra en las células endocrinas gástricas y el hipotálamo. Su liberación ocurre en períodos de ayuno y se cree que ejerce su acción al inducir la liberación de histamina mediante activación vagal nerviosa, lo que conduce a un aumento en la secreción de ácido por las células parietales. Su acción puede ser abolida con atropina o vagotomía cervical bilateral.¹⁰

Historia y evolución de las moléculas

A pesar de su uso extendido en la actualidad, la utilización de los antisecretores se remonta tan solo al siglo actual, y su “perfeccionamiento” a través de los IBP ocurrió tan sólo hace unas décadas, con el lanzamiento del omeprazol a finales de la década de los 80s.¹¹ El camino hacia el diseño de fármacos antisecretores con los beneficios actuales ha sido largo, arduo, y como en toda historia de algún descubrimiento, un tanto fortuito. Los planteamientos “fisiopatológicos” comenzaron siendo meros conceptos de la lógica humana (mas no química) acerca de los ácidos, considerados en tiempos antiguos como alimentos agrios o amargos, que debían evitarse o contrarrestarse con remedios como los almidones o la leche.¹² En análisis más científicos, se conoció el HCl en el siglo XV; se pensó su presencia en los siglos XVI y XVII por Paracelso y Van Helmont, respectivamente, pero fue hasta 1823 cuando el británico William Prout demostró que el jugo gástrico contenía ácido clorhídrico.¹³ Así, el ácido se convirtió en el “enemigo” a tratar en las enfermedades gastrointestinales. En 1910, Schwartz postuló el mecanismo de la formación de úlceras pépticas, como una batalla entre los jugos gástricos y las resistencias mucosas.

En los años 60s, se pensaba que la acidez estomacal se reduciría aumentando el consumo de alimentos inhibidores del ácido, como las grasas y disminuyendo el consumo de alimentos estimulantes del ácido como las proteínas; se prevenía la distensión antral al recomendar porciones de comida tan escasas como 150 ml a través de la limitación de la secreción de gastrina; se prohibían secretagogos como los jugos de carne, café y alcohol; el extremo era, aislar de eventos sociales al enfermo para evitar estimulación del ácido al observar comidas prohibidas.¹² De esta manera, se diseñaron estrategias de comprobación del papel del ácido en la enfermedad, como retos de alimentos, medición de la secreción basal y máxima de ácido estomacal, entre otras, que llevaron igualmente a la implementación de tratamientos inhibidores del ácido, como radioterapia y congelamiento gástrico, con el objetivo de causar aclorhidria a través de daño mucoso. Otras soluciones definitivas para disminuir la secreción de ácido, correspondieron a procedimientos quirúrgicos como la vagotomía o la resección gástrica parcial o total.

Estos escenarios, dieron pie al diseño de medicamentos enfocados a la antisecreción o inhibición del ácido, con diferentes modelos y mecanismos de acción, cada uno con diversas tasas de respuesta y eficacia. En la década de los 50s se sintetizaron antagonistas del receptor muscarínico no

selectivos como inhibidores del ácido, cuyo principal problema era no tener una dosis bien establecida para la supresión del ácido y la sanación de úlceras (que era la manera de medir su eficacia en ese tiempo). De este grupo de medicamentos, se tiene registro de uso de glicopirronio y L-hiosciamina con fallas en la secreción del ácido hasta en 20-30%, lo que causaba falta de sanación y recurrencia de úlceras duodenales. El primer antimuscarínico selectivo (M1) en el mercado fue la pirenzepina, con superioridad en el manejo de úlcera péptica contra placebo, pero, en análisis posteriores, fue inferior que los antagonistas de receptores H₂ (AR-H₂).¹²

El concepto de citoprotección gastroduodenal se refiere a los mecanismos de defensa que protegen la superficie mucosa de la retrodifusión del ácido clorhídrico y el desarrollo de daño superficial precursor de úlceras. En esta línea de tratamiento, se encuentran el sucralfato y el magaldrato, entre otras sustancias, que son capaces de unirse a la superficie de las úlceras de forma selectiva, previniendo así, mayor daño por ácido; además se le atribuyen actividades antipepsina y antisales biliares de forma simultánea, que aumentan su papel citoprotector. De igual manera, estimula la producción endógena de prostaglandinas gástricas, que inhiben la secreción de ácido clorhídrico. Este mecanismo es igualmente emulado por los análogos sintéticos de prostaglandinas, misoprostol y enprostil, cuyas virtudes incluyeron la protección de la mucosa gástrica y duodenal del daño por ácido clorhídrico, sales biliares, hipoperfusión, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).¹⁴

A partir de 1964, James Black lideró la investigación mediante la cual se sintetizó el primer AR-H₂, la burimamida, que derivó en una presentación viable para consumo oral llamada metiamida y que al final culminaría con el lanzamiento al mercado, en 1976, del primer AR-H₂ comercializado, la cimetidina, marcando un verdadero parteaguas en el manejo de las úlceras pépticas.¹⁵ La ranitidina surgió como su competencia en 1981, con modificaciones estructurales mínimas y un mejor perfil de seguridad en cuanto a efectos adversos, que la llevó a convertirse en el fármaco de prescripción mejor vendido para 1988. De este mismo grupo, se comercializaron la nizatidina y la famotidina, sin lograr superar el papel de la ranitidina en potencia.¹⁶ El mecanismo de secreción del ácido había podido ser inhibido, hasta entonces, de forma parcial. Existen 3 tipos de receptores en la membrana basolateral de las células parietales: gastrina, acetilcolina e histamina, lo que justificaba los mecanismos de acción de los anticolinérgicos y AR-H₂. Cuando se volvió claro que la H⁺/K⁺-ATPasa era la enzima reguladora de la secreción de ácido clorhídrico en la célula parietal, fue posible sintetizar componentes que inhibieran la vía común de la secreción del ácido.

Así surgieron los primeros modelos de desarrollo de los IBP que, a la postre, mostraron mejor perfil de seguridad, tolerancia y capacidad de inhibición del ácido que los medicamentos hasta esa fecha aprobados.¹¹ Los IBP son derivados del benzimidazol, cada uno de ellos con variantes en sus anillos, que los vuelven moléculas de diferentes características, aunque esencialmente, con el mismo mecanismo de acción. Para finales de la década de los 60s, el

comportamiento del mercado de los antisecretores hacía pensar que no había mucho qué agregar en el campo de los que, hasta ese momento, se consideraban los mejores, es decir los AR-H₂. Así, de forma independiente, Takeda en Japón, diseñó la 2-piridiltioacetamida (AG-35); y Servier en Francia, encontró actividad antisecretora en derivados de tioamida (incluyendo AG-35) que codificó como CMN-131. Es de destacar que sus investigaciones eran independientes y, aparentemente, desconocidas entre ellos, concluyendo ambos que dichos compuestos tenían una alta toxicidad en animales. AB Hässle, en Suecia, con la base de CMN-131, se dedicó a la búsqueda de compuestos con menor toxicidad, eliminando el grupo tioamida e incorporando un anillo benzimidazol, logrando así la síntesis de timoprazol (H 124/26), que tenía el mismo perfil antisecretor sin la toxicidad de sus predecesores; sin embargo, se le atribuyeron efectos adversos como el aumento de volumen tiroideo, por lo que evolucionó a picoprazol (H 194/94) y eventualmente, a partir de él, surgió el omeprazol (H 168/68).

De forma simultánea, Takeda, motivado por los hallazgos obtenidos por AB Hässle, se dedicó a la mejoría de sus moléculas, llegando así al diseño de AG-879 durante investigaciones de compuestos antiinflamatorios y antialérgicos. Posteriormente se supo que AG-879 equivalía a H 83/69 (precursor inmediato del timoprazol). A este compuesto se le agregaron compuestos fluorinados, llevando finalmente al diseño final del lansoprazol (AG-1749). Los primeros reportes de la eficacia del omeprazol fueron publicados en 1983, después de 2 años de pruebas en humanos. Sin embargo, debido a la asociación durante ese tiempo con carcinogénesis en ratas, se detuvieron las investigaciones en 1984, logrando demostrar la no causalidad neoplásica, lo que permitió que en 1988 se presentara al omeprazol como el primer IBP comercialmente disponible, seguido del lansoprazol, que fue presentado y lanzado al mercado en 1991. El pantoprazol alcanzó su comercialización en 1994, con mejoría en el sentido de tener menor efecto en el citocromo P-450 y, por lo tanto, menos probabilidad de interacción con otros fármacos.¹⁷

Durante este tiempo, se observó cierto grado de variabilidad en la eficacia de los IBP, lo que se atribuyó a la existencia de diferentes tipos de metabolizadores entre los individuos (lentos y rápidos). Así, se utilizaron los isómeros ópticos del omeprazol y lansoprazol para el diseño y comercialización de esomeprazol y dexlansoprazol, respectivamente. A la fecha, se tienen comercialmente disponibles 7 IBP: Dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol e ilaprazol. En la actualidad, como en su momento lo vivieron los AR-H₂, la innovación en la supresión del ácido parece no tener tanto más que ofrecer por parte de los IBP, existiendo en la actualidad inhibidores más selectivos como los bloqueadores de ácido competitivos de potasio (*P-CABs*), como el vonoprazan y el tegoprazan.⁴

Indicaciones actuales

La evolución de las indicaciones para el uso de los antisecretores, se centra principalmente en el uso de los IBP.

Cuadro 1. Indicaciones aceptadas para el uso de IBP.

Esofagitis erosiva (curación y mantenimiento)
ERGE y sus variantes fenotípicas (curación y control de síntomas)
-Reflujo no erosivo
-Síntomas extraesofágicos
-Estenosis esofágica
-Esófago de Barrett (independientemente de sus síntomas)
Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> (en combinación con antibióticos)
Tratamiento a corto plazo de úlcera péptica <i>H. pylori</i> negativa y mantenimiento de cicatrización
*AINEs
-Dispepsia inducida por AINEs
-Curación de úlcera gástrica asociada a AINEs
-Reducción de riesgo de úlcera gástrica asociada a AINEs
Condiciones patológicas con hipersecreción (síndrome de Zollinger-Ellison)
Pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica prolongada
Tratamiento de dispepsia funcional a corto plazo
*Usuarios de antiagregantes plaquetarios
*Factores de riesgo:
-Edad > 70 años
-Historia previa de úlceras
-Historia de complicaciones, especialmente sangrado
-AINEs a dosis altas o en combinación con otros fármacos (esteroides, ISRS, warfarina)
-Uso de aspirina, especialmente en combinación con otros fármacos
-Uso de AINEs de forma aguda en pacientes que toman anticoagulantes

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideo; ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: Inhibidores de bomba de protones; ISRS: inhibidores selectivos de recaptura de serotonina.

Actualmente, existen indicaciones aceptadas por organismos reguladores como la FDA en Estados Unidos o el NICE en Gran Bretaña, así como usos apoyados por autoridades científicas como sociedades médicas internacionalmente reconocidas. El uso avalado de los IBP se encuentra resumido en el cuadro 1.¹⁸ Además de estas indicaciones, los IBP se han aplicado, de forma novel en diversas condiciones como la esofagitis eosinofílica; tratamiento de enfermedades virales y del tracto respiratorio; y coadyuvantes en el tratamiento del cáncer. Dichos usos clínicos se tienen observados y explicados fisiopatológicamente por las propiedades antiinflamatorias atribuidas a los IBP, sin embargo sin constituir una indicación como monoterapia ni con la suficiente evidencia científica para su recomendación absoluta.¹⁹

Efectos adversos de los IBP e interacciones medicamentosas

Los IBP han demostrado tener un perfil de seguridad muy favorable y es poco común que un paciente suspenda estos medicamentos debido a efectos secundarios. Sin embargo, cada vez son más los pacientes que toman IBP de manera crónica por lo que los posibles efectos adversos a largo plazo están recibiendo cada vez mayor atención.

Metabolismo de calcio, fracturas y osteoporosis

La inhibición ácida a corto plazo por ingesta de IBP no influye en la absorción de calcio. El mecanismo fisiopatológico de la hipocalcemia inducida por IBP aún no está claro, la evidencia experimental indica que los IBP podrían inhibir el transporte de calcio paracelular por aumento del pH luminal; otro mecanismo es la hipergastrinemia inducida por IBP que produce hiperplasia e hipertrofia paratiroidea y aumento de la secreción de parathormona (PTH).

En una revisión sistemática de los riesgos del uso de IBP para fracturas y un metanálisis de 1,668 estudios observacionales controlados 10 (4 cohortes y 6 casos-control) con 223,210 casos de fracturas se observó que los usuarios de IBP, comparados con los no usuarios de IBP, tenían OR para fractura de cadera de 1.25 (IC 95%=1.14–1.37). El OR para fractura vertebral fue 1.50 (IC 95%=1.32–1.72) y para fractura de muñeca/antebrazo de 1.09 (IC 95%=0.95–1.24). En el subgrupo de fractura de cadera, esta asociación se observó tanto con IBP a dosis altas como en dosis normal. La corta duración del uso de IBP se asoció con un mayor riesgo de desarrollar fractura de cadera (OR=1.24; IC 95%=1.19–1.28), mientras que no hubo un aumento significativo en uso de IBP el largo plazo (OR=1.30; IC 95%=0.98–1.70). Hubo heterogeneidad clínica y estadística entre los estudios para el análisis principal y la mayoría de los análisis de subgrupos por los resultados deben ser interpretados con cautela ya que los estudios observacionales no pueden aclarar si la asociación epidemiológica observada es un efecto causal o un resultado de confusión no medida/residual. Por lo tanto, se requieren más estudios controlados aleatorios para confirmar o refutar estos resultados.²⁰

Metabolismo del hierro

El hierro dietético está presente en los alimentos como no hemo (66%) o hierrohemo (32%), y la absorción del hierro no hemo mejora notablemente con el ácido gástrico. El ácido triclórico ayuda a las fuentes de alimentos que no contienen hierro hemo a disociar y solubilizar las sales de hierro, lo que permite que se reduzcan al estado ferroso, lo que permite la formación de complejos con ascorbato, azúcares y aminos que facilita la absorción. Se ha demostrado que numerosas afecciones clínicas asociadas con aclorhidria, hipoclorhidria por gastritis atrófica o anemia perniciosa, resecciones gástricas, vagotomía, se asocian con disminución de la absorción de hierro y/o anemia por deficiencia de hierro.¹¹

Deficiencia de vitamina B12

El ácido gástrico es importante para la liberación de vitamina B12 de los alimentos ingeridos, las células parietales gástricas también ya que son la fuente del factor intrínseco que es esencial para la absorción de vitamina B12 por lo tanto, altas dosis de IBP podrían contribuir a la reducción crítica del factor intrínseco. Para comprobar la asociación de consumo de IBP con deficiencia de hierro, se realizó un estudio que determinó de los niveles séricos de vitamina B12 y el uso

previo de medicamentos supresores de ácido en 25,956 pacientes con diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 y con 184,199 pacientes sin deficiencia de vitamina B12. Entre los pacientes con deficiencia de vitamina B12, 3,120 (12.0%) recibieron IBP por 2 años o más, 1087 (4.2%) recibieron H2RA por 2 años o más y 21,749 (83.8%) ningún medicamento. Entre los pacientes sin deficiencia de vitamina B12 13,210 (7.2%) recibieron un suministro de IBP de 2 o más años, 5,897 (3.2%) recibieron un suministro de H2RA de 2 años o más y 165,092 (89.6%) no recibieron ningún tratamiento. Se asoció un suministro de 2 o más años de IBP (OR, 1.65 [IC del 95%, 1.58-1.73]) y un suministro de 2 o más años de H2RA (OR, 1.25 [IC del 95%, 1.17-1.34]). Con un mayor riesgo de deficiencia de vitamina B12.²¹

Hipomagnesemia

La homeostasis del magnesio es esencial para muchos procesos intracelulares y depende del equilibrio de la absorción intestinal y la excreción renal. La hipomagnesemia puede surgir de diversos trastornos, entre estos el uso de IBP con <25 casos publicados desde el 2006.²⁰ Un estudio que reportó 10 casos de hipomagnesemia grave, todos en tratamiento con IBP por un promedio de 8.3+/-3.5 años. Ocho de ellos con consumo de diuréticos en la presentación inicial. Hubo 18 ingresos hospitalarios de urgencias con hipomagnesemia severa. Los suplementos orales y parenterales de magnesio fueron relativamente ineficaces para corregir el problema, pero la suspensión de la terapia con IBP condujo a una rápida resolución de la hipomagnesemia (dentro de 2 semanas en cinco pacientes cuidadosamente monitorizados), con beneficios sintomáticos.

La terapia con IBP a largo plazo puede causar hipomagnesemia sintomática grave, afectando la secreción de PTH, lo que condiciona, a su vez, hipocalcemia. Tales desequilibrios resuelven con la suspensión del IBP. Se recomienda vigilancia del magnesio sérico anualmente en pacientes que reciben IBP a largo plazo o en presencia de síntomas.²² El uso de IBP puede inhibir el transporte activo de magnesio en el intestino, aunque no está claro si este es un efecto idiosincrático.²³ En la última década, la comprensión del transporte de magnesio transcelular mejoró con el descubrimiento de varias mutaciones genéticas en receptor melastina (TR PM), posible etiología de la hipomagnesemia relacionada con IBP.²⁰

Daño renal agudo y crónico

Se piensa que la nefritis intersticial aguda (NIA) inducida por IBP es un efecto común que se desencadena por una reacción inmune de hipersensibilidad al fármaco o uno de sus metabolitos. Rossert encontró NIA inducida por fármacos en <5%, por lo que es de suma importancia realizar una biopsia renal para establecer el diagnóstico correcto.²⁴ Se realizó un metaanálisis en pacientes con lesión renal aguda (LRA) y consumo de IBP incluyendo cinco estudios de cohorte y dos de casos y controles, incluyendo un total de 513,696 casos de uso de IBP entre 2,404,236 participantes. El riesgo relativo combinado ajustado de LRA en pacientes con IBP fue de 1.61 (IC 95%: 1.16-2.22; $I^2 = 98.1\%$). Se necesitan más estudios prospectivos para aclarar dicha asociación.²⁵ Un estudio que

midió la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con consumo de IBP, que incluyó un total de 76,462 pacientes; de ellos 19,311 desarrollaron ERC, 24.4% de los cuales se encontraban en tratamiento con IBP. El análisis logístico mostró mayores probabilidades de desarrollo de ERC OR 1.10 (IC 95%: 1.05-1.16) y mortalidad OR: 1.76 (IC 95%: 1.67-1.84) entre los pacientes que tomaron IBP en comparación con los que no lo tomaron. El uso de IBP se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de ERC y muerte, encontrando un desarrollo de ERC en un 10%.²⁶ La nefritis intersticial relacionada a IBP es rara, idiosincrática y difícil de predecir. Requiere un alto nivel de sospecha clínica. Si bien no hay pruebas suficientes para establecer una relación causal con certeza, parece haber una asociación de baja prevalencia.²⁷

Demencia

Los folatos y la vitamina B12 tienen funciones fundamentales en la función del sistema nervioso central (SNC), especialmente en la conversión de la homocisteína en metionina mediada por la metionina sintasa, que es esencial para la síntesis de nucleótidos y la metilación genómica y no genómica, además de desempeñar funciones en la prevención de trastornos del estado de ánimo y demencias, incluida la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular en personas de edad avanzada, por lo que su deficiencia secundaria al consumo de IBP puede tener repercusión.²⁸ Un evento clave en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer (EA) es la acumulación de especies amiloide- β ($A\beta$) en el cerebro, derivada de la escisión secuencial de la proteína precursora amiloide por las secretasas β y γ . Se ha encontrado que el lansoprazol aumenta la producción de $A\beta_{37}$, $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ y disminuye los niveles de $A\beta_{38}$ en modelos de células amiloides tanto *in vitro* e *in vivo*.²⁹

En 73,679 pacientes mayores de 75 años de edad sin demencia al inicio del estudio, ajustando factores de confusión (edad, sexo, comorbilidades y polifarmacia), los pacientes que recibieron IBP (n=2950) tuvieron un riesgo significativamente mayor de demencia en comparación con los pacientes que no lo recibieron (n=70 729) OR 1.44 (IC 95% 1.36-1.52; $p < 0.001$).³⁰ En otro estudio, los IBP no incrementaron el riesgo de EA entre 70,718 paciente finlandeses. La toma de IBP no se asociaba con un aumento del riesgo de EA en una ventana de tres años OR 1.03 (IC 95%: 1.00-1.05). De forma similar, no se halló una asociación incluso entre los que tomaban una dosis más alta o usaban IBP durante más de tres años.³¹

Infarto agudo al miocardio

Los IBP pueden competir con la isoenzima hepática citocromo P450 2C19 (CYP2C19), inhibiendo así la activación de clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo, lo que aumenta la probabilidad de formación de coágulos en pacientes con riesgo coronario, trombosis e infarto de miocardio.¹ La dimetilarginina (ADMA) es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa (ONS) cuya elevación en plasma se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, debido a la atenuación de los efectos vasoprotectores de la ONS endotelial. Los IBP

elevan el nivel de ADMA y reducen los niveles de óxido nítrico (NO) en modelos murinos y tejidos humanos (no vivos). Los IBP aumentan la ADMA porque se unen e inhiben a la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH), la enzima que degrada la ADMA.³² A pesar de esto, no se ha demostrado causalidad del consumo de IBP e infarto agudo al miocardio, por lo que debemos esperar más estudios con mejor calidad de evidencia.

Infección por *Clostridium difficile*

El *Clostridium difficile* (CD) es la principal causa infecciosa de diarrea asociada con antibióticos y representa el 12% de las infecciones adquiridas en el hospital. La literatura reciente ha demostrado un mayor riesgo de infección por CD con el uso de IBP. Se desconoce el mecanismo exacto, con hipótesis que señalan que la forma vegetativa de CD, que en condiciones fisiológicas es eliminada por el ácido, sobrevive en el contenido gástrico cuando el pH se modifica a >5.³³ Se realizó una evaluación sistemática del riesgo de infección por CD adquirida en el hospital después de la exposición al IBP. Se encontraron 23 estudios observacionales 10,307 casos de infección por CD adquirida en el hospital, mostrando probabilidades de 1.81 (IC 95% 1.52-2.14) en pacientes con consumo de IBP, concluyendo que los IBP aumentan significativamente el riesgo.³⁴

Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

Un metaanálisis con total de 19 artículos con 7,055 sujetos mostró una asociación estadísticamente significativa entre el aumento del riesgo de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO del inglés *small intestinal bacterial overgrowth*) y el uso de IBP (OR 1.71, IC 95%: 1.20-2.43). Los análisis de subgrupos demostraron una asociación entre el uso de IBP y el SIBO en estudios que emplearon el cultivo de aspirados de intestino delgado y las pruebas de aliento de hidrógeno con glucosa como pruebas de diagnóstico para SIBO, sugiriendo que el uso de IBP aumenta moderadamente el riesgo de SIBO.³⁵

Colitis microscópica

La colitis microscópica (CM) causa diarrea crónica y se ha asociado previamente con el uso de IBP. En un período de 10 años, se identificaron 10,652 pacientes con diagnóstico de CM, de los cuales 6,254 (59%) tenían colitis colagenosa y 4,398 (41%) colitis linfocítica. Se encontraron asociaciones fuertes entre el uso actual de IBP y la colitis colagenosa (OR 6.98; IC 95%: 6.45-7.55) y la colitis linfocítica (OR 3.95; IC 95%: 3.60-4.33). Esta asociación se observó con cualquier tipo de IBP. La asociación más fuerte fue con el uso actual de lansoprazol tanto para la colitis colagenosa como para la colitis linfocítica.³⁶

Encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea

El efecto deseado de los IBP es disminuir la producción de ácido gástrico y elevar el pH del estómago, pero como efecto secundario, esta eliminación de la barrera del ácido gástrico facilita el crecimiento excesivo de bacterias intestinales. Esto aumenta el riesgo de traslocación de las bacterias intestinales

a los ganglios mesentéricos y, desde allí, a la sangre y los glóbulos. En un estudio con 865 pacientes con cirrosis y ascitis, se vio que 39% utilizaban IBP. Hubo 189 episodios nuevos de encefalopatía hepática (EH) durante el seguimiento y el riesgo acumulado de 1 año fue del 31% para quienes usaron IBP al inicio del estudio versus 25% para los que no lo hicieron. El índice de riesgo ajustado por el factor de confusión (HR) de EH para el uso actual de IBP versus no uso actual fue de 1.36 (IC 95%: 1.01-1.84). El HR para EH manifiesto fue mayor (1.88; IC: 95%: 1.21-1.91). Durante el seguimiento, 86 pacientes desarrollaron peritonitis bacteriana espontánea (PBE). El HR ajustado de PBE para los usuarios actuales de IBP versus no usuarios fue de 1.72 (IC 95%: 1.10-2.69).³⁷

Neumonía

Para valorar la asociación entre el uso de fármacos supresores del ácido y el riesgo de neumonía se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis con 31 estudios: cinco estudios de casos y controles, tres estudios de cohortes y 23 ensayos controlados aleatorios. Un metaanálisis de los ocho estudios observacionales mostró que el riesgo general de neumonía era mayor entre las personas que usaban IBP (OR 1.27, IC 95%: 1.11-1.46).³⁸

Miopatía

En la base de reacciones adversas a medicamentos de la OMS (VigiBase) se encontraron un total 292 informes de diversas miopatías asociadas a IBP, excluyendo 868 casos de "mialgia". En este análisis, 69 pacientes se recuperaron cuando se retiró el medicamento y, en 15 pacientes, la reacción se repitió cuando se restableció el medicamento. En un tercio de los 292 casos, el IBP fue el único fármaco administrado y el único fármaco sospechado por el informador en el 57% en los casos que se utilizó medicación concomitante. En este análisis, se documentan tres casos índice. Uno involucra al mismo paciente que toma tres IBP diferentes (lansoprazol, esomeprazol y rabeprazol) en diferentes períodos de tiempo, con mialgia y debilidad muscular que ocurren con los tres medicamentos. En los otros dos casos índices, las miopatías con esomeprazol y omeprazol se informaron con una recaída positiva. En 27 casos se reportó miositis o polimiositis en 35 casos rabdomiólisis. En 9 de estos casos, el IBP se retiró y la reacción disminuyó. En 17 de los casos de rabdomiólisis, ésta ocurrió durante la primera semana en 9 casos y en 3 casos la reacción ocurrió entre 14 días y 3 meses de tratamiento. En 12 de estos pacientes, se tomó concomitantemente un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina). Estos casos proporcionan pruebas convincentes de que existe una asociación causal entre los IBP y miopatía, incluida la polimiositis.³⁹

Anemia

El mecanismo predominante para el desarrollo de anemia en pacientes con consumo de IBP es a través de la reducción de acidez gástrica que condiciona una absorción reducida de hierro y vitamina B12.¹

Pólipos de glándulas fúndicas

El uso prolongado de IBP se asocia con un aumento de hasta cuatro veces el riesgo de pólipos de glándulas fúndicas. Desde el punto de vista etiológico, estos pólipos parecen surgir debido a la hiperplasia de las células parietales y las protuberancias de las células parietales que resultan de la supresión ácida. En un estudio con 599 pacientes, de 322 usuarios de IBP, 107 tenían pólipos de glándulas fúndicas. El uso a largo plazo de IBP se asoció con un mayor riesgo de pólipos de glándulas fúndicas (uso de 1-4.9 años: OR 2.2, IC 95%: 1.3-3.8; ≥ 5 años: OR 3.8, IC 95%: 2.2-6.7) mientras que la terapia a corto plazo (<1 año) no lo fue (OR 1.0, IC 95%: 0.5-1.8).⁴⁰

Asociación con infección por *Helicobacter pylori*

La infección por *H. pylori* causa gastritis crónica activa con localización predominante en el antro gástrico. Esto predispone al desarrollo de atrofia de la mucosa, metaplasia intestinal, displasia y eventualmente, cáncer gástrico. Los efectos de la supresión ácida sobre la infección por *H. pylori* y la gastritis asociada no están claros. Sin embargo, el rápido desarrollo de la gastritis atrófica se ha observado de manera constante en varios estudios durante la baja producción de ácido. La terapia con IBP produce un fuerte aumento de la gastritis en cuerpo, lo que puede explicar el desarrollo de atrofia corporal en un número sustancial de pacientes después de varios años de tratamiento supresor de ácido continuo. Los pacientes que necesitan terapia supresora de ácido a largo plazo deben recibir terapia de erradicación si son *H. pylori* positivos.⁴¹

Interacciones medicamentosas

Debido a que los IBP elevan el pH intragástrico interfieren con la absorción de algunos medicamentos; la solubilidad de algunos fármacos puede reducirse sustancialmente en pH neutro en comparación con las condiciones ácidas. En este contexto, se ha demostrado que los IBP reducen la biodisponibilidad de muchos medicamentos (por ejemplo, ketoconazol, atazanavir) en un 50% o más en comparación con los valores de control. El omeprazol se asoció con reducción en el aclaramiento sistémico de diazepam en 30% y de fenitoína en el 10%. Altera la farmacocinética del metotrexato y del micofenolato de mofetilo, que se caracterizaron por una disminución en la exposición máxima y la disponibilidad de ácido micofenólico. Se han realizado numerosos estudios posteriores para investigar el potencial de interacciones entre los IBP y otros medicamentos asociados con la inhibición metabólica de las actividades enzimáticas del CYP450. De los IBP, en especial el omeprazol, tiene un potencial considerable para las interacciones farmacológicas debido a su alta afinidad por el CYP2C19 y su afinidad moderada por el CYP3A4. En contraste, el pantoprazol-Na parece tener menor potencial de interacciones con otros medicamentos. El lansoprazol y rabeprazol también parecen tener un potencial de interacción más débil que el omeprazol, aunque sus perfiles de interacción, junto con los de esomeprazol y dexlansoprazol, se han investigado de manera menos exhaustiva.

Sólo unas pocas interacciones de medicamentos que involucran a los IBP son de importancia clínica, entre ellas su

efecto perjudicial al inhibir el metabolismo de clopidogrel dominado por CYP2C19 en su metabolito activo. El omeprazol induce actividad de CYP1A2 solo en una dosis alta (120 mg diarios) pero no en una dosis estándar (40 mg diarios).²⁶ En un estudio doble ciego controlado con placebo con 124 pacientes sometidos a implante de stent coronario, recibieron aspirina (75 mg/día) y clopidogrel (dosis de carga, seguida de 75 mg/día); fueron asignados al azar para recibir omeprazol concomitantemente (20 mg/día) o placebo durante 7 días, encontrando que la actividad del clopidogrel en las plaquetas, probada por la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP), disminuye en los pacientes que reciben tratamiento con IBP. El omeprazol redujo significativamente el efecto inhibitorio de clopidogrel en la plaqueta P2Y12 según lo evaluado por la prueba de fosforilación VASP. El impacto clínico de estos resultados sigue siendo incierto, pero merece una mayor investigación.^{26,42,43}

Proyecciones

A pesar de que los IBP son notablemente efectivos y seguros para lograr una adecuada supresión ácida gástrica, todavía se encuentran lejos de ser el antisecretores "ideal", ya que un fármaco antisecretores ideal debería permitir control ácido total y ser dependiente de la dosis, además sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas deberían ser predecibles. Asimismo, el fármaco ideal debería tener una biodisponibilidad oral alta, un inicio de acción rápido y pocas, o ninguna, interacción con alimentos o uso concomitante de otros fármacos, así como no tener efectos adversos.⁴⁴ Es por esto que la investigación ha continuado y han surgido nuevas moléculas, algunas de la misma familia como el ilaprazol y otras, como ya se ha comentado, pertenecientes a un nuevo grupo de fármacos, P-CABs, siendo el primero y próximamente en México el vonoprazan, y más recientemente el tegoprazan. El ilaprazol es un nuevo IBP, que se utiliza desde hace varios años en Asia, sobre todo Corea del Sur, donde fue creado y más recientemente en China. Es importante mencionar que recientemente ha llegado a nuestro país. El mecanismo de acción del ilaprazol para suprimir la secreción ácida, es prácticamente el mismo que el omeprazol, sin embargo, estudios pre-clínicos han reportado una vida media más prolongada y mayor supresión ácida de una manera dosis-dependiente, siendo su seguridad similar a la reportada con el omeprazol. Esta superioridad incluso siendo probada contra el esomeprazol.⁴⁵⁻⁴⁶ Incluso se cuenta con presentación intravenosa, contando ya con evidencia de su efectividad para el tratamiento de úlcera péptica a dosis de 10 mg cada 24 hrs en comparación con el resto de IBP, y la presencia de menos efectos adversos, así como no presentar afectación en sus efectos por polimorfismos en el CYP2C19. Llegándose a postular que 5 mg de ilaprazol equivalen a la potencia de 20 mg de omeprazol.⁴⁷ Además, existen más patologías gastrointestinales para las cuales se ha demostrado alta efectividad con el ilaprazol como ERGE erosiva, enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), en erradicación para *H. pylori*, e incluso en procedimientos endoscópicos como la disección endoscópica de la submucosa, donde la

supresión ácido es de vital importancia para evitar complicaciones.⁴⁸⁻⁵¹

Los P-CABs se desarrollaron en los 80s, y han sido estudiados por varias compañías farmacéuticas en el mundo, ya que inhiben de manera rápida, efectiva y reversible la bomba de protones. Sin embargo varias moléculas no han llegado al mercado por efectos adversos además de no demostraron superioridad contra los IBP (linaprazan y soraprazan).⁴

El vonoprazan es un P-CAB altamente estudiado y probada su eficacia sobretodo en países asiáticos. Se trata de una molécula con mayor afinidad y menor aclaramiento en las células parietales gástricas que los IBP convencionales, en específico lansoprazol. Al exponerse a condiciones ácidas permanece estable y el ácido no lo neutraliza. Su concentración es 10 veces mayor en el canalículo secretor de la célula parietal, que en el plasma, lo que le permite inhibir la bomba de H^+/K^+ -ATPasa por mayor tiempo que un IBP convencional.^{4,52} Otra ventaja del vonoprazan es que se puede consumir antes, durante o posterior a los alimentos y la tasa de absorción no se afectará, llegando a alcanzar la concentración plasmática máxima en menos de 2 horas, posteriormente la vida media en plasma es de 9 h, lo anterior en comparación con los IBP convencionales los cuales se deben consumir 30-60 minutos antes del alimento para garantizar su absorción, además la vida media plasmática es de 2 h. Por lo anterior, el vonoprazan permanece más tiempo en sangre y puede bloquear rápidamente y continuamente la secreción ácida gástrica.

Un IBP convencional requiere de 3 a 5 días para alcanzar y mantener una inhibición de la secreción ácida gástrica continua, en comparación con esto, el vonoprazan con una dosis única de 20 mg puede aumentar el pH gástrico a 7 en 4 horas, siendo este efecto lo que ha mostrado su superioridad en esofagitis erosiva. Lo anterior ya probado desde hace varios años en países asiáticos como Japón, así como con evidencia ya en occidente, en el Reino Unido.⁵²⁻⁵³ Una de las indicaciones clínicas actuales para el uso de vonoprazan es como parte de inhibidor de la secreción ácida en la terapia de erradicación para *H. pylori*, incluso con evidencia en meta-análisis con terapia triple clásica a favor del vonoprazan en comparación del lansoprazol. Además, evidencia reciente propone mayor eficacia para erradicar *H. pylori* en aquellas cepas resistentes a claritromicina.⁵⁴⁻⁵⁵ Otra indicación para el

vonoprazan es la ERGE erosiva, contando ya con múltiples estudios demostrando no solo, la no inferioridad, si no de hecho, mejor respuesta con el vonoprazan para la respuesta de las erosiones esofágicas, así como para evitar su recurrencia.⁵⁶⁻

⁵⁷ Además el resto de indicaciones clínicas, para las cuales se ha demostrado no inferioridad en comparación con los IBP convencionales son por un lado en el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, con excelentes resultados a 8 semanas.⁵⁸ Por otro lado se ha comprobado en estudios fase 3 la eficacia del vonoprazan para la prevención de recurrencia de úlceras pépticas por AINEs y por ácido acetil-salicílico a dosis cardioprotectoras.⁵⁹⁻⁶⁰ La eficacia del vonoprazan es indiscutible, sin embargo, como todo fármaco está asociado a efectos adversos. Al ser un excelente fármaco para inhibir la secreción ácida, se piensa que existe asociación con su uso a largo plazo, ocasionando hipergastrinemia, disbiosis, así como a infección por CD, sin embargo faltan estudios a largo plazo de los efectos adversos de este fármaco.^{4,61} Además se han reportado efectos adversos menores propios del fármaco como: nasofaringitis, diarrea, estreñimiento, inflamación del tracto respiratorio superior, gastroenteritis y eczema.⁵⁹⁻⁶⁰

Por último, un nuevo fármaco P-CAB, tegoprazan, ha demostrado en estudios *in vitro* y en modelos animales su efectividad para inhibir potentemente y continuamente la bomba de H^+/K^+ -ATPasa, sin embargo faltan estudios en humanos para valorar su efectividad y seguridad.⁶²

Conclusiones

Los fármacos antisecretores y en especial los IBP deben utilizarse en pacientes con una indicación médica precisa, de esta manera son fármacos confiables y seguros. Se recomienda utilizarlos a la menor dosis necesaria y por el menor tiempo posible.

Su eficacia y seguridad justifican su uso, incluso con los efectos adversos que se han asociado. Mismos que se han basado en estudios observacionales y con asociaciones débiles. Existen nuevos fármacos en desarrollo y por llegar a nuestro país con aparente mejor efectividad, sin embargo continuarán inhibiendo la secreción ácida y continuarán los efectos adversos asociados a esto.

Conflicto de interés. Los autores del precedente trabajo declaran no tener ningún conflicto de interés, el cual impida la libre comunicación de este manuscrito.

Referencias bibliográficas

1. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017 Jul;153(1):35-48.
2. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol*. 2012 Jul;5(4):219-32.
3. Sakurai K, Suda H. Efficacy of acid suppression therapy. In: Tominaga K, Kusunoki H (eds) Functional dyspepsia: Evidences in pathophysiology and treatment. Singapore: Springer; 2018.
4. Oshima T, Miwa H. Potent potassium-competitive acid blockers: A new era for the treatment of acid-related diseases. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Jul 30;24(3):334-44.
5. Esquivel-Ayanegui F. Nuevos fármacos en el tratamiento de la ERGE. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011; Supl.1(76):22-25.
6. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1842-60.
7. Silverthorn D. Fisiología Humana, Un enfoque integrado. 4º ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2008.
8. Andrés E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni M, Perrin AE, Noblet-Dick, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004 Aug 3;171(3):251-9.
9. Rodríguez-Palomo D, Alfaro-Benavides A. Actualización de la fisiología gástrica. *Med Leg Costa Rica*. 2010 Sep;27(2):59-68.
10. Yakabi K, Kawashima J, Kato S. Ghrelin and gastric acid secretion. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 7;14(41):6334-8.
11. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1):27-37.
12. Baron JH. The history of acid inhibition. *Yale J Biol Med*. 1994 May-Aug;67(3-4):97-106.
13. Rosenfeld L. William Prout: early 19th century physician-chemist. *Clin Chem*. 2003 Apr;49(4):699-705.
14. Fiske SC. Peptic ulcer disease, cytoprotection, and prostaglandins. *Arch Intern Med*. 1988 Oct;148(10):2112-3.
15. Molinder HK. The development of cimetidine: 1964-1976. A human story. 1994 Oct;19(3):248-54.
16. Kounenis G, Koutsoviti-Papadopoulou M, Elezoglou A, Voutsas A. Comparative study of the H2-receptor antagonists cimetidine, ranitidine, famotidine and nizatidine on the rabbit stomach fundus and sigmoid colon. *J Pharmacobiodyn*. 1992 Oct;15(10):561-5.
17. Senn-Bilfinger J, Sturm E. The development of a new proton-pump inhibitor: the case history of

- pantoprazole. In: Fischer J, Ganellin R (eds) Analogue-based drug discovery. Wiley; 2006.
18. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017 Jan;37:19-24.
 19. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQ, et al. A Review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Adv Ther.* 2017 May;34(5):1070-86.
 20. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010 Dec;12(6):448-57.
 21. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013 Dec 11;310(22):2435-42.
 22. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM.* 2010 Jun;103(6):387-95.
 23. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Aug;69(2):338-41.
 24. Sampathkumar K, Ramalingam R, Prabakar A, Abraham A. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. *Indian J Nephrol.* 2013 Jul;23(4):304-7.
 25. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Apr 24;11:1291-9.
 26. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Aug;49(8):509-33.
 27. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug;26(4):545-53.
 28. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol.* 2006 Nov;5(11):949-60.
 29. Montull B, Menéndez R, Torres A, Reyes S, Méndez R, Zalacain R, et al. Predictors of severe sepsis among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2016 Jan 4;11(1):1-9.
 30. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol.* 2016 Apr;73(4):410-6.
 31. Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No Association between proton pump inhibitor use and risk of Alzheimer's disease. *Am J Gastroenterol.* 2017 Dec;112(12):1802-08.
 32. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, et al. An unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation.* 2013 Aug 20;128(8):845-53.
 33. Jump RLP, Pultz MJ, Donskey CJ. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea?. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Aug;51(8):2883-7.
 34. Arriola V, Tischendorf J, Musuiza J, Barker A, Rozelle JW, Safdar N. Assessing the risk of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Dec;37(12):1408-17.
 35. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* 2018 Jan;53(1):27-36.
 36. Bonderup OK, Nielsen GL, Dall M, Pottegård A, Hallas J. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Sep;48(6):618-25.
 37. Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis patients with ascites. *Hepatology.* 2016 Oct;64(4):1265-72.
 38. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011 Feb;183(3):310-9.
 39. Clark DW, Strandell J. Myopathy including polymyositis: a likely class adverse effect of proton pump inhibitors? *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Jun;62(6):473-9.
 40. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, de Jong S, Kleibuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Nov 1;24(9):1341-8.
 41. Malfèrtheimer P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec;14(12):697-710.
 42. Wedemeyer R, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* 2014 Apr;37(4):201-11.
 43. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010 Dec;10(6):528-34.
 44. Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis.* 2006;24(1-2):11-46.
 45. Shin JS, Lee JY, Cho KH, Park HL, Kukulka M, Wu JT, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of oral doses of ilaprazole 10, 20 and 40 mg and esomeprazole 40 mg in healthy subjects: a randomised, open-label crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Sep;40(5):548-61.
 46. Wang H, Lang L, Ou N, Shi R, Hu H, Hu P, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of multiple-infusion ilaprazole in healthy chinese subjects. *Clin Drug Investig.* 2016 Jun;36(6):463-70.
 47. Ji XQ, Du JF, Chen G, Chen G, Yu B. Efficacy of ilaprazole in the treatment of duodenal ulcers: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014 May 7;20(17):5119-23.
 48. Song LJ, Kim HK, Lee NK, Lee SK. Prospective single arm study on the effect of ilaprazole in patients with heartburn but no reflux esophagitis. *Yonsei Med J.* 2018 Oct;59(8):951-9.
 49. Ahn HJ, Kim DP, Chu MS, Yun HJ, Kim SH, Lee SW, et al. Efficacy and safety of the triple therapy containing ilaprazole, levofloxacin, and amoxicillin as first-line treatment in *Helicobacter pylori* infections. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:1654907.
 50. Bang CS, Shin WG, Seo SI, Choi MH, Jang HJ, Park SW, et al. Effect of ilaprazole on the healing of endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcer: randomized-controlled, multicenter study. *Surg Endosc.* 2018.
 51. Xue Y, Qin X, Zhou L, Lin S, Wang L, Hu H, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, multi-center study of ilaprazole in the treatment of reflux esophagitis. *Clin Drug Investig.* 2016 Dec;36(12):985-92.
 52. Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, Hibberd M, Jenkins R, Okamoto H, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising TAK-438 (Vonoprazan) doses in healthy male Japanese/non-Japanese subjects. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015 Jun 25;6:e94.
 53. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto H, Hibberd M, Jenkins R, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(7):636-48.
 54. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jul;46(2):106-14.
 55. Li M, Oshima T, Horikawa T, Tozawa K, Tomita T, Fukui H, et al. Systematic review with meta-analysis: Vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2018 Aug;23(4):e12495.
 56. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, Kudou K, Hiramatsu N, Umegaki E, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Sep;42(6):685-95.
 57. Ashida K, Iwakiri K, Hiramatsu N, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, et al. Maintenance for healed erosive esophagitis: Phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole. *World J Gastroenterol.* 2018 Apr;24(14):1550-61.
 58. Miwa H, Uedo N, Watari J, Mori Y, Sakurai Y, Takanami Y, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan;45(2):240-52.
 59. Mizokami Y, Oda K, Funao N, Nishimura A, Soen S, Kawai T, et al. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut.* 2018 Jun;67(6):1042-51.
 60. Kawai T, Oda K, Funao N, Nishimura A, Matsumoto Y, Mizokami Y, et al. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut.* 2018 Jun;67(6):1033-41.
 61. Oshima T, Wu L, Li M, Fukui H, Watari J, Miwa H. Magnitude and direction of the association between *Clostridium difficile* infection and proton pump inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2018 Jan;53(1):84-94.
 62. Takahashi N, Take Y. Tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker to control gastric acid secretion and motility. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018 Feb;364(2):275-86.

Manifestaciones gastrointestinales en Diabetes Mellitus y factores asociados

Sánchez-Maza Yolopsi DJ., Meixueiro-Daza Arturo, García-Zermeño Karla R., Remes-Troche José M.

Autor para correspondencia

José María Remes Troche. Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz. Iturbide SN, Colonia Flores Magón, CP 91400, Veracruz, Veracruz, México.

Contacto al correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com

Palabras clave: candidiasis oral, complicaciones gastrointestinales, complicaciones esofágicas, Diabetes Mellitus, enfermedad hepática grasa no alcohólica, enteropatía diabética, esófago de Barrett, gastroparesia diabética, neoplasias gastrointestinales, periodontitis.

Keywords: Barrett's esophagus, Diabetes Mellitus, diabetic enteropathy, diabetic gastroparesis, esophageal complications, gastrointestinal complications, gastrointestinal neoplasms, non-alcoholic liver disease, oral candidiasis, periodontitis.



Manifestaciones gastrointestinales en Diabetes Mellitus y factores asociados

Sánchez-Maza YDJ^a, Meixueiro-Daza A^b, García-Zermeño KR^b, Remes-Troche JM^b

Resumen

La Diabetes Mellitus representa una enfermedad que afecta a un gran grupo de personas. Altera prácticamente a todos los sistemas y el grado de afectación depende de la duración y gravedad de la enfermedad, así como otras comorbilidades. La afectación gastrointestinal puede presentarse como dismotilidad esofágica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastroparesia, enteropatía, enfermedad hepática grasa no alcohólica y neoplasias gastrointestinales. El manejo óptimo de las complicaciones gastrointestinales es importante para el control metabólico apropiado de la diabetes y la mejora en la calidad de vida del paciente. Esta revisión es una actualización de las complicaciones gastrointestinales presentes en pacientes con Diabetes Mellitus con la finalidad de realizar un diagnóstico rápido, oportuno y de esta manera brindar un tratamiento adecuado.

Palabras clave: *candidiasis oral, complicaciones gastrointestinales, complicaciones esofágicas, Diabetes Mellitus, enfermedad hepática grasa no alcohólica, enteropatía diabética, esófago de Barrett, gastroparesia diabética, neoplasias gastrointestinales, periodontitis.*

Gastrointestinal manifestations of Diabetes Mellitus and associated factors

Abstract

Diabetes Mellitus affects a great number of persons, and causes damage to almost every organ system. The degree of affectation depends on the duration and severity of this condition, as well as other comorbidities. Gastrointestinal implications may include esophageal dysmotility, gastroesophageal reflux disease, enteropathy, nonalcoholic liver disease, and gastrointestinal neoplasms. Optimal management of gastrointestinal complications is important for appropriate metabolic control and to ameliorate patients' life quality. This review is an update of gastrointestinal complications in patients with Diabetes Mellitus, in order to diagnose quickly and treat appropriately.

Key words: *Barrett's esophagus, Diabetes Mellitus, diabetic enteropathy, diabetic gastroparesis, esophageal complications, gastrointestinal complications, gastrointestinal neoplasms, non-alcoholic liver disease, oral candidiasis, periodontitis.*

a. Servicio de Anestesiología. Hospital General de México, Ciudad de México.

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

Autor para correspondencia

José María Remes-Troche. Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz. Iturbide SN, Colonia Flores Magón, CP 91400, Veracruz, Veracruz, México. Contacto al correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) afecta a un gran grupo de personas. Se estima que alrededor de 415 millones de personas a nivel mundial la padecen y para el 2040 se cree que el número de pacientes incrementará hasta 642 millones¹. Los principales riesgos que se han ligado involucran complicaciones crónicas de carácter micro y macrovascular: estas complicaciones inducen disfunciones que pueden llevar de manera súbita a la muerte.

Se ha reportado que los pacientes afectados presentan mayor cantidad de síntomas gastrointestinales (GI) que los individuos controles². Los síntomas más prevalentes son: diarrea, estreñimiento, plenitud gástrica, pirosis e incontinencia fecal (IF). Algunos medicamentos también se han visto relacionados con la exacerbación de los síntomas. La metformina puede producir o aumentar la intensidad de la diarrea y llevar a IF³. Con respecto al control glucémico, los estudios han investigado si existe relación entre ésta y la intensidad de los síntomas.

La DM afecta prácticamente a todos los sistemas orgánicos, la duración y gravedad de la enfermedad pueden tener un impacto directo en la participación. Aunque las complicaciones GI son comunes en la diabetes de larga duración, la conciencia de éstas es baja entre los médicos. Esta revisión tiene como objetivo describir estas complicaciones y sus factores asociados, con la finalidad de identificar y realizar un diagnóstico oportuno con opciones terapéuticas adecuadas.

Enfermedad de la cavidad oral como alteración metabólica en DM

Las principales enfermedades en la cavidad oral incluyen infecciones por hongos y la enfermedad periodontal. Los síntomas incluyen: cavidad oral seca, enrojecimiento e hiperemia de la faringe y lesiones atróficas en la lengua. Las infecciones más frecuentes incluyen candidiasis, que del 40% hasta 60% de infecciones de la cavidad oral. Estudios realizados por Shenoy y cols., demostraron mayor frecuencia de infecciones por *Candida* en grupos de pacientes con DM tipo 1 (DM1), hasta en un 30% y 33% en DM tipo 2 (DM2), comparado con solo 7% en pacientes controles⁴. Los valores de UFC/mL fueron significativamente mayores en el grupo de DM que en individuos sanos. Este estudio también demostró una relación positiva entre las UFC/mL tanto en los valores de glucosa en ayuno y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c)⁴. El curso y la intensidad de la candidiasis refleja también la intensidad de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. En pacientes con resistencia a la insulina, la candidiasis se manifestó con un curso más grave (evaluado sobre la base de técnicas de laboratorio estándar y por defectos dentales) que en pacientes sanos⁵. Otra de las enfermedades frecuentes que afecta a pacientes con diabetes es la periodontitis. Ésta se desarrolla 2.6 veces más frecuente en pacientes con DM que la población sana, así como en pacientes con DM y desequilibrio metabólico, incrementando la incidencia a 2.9 veces^{5,6}. Paralelamente, se ha encontrado una relación bilateral⁷. En el metaanálisis de Wang y cols., realizado sobre la base de

estudios que incluyeron alrededor de 1,135 individuos, se confirmó que después de 3 meses de tratamiento intenso, dirigido a enfermedades periodontales, se detectaron valores reducidos de HbA1c⁸. Bialecka y cols. obtuvieron resultados similares, registraron una reducción significativa de HbA1c un año después de la amigdalectomía⁹. Los estudios confirmaron la necesidad de un control dental sistemático y un tratamiento intenso.

Alteraciones en la función esofágica

Una de las principales alteraciones relacionadas al esófago en pacientes con DM involucra las ondas peristálticas (baja amplitud de las contracciones y contracciones terciarias) con retraso del paso de alimento y disfunción del esfínter esofágico inferior (EEI) (disminución de la presión del EEI). Se ha informado que la prevalencia de alteraciones motoras esofágicas en la DM es tan alta como del 63%¹⁰. Las principales manifestaciones incluyen disfagia y pirosis. La prevalencia de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en DM se ha reportado en el 41%¹¹. Así mismo la esofagitis erosiva (EE) fue más frecuente (66.7%) en pacientes diabéticos con neuropatía que aquellos sin neuropatía (33.3%); además los síntomas fueron más frecuentes en el mismo grupo. En pacientes con DM tipo 2, la neuropatía periférica es un factor de riesgo independiente para la presencia de EE; por lo tanto, es recomendable la realización de estudios endoscópicos ante la mínima sospecha¹².

La obesidad y la resistencia a la insulina que frecuentemente acompañan a la DM, representan factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de esófago de Barrett, progresión de lesiones inflamatorias e intensificación de la disfagia¹⁰. La relación entre obesidad, DM y resistencia a la insulina se ha confirmado en varios estudios como factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinomas¹³⁻¹⁴.

En un modelo de regresión logística, se documentó la relación entre la incidencia de adenocarcinoma de esófago (ACE) tanto con la edad mayor a 50 años, raza negra y tabaquismo. Sin embargo, el aumento en la incidencia de ACE en pacientes diabéticos demostró ser independiente de la obesidad coexistente. El estudio también confirmó manifestaciones más severas de la ERGE en relación con valores altos de HbA1c¹⁵. También otras manifestaciones que se desarrollan con frecuencia, como la gastroparesia, promueven el desarrollo de ERGE, representando un factor de riesgo independiente para el desarrollo de adenocarcinoma¹⁶.

Actualmente el tratamiento de la ERGE implica fármacos procinéticos e inhibidores de la bomba de protones. Se ha demostrado que un curso de dos semanas de eritromicina reduce el tiempo medio de tránsito esofágico y el tiempo de vaciado gástrico en los pacientes con DM2. También se aconseja que beban líquidos inmediatamente después de tomar medicamentos para evitar la esofagitis inducida por píldoras¹⁷.

Alteraciones gástricas

Una de las complicaciones que se desarrollan frecuentemente en pacientes con diabetes es la gastroparesia.

Esta patología incluye signos y síntomas relacionados al tracto GI alto que refleja retardo en el vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción física. Los datos epidemiológicos indican su desarrollo en el 5%-12% de los pacientes con diabetes y de manera frecuentemente en aquellos afectados por otras complicaciones. En un estudio por Bharucha y cols., el 47% de los pacientes, ya afectados por otras complicaciones, presentaron retardo en el vaciamiento gástrico¹⁸.

Patogénesis

La patogenia de la gastroparesia diabética es multifactorial y en la actualidad es poco conocida. El retraso del vaciamiento gástrico puede ser el primer signo de gastroparesia¹⁹. Los altos niveles de HbA1c, la duración de la diabetes mayor a 10 años y la presencia de complicaciones macro y microvasculares son factores de riesgo para su desarrollo. La pérdida normal del complejo motor migratorio, contracciones antrales, espasmos del píloro y pobre acomodación gástrica e intestinal son características demostrables en la DM²⁰. Otros factores que pueden desempeñar un papel en la patogenia incluyen la alteración de los nervios que contienen óxido nítrico inhibitorio, ausencia de células intersticiales de Cajal o dismorfismo, fibrosis del músculo liso y macrófagos anormales que contienen infiltrados inmunes²¹⁻²². Las biopsias endoscópicas muestran una densidad y morfología anormal de la mucosa, lo que refleja un posible potencial para el diagnóstico endoscópico²³.

Características clínicas

El primer síntoma y más característico es la náusea, presente en el 90% de los pacientes. Otros síntomas son: vómitos, saciedad temprana, plenitud postprandial, distensión y dolor abdominal en cuadrante superior. Alrededor del 53% de los pacientes puede experimentar pérdida de peso, sin embargo aproximadamente un 20% refiere aumento de peso. Más de la mitad de los individuos afectados presentan síntomas de inicio agudo. Un tercio de los casos tiene síntomas crónicos con exacerbaciones periódicas y un tercio con progresión a la cronicidad²⁴. La distensión epigástrica y la sucusión son signos presentes en algunos pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico de gastroparesia se realiza mediante gammagrafía de vaciado gástrico con coloide de azufre marcado con tecnecio (^{99m}Tc) unido a alimentos sólidos²⁵. Este método cuantitativo no invasivo se considera el estándar de oro para diagnosticar gastroparesia. El paciente ingiere harina y huevo marcados con ^{99m}Tc y luego se mide el vaciado gástrico mediante gammagrafía a intervalos de 15 minutos durante 4 horas. Sin embargo, esta prueba carece de estandarización. Un nuevo método de escaneo simplificado de cuatro imágenes también ha mostrado resultados comparables²⁶. La *American Neurogastroenterology and Motility Society* recomienda una prueba con comida, que consiste en dos rebanadas de pan con mermelada, junto con dos huevos marcados con ^{99m}Tc y posteriormente realizar una gammagrafía a las 0, 1, 2 y 4 horas después de la comida. El diagnóstico se confirma si hay una retención del 90% a la hora, >60% a las 2 horas >10% a las 4 h²⁷. Un método alternativo es la cápsula de motilidad inalámbrica no digerible

(*smart pill*), que detecta el pH, temperatura y presiones intraluminales a medida que atraviesa el tracto GI. La cápsula transmite de forma inalámbrica los datos a un receptor que lleva el paciente hasta que se excreta. Si el vaciamiento gástrico es superior a 5 horas se correlaciona con las mediciones de la gammagrafía²⁸. Las pruebas no radiactivas de carbono-13 (¹³C) en el aliento cuantifican el CO₂ exhalado después de la asimilación duodenal de un sustrato estandarizado (octanato o espirulina *platensis*) son una alternativa a la gammagrafía²⁹. La principal ventaja de estas nuevas tecnologías es la ausencia de exposición a la radiación; sin embargo, su disponibilidad es limitada.

Además del retardo en el vaciamiento, los pacientes también pueden manifestar alteración en la contractilidad duodenal. En estudios realizados por Barshop y cols., observaron que la actividad contráctil duodenal se correlacionaba con los signos y/o síntomas de la gastroparesia y la actividad motora cardíaca³⁰.

Tratamiento:

Los tratamientos para gastroparesia incluyen medidas generales; modificaciones dietéticas, medicamentos que mejoren el vaciamiento gástrico o disminuyan los efectos de fármacos, terapias psicológicas y finalmente el tratamiento endoscópico o quirúrgico³⁰.

Dentro de las medidas generales se encuentra realizar comidas frecuentes en cantidades pequeñas, dietas líquidas (ya que la tasa de vaciado no suele estar alterada) y alimentos con bajo contenido lipídico y fibra no digerible. Además de una adecuada hidratación y corregir desequilibrios electrolíticos. Cualquier medicamento que pueda retrasar el vaciamiento gástrico debe suspenderse en la medida de lo posible. El mantenimiento de la euglucemia ha sido uno de los principios fundamentales del tratamiento.

Fármacos

Los fármacos más utilizados son los procinéticos, que aumentan la motilidad gastrointestinal. En general, estos aumentan la motilidad gástrica y mejoran el vaciamiento gástrico.

La mosaprida es un agonista selectivo de los receptores 5-HT₄ que acelera el vaciamiento gástrico. El citrato de mosaprida administrado por vía oral se ha asociado con un aumento significativo de la ingesta de alimentos en ratones ob/ob obesos, con una tendencia a disminuir las concentraciones de glucosa en sangre y fructosamina en ayuno, en comparación con los controles³¹. Otros agentes con efectos estimulantes gástricos incluyen los nuevos agonistas de los receptores 5-HT₄, como la: prucaloprida, velusetrag y naronaprida, sin embargo, no todos están disponibles en nuestro país³⁰.

La grelina es una hormona peptídica secretada por la mucosa gástrica y el páncreas. Es la primera hormona circulante que controla la saciedad. Una acción fisiológica importante es la regulación de la motilidad gástrica³². En un estudio se encontró que el uso intravenoso del agonista de grelina TZP-101 reduce las náuseas y los vómitos en pacientes con gastroparesia diabética en comparación con el placebo³³.

Un estudio retrospectivo reportó reducción de los síntomas en el 88% de los diabéticos que se les administró antidepresivos tricíclicos. El extracto de hierbas STW5

(iberogast) también ha mostrado beneficios en la dispepsia funcional y gastroparesia²⁰.

Tratamientos endoscópicos y quirúrgicos

Se han probado inyecciones pilóricas endoscópicas de toxina botulínica en el manejo de la gastroparesia. La mejoría de los síntomas y del vaciamiento gástrico persiste hasta por 3-6 meses, especialmente en mujeres con gastroparesia idiopática³⁴. Se ha demostrado que los implantes de estimulador eléctrico gástrico tiene beneficios que se extienden por más de 10 años y reducen hasta un 80% las náuseas y vómito. Además de mejoría en el estado nutricional y metabólico, la calidad de vida y asistencias de atención de salud³⁵. A pesar de esto, la mayoría de los estudios no muestran ningún efecto en el vaciamiento gástrico. Otra tecnología nueva el uso de estimuladores gástricos inalámbricos miniatura insertados endoscópicamente³⁶. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar la eficacia en comparación con otros procedimientos.

Los tratamientos quirúrgicos rara vez se realizan y se reservan para pacientes con síntomas refractarios que no mejoran con otras medidas. Otros tratamientos incluyen la alimentación con yeyunostomía y la nutrición parenteral total (NPT)³⁷. La NPT puede revertir la pérdida rápida de peso y garantizar un sustrato calórico adecuado, esta terapia se usa generalmente en pacientes con dismotilidad intestinal asociada²⁰.

Alteraciones del intestino delgado

Con mayor frecuencia, se observa la coexistencia de trastornos en la absorción intestinal en DM especialmente de larga evolución y en aquellos con gastroparesia³⁸. La enteropatía relacionada con la DM puede presentarse con diarrea, estreñimiento o IF. El mecanismo de desarrollo es similar al de la participación del tracto GI superior³⁹. El daño al plexo nervioso mientérico debido a la neuropatía autonómica y la fibrosis de las capas musculares intestinales da como resultado una estasis del contenido intestinal. La motilidad intestinal reducida produce estreñimiento que a veces puede provocar incontinencia por rebosamiento. El sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado puede provocar diarrea, la cual suele ser una consecuencia de la estasis intestinal.

El estreñimiento alternado con diarrea es uno de los síntomas más comunes de la enteropatía diabética. La diarrea suele ser indolora, puede estar asociada con IF y ocurre durante el día, pero con frecuencia ocurre durante la noche⁴⁰. Característicamente, se observa en pacientes con diabetes mal controlada y neuropatía periférica y autonómica⁴¹.

El estreñimiento es un problema común que afecta hasta al 60% de los pacientes con DM de larga evolución⁴².

La IF, particularmente nocturna, debido a disfunción del esfínter anal interno y externo secundaria a neuropatía autónoma es un síntoma frecuente. Se ha demostrado que la hiperglucemia aguda inhibe la función del esfínter anal externo y disminuye la capacidad rectal, aumentando el riesgo de IF⁴³. Los pacientes deben someterse a estudios de laboratorio, de imagen, manométricos y endoscópicos según el contexto clínico, para descartar dichas patologías.

En cuanto al tratamiento de la diarrea, este implica principalmente el alivio de los síntomas, corrección de déficit

de líquidos y electrolitos, mejora nutricional y adecuado control glucémico, así como el manejo de las causas subyacentes⁴⁴. Los agentes antidiarreicos deben usarse con precaución, ya que existe un riesgo de megacolon tóxico. La rifaximina es un agente antimicrobiano oral de absorción mínima que se concentra en el tracto GI, tiene un amplio espectro de actividad *in vitro* contra las bacterias aerobias, anaerobias, grampositivas y gramnegativas y presenta bajo riesgo de inducir resistencia bacteriana⁴⁵⁻⁴⁶. Se ha demostrado que erradica el sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado hasta un 84% de los pacientes⁴⁷.

El estreñimiento puede ser tratado con hidratación, ejercicio regular y mayor ingesta de fibra dietética. Los medicamentos más nuevos para el tratamiento del estreñimiento crónico incluyen prucaloprida, un agonista selectivo del receptor 5-HT4 que mejora el tránsito colónico y lubiproston, que estimula la secreción de agua y electrolitos en el colon a través de la activación de canales de cloruro tipo 2 en los enterocitos.

Relación entre el hígado y DM

Las principales patologías hepáticas diagnosticadas en pacientes diabéticos incluyen la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), que conduce a fibrosis y cirrosis hepática. En pacientes con DM1, se puede desarrollar el síndrome de Mauriac, caracterizado por hepatomegalia. La fibrosis diabética del hígado representa una forma de microangiopatía hepática en la que se produce fibrosis sinusoidal sin rasgos de degeneración grasa. Los depósitos de colágeno en los sinusoides y la remodelación de la membrana basal con patrón ecográfico normal son típicos de la enfermedad⁴⁸. Según Hudacko y cols., este tipo de complicación está relacionada con la microangiopatía diabética, particularmente en aquellos con curso prolongado y complicaciones coexistentes, con mayor frecuencia de nefropatía diabética⁴⁹. También se detecta una elevación crónica de la actividad de la fosfatasa alcalina⁴⁸. La propensión a diversos tipos de infecciones caracteriza a los pacientes diabéticos, incluida la hepatitis viral. Se confirmó que la DM2 se presenta con mayor frecuencia en personas infectadas con VHC que en personas libres de dicha infección o en personas con infección por VHB coexistente⁵⁰. Esto se debe a la presencia de resistencia a la insulina, mayor secreción de factor de necrosis tumoral alfa, así como al efecto directo de las proteínas virales sobre el efecto de la insulina⁵¹⁻⁵².

Neoplasias del tracto gastrointestinal.

Durante años se ha sabido que el riesgo de desarrollar una neoplasia en el tracto GI es mayor en pacientes diabéticos que en individuos sanos. La relación se basa en la manifestación de sobrepeso y obesidad, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Los fenómenos conducen a concentraciones elevadas del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) que, a su vez, estimulan la proliferación celular descontrolada, mientras que inhiben el proceso de apoptosis⁵³.

Conclusiones

Las patologías relacionadas con el sistema GI en pacientes diabéticos dependen de la duración de la enfermedad, control metabólico y en la mayoría de las ocasiones de otras

complicaciones ya existentes.

La terapia actual de la diabetes se basa en lograr un control metabólico y detección de las principales complicaciones, como la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabética. Las complicaciones afectan a muchos otros sistemas y órganos,

incluido en particular el tracto GI. Por lo cual el reconocimiento de estas patologías y la implementación de un tratamiento adecuado requieren que el médico tome una visión integral del paciente e individualice las recomendaciones respectivas y la terapia.

Referencias bibliográficas

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017
- Maleki D, Locke GR III, Camilleri M, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2808-16.
- Bytzer P, Talley NJ, Jones MP, et al. Oral hypoglycaemic drugs and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(1): 137-42.
- Nelson R, Shlossman M, Budding L, et al. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990;13:836-840.
- Javed F, Ahmed H, Mehmood A, et al. Association between glycemic status and oral Candida carriage in patients with prediabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(1):53-58.
- Tsai C, Hayes C, Taylor G. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002;30:182-192.
- Al-Khabbaz AK. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease severity. *Oral Health Prev Dent*. 2014;12:77-82.
- Wang X, Han X, Guo X, Luo X, Wang D. The effect of periodontal treatment on hemoglobin a1c levels of diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):108412.
- Gustafsson RJ, Littorin B, Berntröm K, Frid A, Thorsen O, Olsson R, Ekberg O, Ohlsson B. Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 268-27
- Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 709-712.
- Lee SD, Keum B, Chun HJ, Bak YT. Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus With or Without Peripheral Neuropathy. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:274-278.
- Bialecka M, Niedzwiecki P, Ziolkiewicz DZ, Wiersz-Wysocka B. Tonsillectomy due to chronic tonsillitis improves metabolic control in type 1 diabetic patients. *Clin Diabetes*. 2013;2(6):208-212.
- Lin SW, Freedman ND, Hollenbeck AR, et al. Prospective study of self-reported diabetes and risk of upper gastrointestinal cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:954-961.
- Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al. The role of insulin receptors and IGF-1 receptors in cancer and other disease. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114:23-37.
- Dixon JL, Copeland LA, Zeber JE, et al. Association between diabetes and esophageal cancer, independent of obesity, in the United States veterans affairs population. *Dis Esophagus*. 2015. doi:10.1111/dote.12402
- Chang CT, Shiao YC, Lin CC, Li TC, Lee CC, Kao CH. Improvement of esophageal and gastric motility after 2-week treatment of oral erythromycin in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2003;17: 141-144.
- Mearin F, Malagelada JR. Gastroparesis and dyspepsia in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(8):717-723.
- Bharucha AE, Kudva Y, Basu A, et al. Relationship between glycemic control and gastric emptying in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:466-476.
- Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 371-381.
- Hasler WL. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:621-628.
- Ordög T, Takayama I, Cheung WK, Ward SM, Sanders KM. Remodeling of networks of interstitial cells of Cajal in a murine model of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2000; 49: 1731-1739.
- Grover M, Farrugia G, Lurken MS, Bernard CE, Faussone-Pellegrini MS, et al. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology* 2011; 140: 1575-1585.e8.
- Selim MM, Wendelschafer-Crabb G, Redmon JB, Khoruts A, Hodges JS, et al. Gastric mucosal nerve density: a biomarker for diabetic autonomic neuropathy? *Neurology* 2010; 75: 973-981.
- Parkman HP, Yates K, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, et al. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1056-1064.
- Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127:1592-1622
- Tougas G, Chen Y, Coates G, Paterson W, et al. Standardization of a simplified scintigraphic methodology for the assessment of gastric emptying in a multicenter setting. *Am J Gastroenterol* 2000;95:78-86.
- Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 753-763.
- Lee A, Wilding G, Kuo B. Variable abnormal physiological motility in the proximal upper gastrointestinal tract in gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 652-657, e276.
- Perri F, Bellini M, Portincasa P, Parodi A, Bonazzi P, et al. (13)C-octanoic acid breath test (OBT) with a new test meal (EXPIROGer): Toward standardization for testing gastric emptying of solids. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 549-553.
- Barshop K, Staller K, Semler J, Kuo B. Duodenal rather than antral motility contractile parameters correlate with symptom severity in gastroparesis patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:339-346.
- Asakawa A, Ueno N, Katagi M, Ijuin Y, Morita Y, et al. Mosapride improves food intake, while not worsening glycemic control and obesity, in ob/ob obese mice with decreased gastric emptying. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 56-58
- Mondal A, Xie Z, Miyano Y, Tsutsui A, Sakata I, et al. Coordination of motilin and ghrelin regulates the migrating motor complex of gastrointestinal motility in Suncus murinus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1207-G1215.
- Wo JM, Ejlskjær N, Hellström PM, Malik RA, Pezzullo JC, et al. Randomised clinical trial: ghrelin agonist TZP-101 relieves gastroparesis associated with severe nausea and vomiting-randomised clinical study subset data. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 679-688.
- Rodríguez L, Rosen R, Manfredi M, Nurko S. Endoscopic intrapyloric injection of botulinum toxin A in the treatment of children with gastroparesis: a retrospective, open-label study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 302-309.
- McCallum RW, Lin Z, Forster J, Roesser K, Hou Q, Sarosiek I. Gastric electrical stimulation improves outcomes of patients with gastroparesis for up to 10 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 314-319.e1.
- Deb S, Tang SJ, Abell TL, Rao S, Huang WD, T et al. An endoscopic wireless gastrostimulator (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 411-415, 415.e1
- Fontana RJ, Barnett JL. Jejunostomy tube placement in refractory diabetic gastroparesis: a retrospective review. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2174-2178.
- Phillips LK, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. An update on autonomic neuropathy affecting the gastrointestinal tract. *Curr Diab Rep* 2006; 6: 417-423.
- Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnava N, Kooby D, et al. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 131-138, e26.
- Lee TH, Lee JS. Ramosectron might be useful for treating diabetic diarrhea with a rapid small bowel transit time. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 106-107.
- Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2165-2170.
- Ohlsson B, Melander O, Thorsen O, Olsson R, Ekberg O, Sundkvist G. Esophageal dysmotility, delayed gastric emptying and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis. *Diabetologia* 2006; 49: 2010-2014.
- Russo A, Botten R, Kong MF, Chapman IM, Fraser RJ, Horowitz M, Sun WM. Effects of acute hyperglycaemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004; 21: 176-182.
- Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, Bouhnik Y, Flourie B, et al. Chronic diarrhea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabet Metab* 1998; 24: 530-536
- Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity—a review. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl 1: 67-72.
- Gerard L, Garey KW, DuPont HL. Rifaximin: a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3: 201-211.
- Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 349-358.
- King RJ, Harrison L, Gilbey SG, et al. Diabetic hepatosclerosis: Another diabetes microvascular complication? *Diabet Med*. 2016;33(2):5-7.
- Hudacko RM, Sciancalepore JP, Fyfe BS. Diabetic microangiopathy in the liver: An autopsy study of incidence and association with other diabetic complications. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:494-499.
- Naing CMJ, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:1642-1651.
- Lecube A, Hernández C, Genesca J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic HCV patients: A case-control study. *Diabetes Care*. 2006;29:1096-1101.
- del Campo JA, García-Valdecasas M, Rojas L, Rojas A, Romero-Gómez M. The HCV modulates insulin signaling pathway in vitro promoting insulin resistance. *PLoS One*. 2012;7:47904.
- Mannucci E, Monami M, Balzi D, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010;33:1997-2003.

Síndrome de Heyde: Implicaciones fisiopatológicas entre estenosis aórtica y angiodisplasia gastrointestinal

Velarde-Ruiz Velasco José A., Guzmán-Lepe Abrahán, García-Zermeño Karla R., Aldana-Ledesma Juan M., López-Peña Luis S.

Autor para correspondencia

Abrahán Guzmán Lepe. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Dirección. Av. República 1755, Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: lepe_88@hotmail.com

Palabras clave: anemia crónica, angiodisplasia gastrointestinal, endoscopia terapéutica, estenosis aórtica, hemorragia digestiva.

Keywords: aortic stenosis, chronic anemia, digestive hemorrhage, gastrointestinal angiodysplasia, therapeutic endoscopy.



Síndrome de Heyde: Implicaciones fisiopatológicas entre estenosis aórtica y angiodisplasia gastrointestinal

Velarde-Ruiz Velasco JA^a, Guzmán-Lepe A^a, García-Zermeño KR^a, Aldana-Ledesma JM^a, López-Peña LS^b

Resumen

El síndrome de Heyde se define como la asociación entre hemorragia digestiva por angiodisplasia gastrointestinal y estenosis aórtica. La angiodisplasia es una enfermedad degenerativa de la mucosa intestinal en la que se produce una malformación vascular. La etiopatogenia, aunque desconocida, está relacionada con el déficit adquirido del Factor de von Willebrand. Algunos autores refieren que el bajo gasto producido por la estenosis produciría una isquemia de la mucosa intestinal, dando lugar al sangrado de la angiodisplasia. Presentamos dos casos clínicos representativos de esta enfermedad con su respectivo tratamiento endoscópico y sintetizamos las implicaciones fisiopatológicas entre estas entidades, para esclarecer un correcto abordaje diagnóstico y tratamiento definitivo.

Palabras clave: anemia crónica, angiodisplasia gastrointestinal, endoscopia terapéutica, estenosis aórtica, hemorragia digestiva.

Heyde syndrome: pathophysiological implications between aortic stenosis and gastrointestinal angiodysplasia

Abstract

Heyde syndrome is defined as the association between digestive hemorrhage secondary to gastrointestinal angiodysplasia and aortic stenosis. Angiodysplasia is a degenerative disease of the intestinal mucosa with vascular malformations. Although the precise etiology is unknown, it is related to an acquired von Willebrand factor deficiency. Some authors described that low cardiac output caused by aortic stenosis would cause intestinal mucosa ischemia, favoring bleeding from angiodysplasias. We will discuss two representative cases of this syndrome along with endoscopic treatment, while we synthesize these entities pathophysiological implications. This way, the reader will be able to correctly diagnose and give definite treatment.

Key words: aortic stenosis, chronic anemia, digestive hemorrhage, gastrointestinal angiodysplasia, therapeutic endoscopy

a. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, MX.

b. Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, Hospital Regional Valentín Gómez Farías ISSSTE, Guadalajara, Jalisco, MX.

Autor para correspondencia

Abrahán Guzmán Lepe. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Dirección. Av. República 1755, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico: lepe_88@hotmail.com

Introducción

El síndrome de Heyde fue descrito en 1958 por Edward C. Heyde como la asociación entre hemorragia digestiva por angiodisplasia intestinal (AI) y estenosis aórtica (EA)¹. Este síndrome hemorrágico recientemente se ha relacionado con un déficit adquirido de factor de von Willebrand tipo IIA. Según esta teoría, el factor de von Willebrand (FvW), al pasar por la válvula aórtica estenótica, es sometido a un alto flujo que provoca que sus multímeros sean susceptibles a degradación por una desintegrina conocida como metaloproteasa con trombospondina tipo 1-13 (ADAMTS13). Estos multímeros son necesarios para mantener la hemostasia en situaciones de alto flujo como en las malformaciones arteriovenosas angiodisplásicas que son comunes en los ancianos². La incidencia de estenosis aórtica alcanza 2 al 7% después de los 65 años y aumenta con la edad; acorde a diferentes fuentes entre 7-29% de los pacientes con hemorragia por angiodisplasia gastrointestinal sufren de estenosis aórtica y un 3% de pacientes con EA avanzada tienen sangrado gastrointestinal. Se ha propuesto el recambio valvular aórtico como tratamiento para dicho síndrome cuando se produce una anemia significativa y fracasan los tratamientos médicos y endoscópicos³.

Presentación de casos

El primer caso se trata de una mujer de 98 años que acudió por presentar hematemesis sin consumo de analgésicos no esteroideos (AINES) o ácido acetilsalicílico (ASA), sin antecedente de alcoholismo o tabaquismo, con diagnóstico previo de estenosis aórtica documentada mediante ecocardiograma y con tratamiento con clopidogrel 75 mg. Ingresó con 6.3 gr/dL de hemoglobina y 17% de hematocrito, TP 14, TPT 27, INR 1.29. Se realizó endoscopia alta la cual reportó cinco angiodisplasias gástricas (cuatro en cuerpo gástrico y una en fundus) siendo necesaria terapia con argón plasma (Figuras 1 y 2). El segundo caso es un hombre de 76 años que ingresó por presentar melena, antecedente positivo para tabaquismo y no consumía fármaco alguno. Recientemente diagnosticado con estenosis aórtica por



Figura 1. Imagen representativa del caso 1. Angiodisplasia en cuerpo gástrico.



Figura 2. Imagen representativa del caso 1. Terapia post-argón en angiodisplasia gástrica.

ecocardiograma que mostró válvula con calcificación severa, presenta hemoglobina de 5.6 gr/dL y 16.9% de hematocrito, TP 12, TPT 25.7, INR 1.12, hemodinámicamente estable, se transfundió y se realizó endoscopia encontrado angiodisplasia gástrica (Figura 3), para lo cual recibió terapia con inyección de polidocanol logrando remisión del sangrado. En ambos casos el servicio de Hematología corroboró el déficit de FvW con menos del 50% de su actividad.

Discusión y conclusiones

La prevalencia del síndrome de Heyde es desconocida. El diagnóstico se debe basar en la exclusión de otras posibilidades y para establecer su diagnóstico la presencia de la tríada de estenosis aórtica, coagulopatía adquirida y anemia debida a hemorragia por angiodisplasia (ya sean intestinales o en cualquier otra localización)⁴. La AI es una enfermedad degenerativa de la mucosa intestinal en la que se produce una malformación vascular. La etiopatogenia, aunque desconocida, está relacionada con el déficit adquirido del FvW. Algunos autores refieren que el bajo gasto

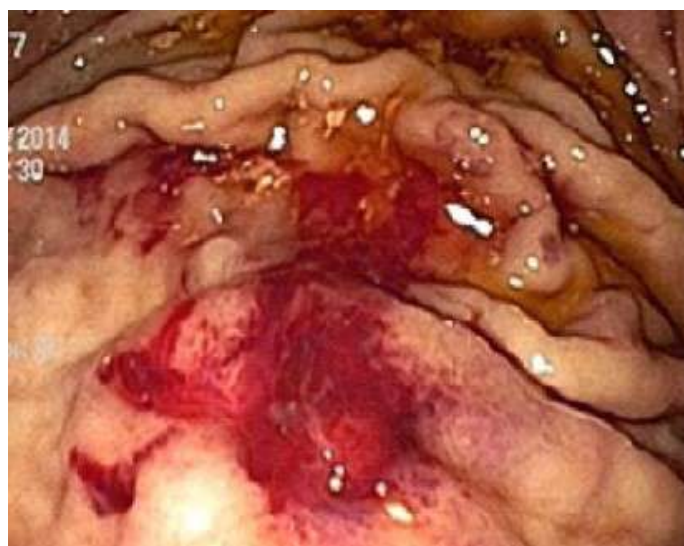


Figura 3. Imagen representativa del caso 2. Angiodisplasia activa en cuerpo gástrico.

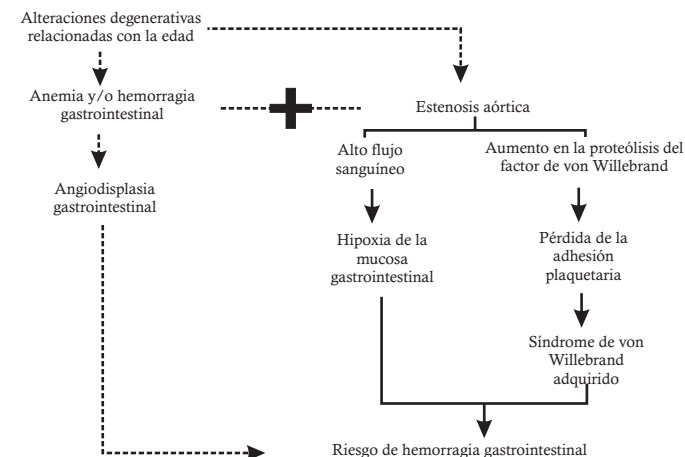


Figura 4. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el síndrome de Heyde.

producido por la EA produciría una isquemia de la mucosa intestinal, dando lugar al sangrado de la AI⁵.

La figura 4 resume los mecanismos fisiopatológicos implicados en el síndrome de Heyde. La estenosis aórtica o esclerosis se asocia con aumento de la actividad en metaloproteasa que degrada el FvW, conduciendo a la proteólisis del FvW y aumenta las interacciones entre el FvW y las plaquetas, conduciendo a la degradación o eliminación del FvW⁶.

El FvW es una proteína multimérica de alto peso molecular secretada por las células endoteliales, que facilita la adhesión

y agregación plaquetaria en situación de daño vascular. Estos multímeros son aclarados por proteasas plasmáticas que actúan especialmente en situación de flujo sanguíneo turbulento. En la estenosis aórtica, la fragmentación de los multímeros del FvW está aumentada, lo que reduce su número y predispone al sangrado⁷. Se ha descrito que estas anomalías de la coagulación se relacionan directamente con la gravedad de la estenosis aórtica y que son reversibles tras el reemplazo valvular si este es efectivo, de forma que la recurrencia del sangrado podría indicar persistencia de la estenosis⁸. El síndrome de Heyde es una entidad que debemos tener presente, particularmente ahora por la longevidad de la población, al tiempo de valorar a pacientes con historia de sangrado o anemia, en especial cuando no se encuentra el origen del sangrado en los exámenes iniciales. El tratamiento definitivo del síndrome de Heyde es la corrección de la valvulopatía, sin embargo, no todos los pacientes tienen indicación para reemplazo valvular, por el momento no existe un estándar de oro para el tratamiento; se ha utilizado el argón plasma como la mejor opción e incluso terapias no endoscópicas como la aplicación de octreótido, polidocanol, epinefrina, talidomida y hormonales con pobre evidencia en cuanto a efectividad. Sin embargo debe instituirse algún tratamiento ya que el riesgo de resangrado es del 44-54% si no lo reciben⁹.

Conflicto de interés

Todos los autores declaramos que no existe conflicto de interés entre los participantes de este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 1958;259:196.
2. Massyn MW, Khan SA. Heyde syndrome: a common diagnosis in older patients with severe aortic stenosis. *Age and Ageing* 2009;38: 267-70.
3. Morishima A, Marui A, Shimamoto T, et al. Successful aortic valve replacement for Heyde syndrome with confirmed hematologic recovery. *Ann Thorac Surg* 2007;89:287-8.
4. Giovannini I, Chiarla C, Murazio M, et al. An extreme case of Heyde syndrome. *Dig Surg* 2006;23:387-8.
5. Natowitz L, Defraigne JO, Limet R. Association of aortic stenosis and gastrointestinal bleeding (Heyde's syndrome). Report of two cases. *Acta Chir Belg*. 1993;93:33-4.
6. Gola W, Lelonek M. Clinical implication of gastrointestinal bleeding in degenerative aortic stenosis: an update. *Cardiol J* 2010;17:330-4.
7. Veyradier A, Balian A, Wolf M, et al. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract. *Gastroenterology*. 2001;120:346-53.
8. Vincetelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willenbrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003; 343-349.
9. Bartosz H, Krzysztof W, Mariusz G. Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis *CMAJ*, February 2, 2016, 188

Colitis pseudomembranosa en paciente con íleo

Aldana-Ledesma Juan M.^o, Velarde-Ruiz Velasco José A.^o

Descripción de la imagen

Se trató de paciente masculino de 81 años de edad, con antecedente de infección de tejidos blandos en extremidad inferior derecha 2 meses previos, para lo cual recibió múltiples esquemas de antibióticos de amplio espectro, entre ellos amoxicilina, clinda-micina y ciprofloxacino. Negó enfermedades crónicas u otro antecedente de importancia.

Acudió a urgencias por dolor abdominal y datos de respuesta inflamatoria sistémica (taquipnea, taquicardia, leucocitosis y fiebre) así como íleo intestinal y falla orgánica, condicionada por daño renal. A la exploración física con estabilidad hemodinámica, respiratorio sin compromiso, abdomen con dolor leve a la palpación media en marco colónico, timpanismo generalizado, ruidos peristálticos disminuidos, sin megalias, sin datos de abdomen agudo.

Dentro de sus laboratorios al ingreso con leucocitos de 30.8 miles / μ l, plaquetas 499 miles/ μ l, hemoglobina 11 g/dl, albúmina 1.4g/dl, creatinina 5mg/dl, urea 137mg/dl.

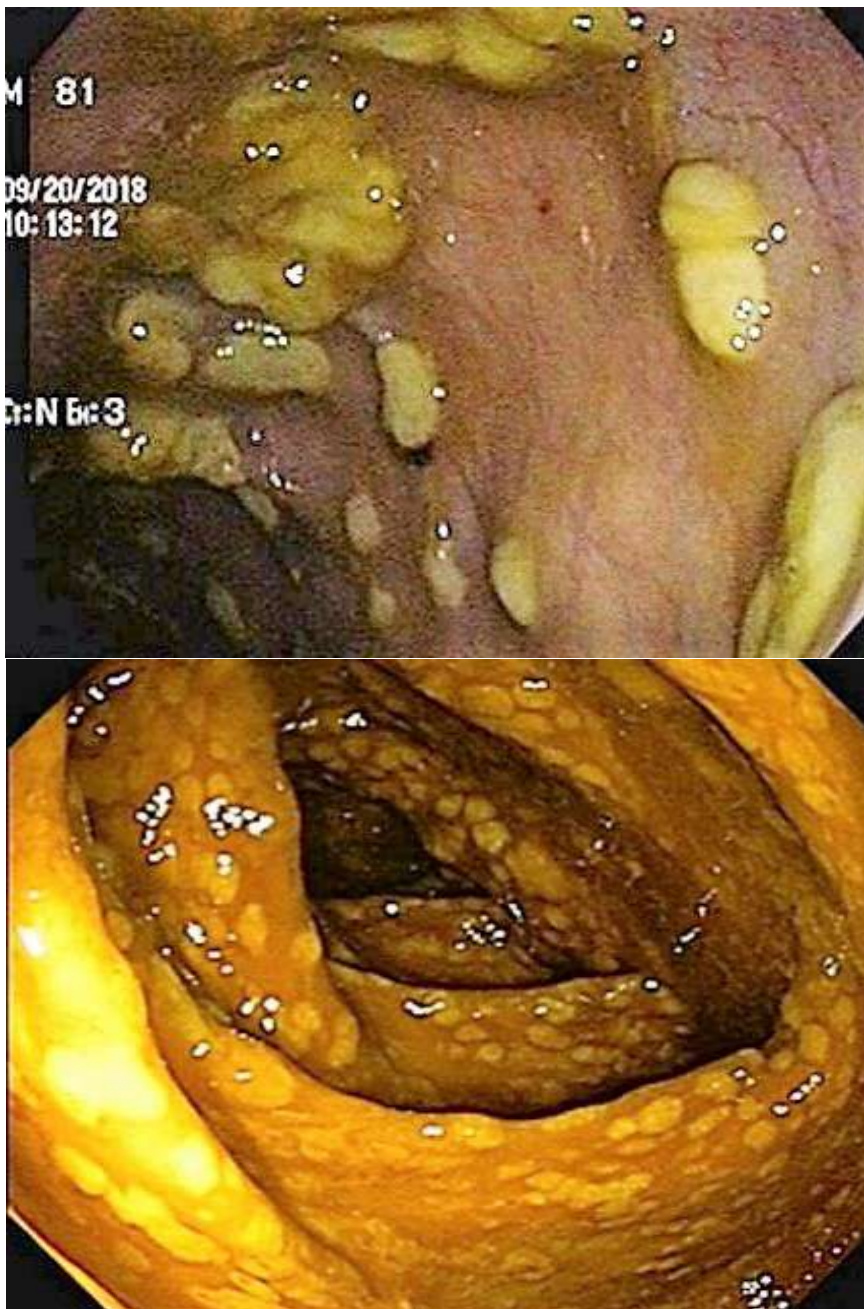
Se realizó PCR para *Clostridium difficile*, resultando positiva, así como tomografía abdominal, observando escaso líquido libre en hueco pélvico y edema interasa.

Se realizó colonoscopia (Figuras 1 y 2) observando lesiones elevadas amarillentas, que no se desprenden al lavado, así como edema y eritema de la mucosa circundante.

Consignando el diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* fulminante, se inició manejo con metronidazol intravenoso y vancomicina vía oral y en enema, con adecuada evolución, mejorando la respuesta inflamatoria y la falla orgánica, así como con resolución del íleo.

Referencias bibliográficas

1. Velarde Ruiz-Velasco JA, Aldana-Ledesma JM, Ibarra-Estrada MA, et al. Clinical and endoscopic features in patients with hospital-acquired diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(4):301-308.
2. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, B et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):987-994.



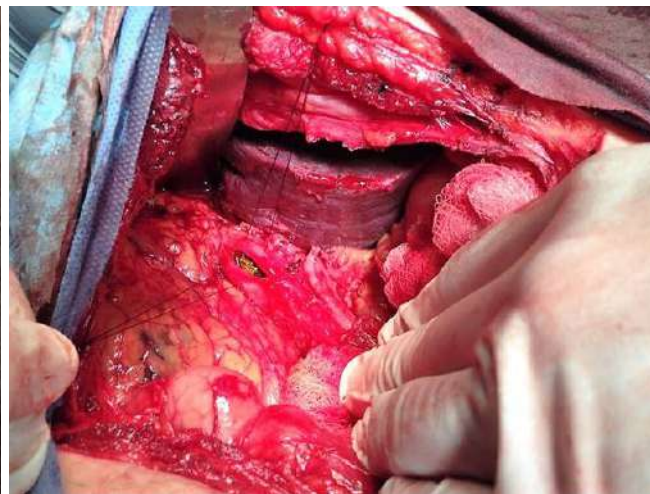
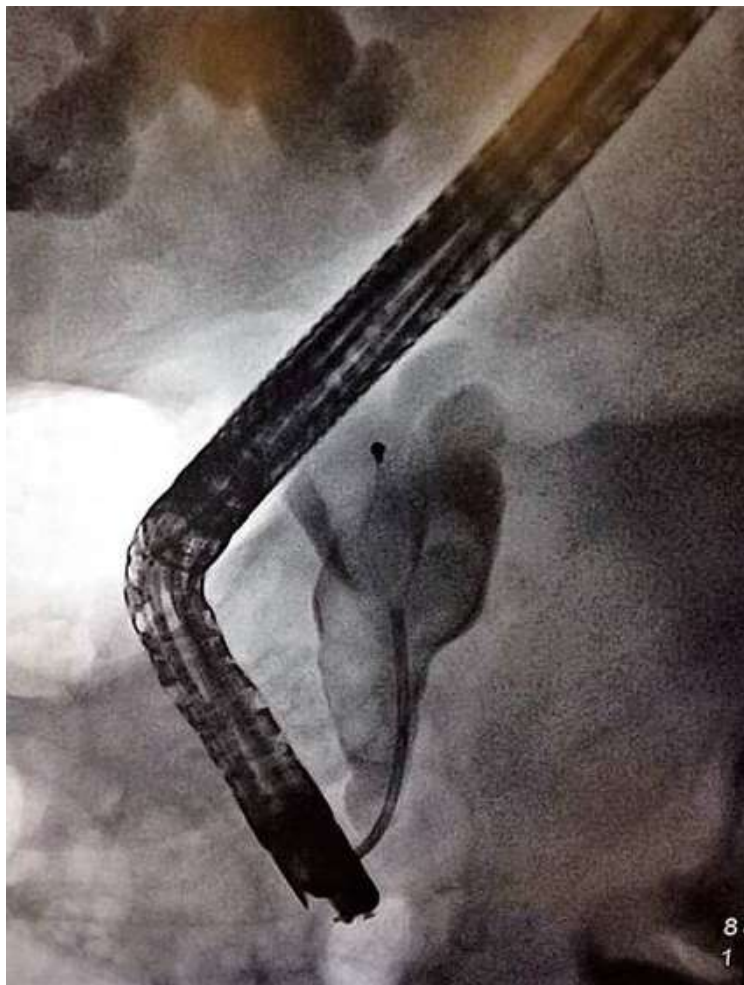
Autor para correspondencia

Juan Manuel Aldana-Ledesma. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México
Contacto al correo electrónico: jumal13@hotmail.com



Megalitiasis colédoco-cística: un reto terapéutico

Guzmán-Lepe Abrahán, Velarde-Ruiz Velasco José A.



Descripción de la imagen

Masculino 83 años ingresado por dolor abdominal, ictericia y fiebre de 6 días de evolución, antecedente de hipertensión arterial en control, se realizó ultrasonido de hígado y vía biliar reportando colédoco dilatado en 14 mm, BT en 2.1 mg/dL AST 87 UI/L ALT 94 UI/L FA 292 UI/L GGT 594 UI/L, presentaba datos de colangitis definitiva moderada, instaurándose manejo con antibiótico y fue llevado a colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) donde reportaron lito gigante de 4 cm ocupando colédoco y confluencia con el cístico sin lograrse extraerse y colocando endoprótesis biliar. Se

realizó colecistectomía con exploración de vía biliar y coledocotomía extrayendo gran lito de 8 cm de longitud, el paciente fue egresado sin complicaciones y asintomático. La coledocolitiasis difícil por un lito gigante (>10 mm) o impactados que ocupen en su totalidad el conducto biliar es un reto terapéutico donde la cirugía tiene un papel importante resolviendo casos donde el tratamiento endoscópico no resulte exitoso.

Conflicto de interés

Todos los autores declaramos que no existe conflicto de interés entre los participantes de este artículo.

Lecturas recomendadas:

1. Matsushita *et al.* Giant molded bile duct Stone. *Gastrointestinal endoscopy* 2003 (5)6, 719.
2. Martínez-Mier, G., *et al.* (2014). "Litiasis coraliforme gigante en la vía biliar." *Revista de Gastroenterología de México* 79(3): 200-201
3. McHenry L, Lehman G. Difficult bile duct stones. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006;9(2):123-32

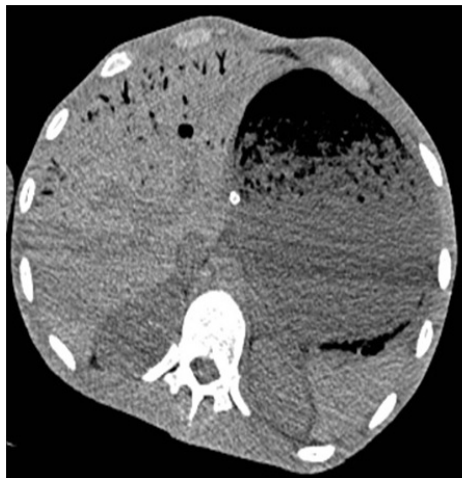
Autor por correspondencia:

Guzmán-Lepe Abrahán
Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col El Retiro, Guadalajara, Jalisco.
Contacto al correo electrónico: lepe_88@hotmail.com



¿Gas hepático o neumobilia?

Martínez-Villaseñor Esteban, Velarde-Ruiz Velasco José A.



Descripción de la imagen

Paciente masculino de 20 años de edad, sin comórbidos, que acudió al servicio de urgencias por dolor abdominal súbito, generalizado 10/10 en EVA del dolor, de 48 horas de evolución, acompañado de vómito de contenido gastrobiliar y diarrea no cuantificada. A la exploración física, paciente deshidratado con palidez +/-++++ de piel y mucosas, con sonda nasogástrica a derivación con gasto biliar, con abdomen globoso a expensas de distensión abdominal, poco depresible por dolor, aperistalsis, sin megalias, con signo de Von Blumberg positivo, clínicamente sin tolerar la vía oral y sin evacuaciones. Se realizó tomografía abdominal encontrando gastromegalia, se solicitó endoscopia donde se visualizaron abundantes restos alimentarios así como probable oclusión de intestino medio, con dilatación de duodeno. Ante sospecha de pancreatitis aguda por elevación de enzimas pancreáticas fue valorado por gastroenterología, quienes observaron gas venoso

portal hepático con gastromegalia y gas en pared gástrica, se realizó estudio tomográfico contrastado que reportó gastromegalia y cambios retencionistas con sitio de transición en segunda porción de duodeno, de etiología a determinar, a considerar pinza mesentérica como primera posibilidad, estenosis duodenal o Bandas de Ladd, para lo que se sugiere angiotomografía multifásica, la cual demostró a nivel de tercera porción una pinza mesentérica con ángulo de 10°. Se procedió a manejo quirúrgico, con adecuada evolución. El gas venoso portal hepático, a diferencia de la neumobilia, se caracteriza por una localización más periférica, en forma de ramas, a 2 cm de cápsula hepática¹, como “aire tubular” y generalmente en lóbulo hepático izquierdo². Se considera una enfermedad grave, con una mortalidad hasta del 75% de los casos, siendo la principal causa una necrosis intestinal en hasta 72% de los casos^{3,4}, por lo que su diagnóstico oportuno es crucial para la evolución del paciente.

Referencias bibliográficas:

- 1.- Yarze J. distinguishing between Hepatic Portal Vein Gas and Pneumo(aero)bilia. (carta). *Liver Transpl* 2007;13:1476.
- 2.- Pate A., Amin F., Nuqui M., Agarwala A., Chendrasekhar A. Intrahepatic air: Pneumobilia vs. Portal Venous Gas. *The Internet Journal of Surgery* 2008;21(2)1-4.
- 3.- Pitri A. Shah, Steven C. Cunningham, Tara A. Morgan, Barry D. Daly. Hepatic Gas: widening spectrum of causes detected at CT and US in the Interventional Era. *RadioGraphics* 2011;31:1403-1413.
- 4.- Abboud B., El Hachem J., Yazbeck T., Doumit C. Hepatic portal venous gas: Physiopathology, etiology, prognosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2009 Agosto 7;15(29):3585-3590.

Autor por correspondencia:

Esteban Martínez Villaseñor. Email: esteban.villasenor@gmail.com. Hospital 278. Col El Retiro, Guadalajara, Jalisco.

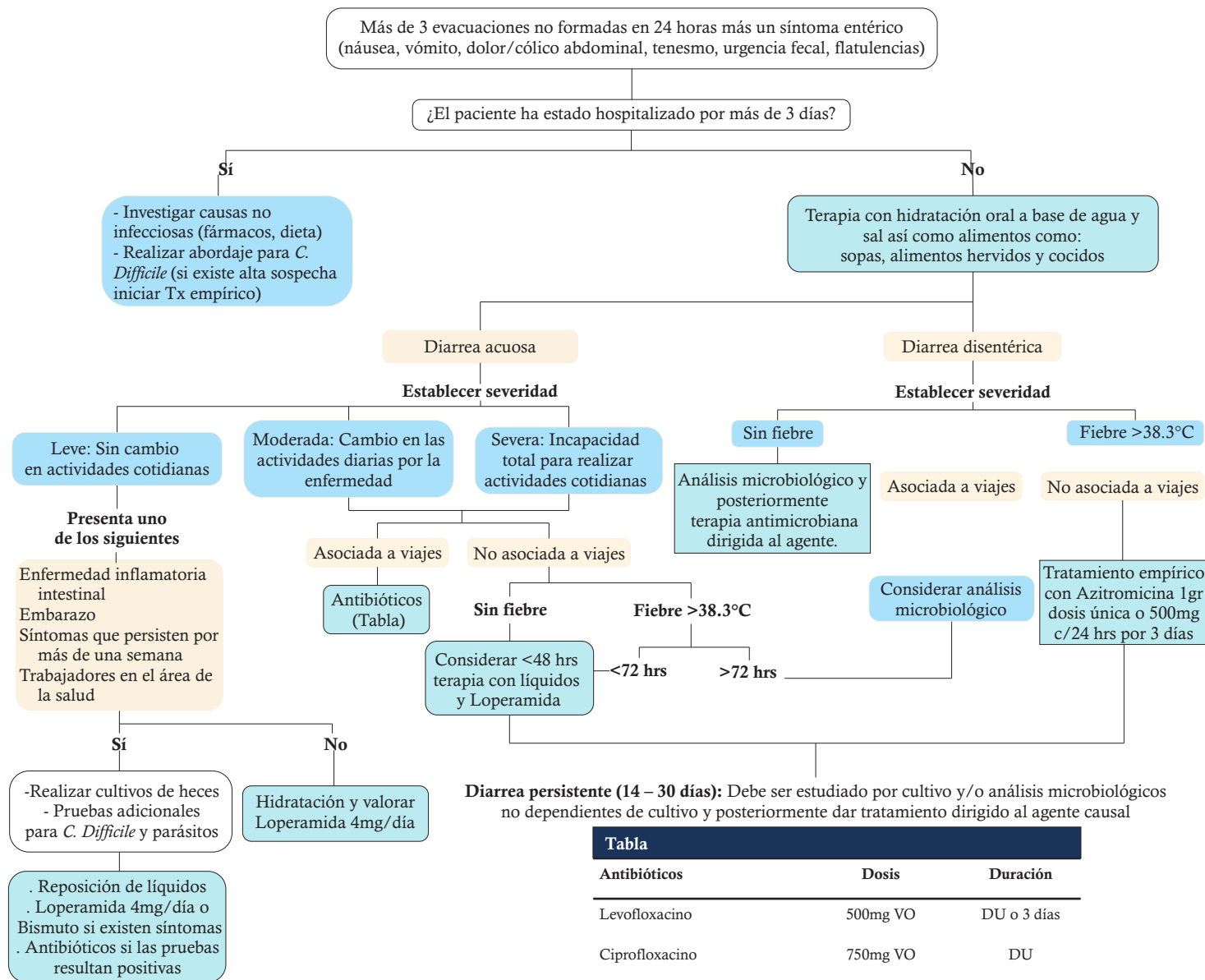


Abordaje de diarrea aguda en el adulto

Schmidt-Ramírez Alejandro, Rivera-Espíritu Joel.



Abordaje de diarrea aguda en el adulto



Referencias bibliográficas:

Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. Am J Gastroenterol. 2016 May;111(5):602-22.

Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J, Pickering LK. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):e45-e80.

Tabla

Antibióticos	Dosis	Duración
Levofloxacin	500mg VO	DU o 3 días
Ciprofloxacino	750mg VO	DU
	500mg VO	3 días
Ofloxacino	400mg VO	DU o 3 días
Azitromicina (preferido en disentería)	1 gr VO	DU
	500 mg VO	3 días
Rifaximina	200 mg VO C/ 8 hrs	3 días

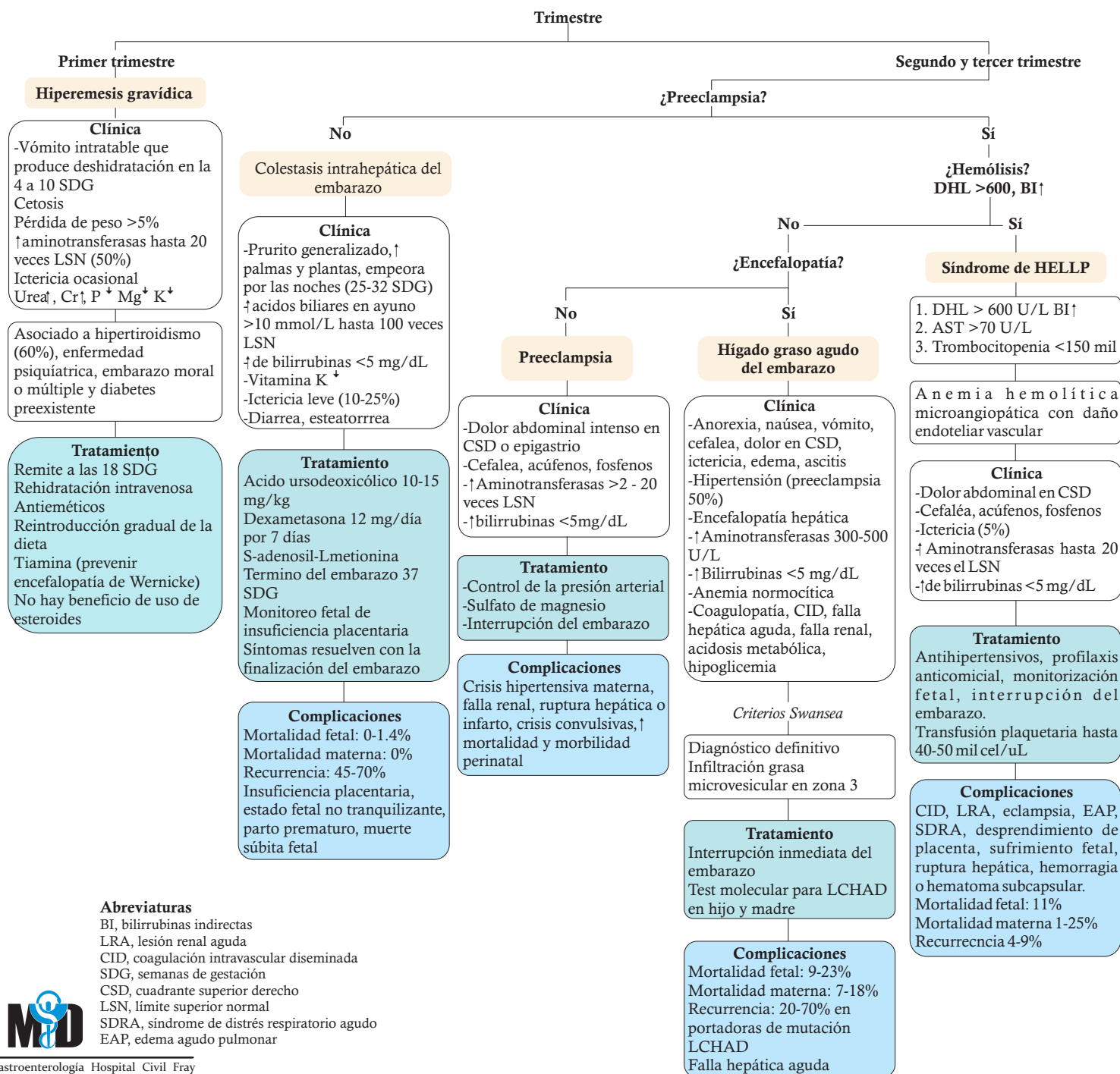




Enfermedades hepáticas del embarazo

Tapia-Calderon Diana Karen, Rangel-Orozco María Fernanda.

Enfermedades hepáticas del embarazo (parte 1)



Abreviaturas

BI, bilirrubinas indirectas
LRA, lesión renal aguda
CID, coagulación intravascular diseminada
SDG, semanas de gestación
CSD, cuadrante superior derecho
LSN, límite superior normal
SDRA, síndrome de distrés respiratorio agudo
EAP, edema agudo pulmonar

•Gastroenterología Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

Autor para correspondencia:

Diana Karen Tapia Calderon

Correo: di_anisiu_14@hotmail.com

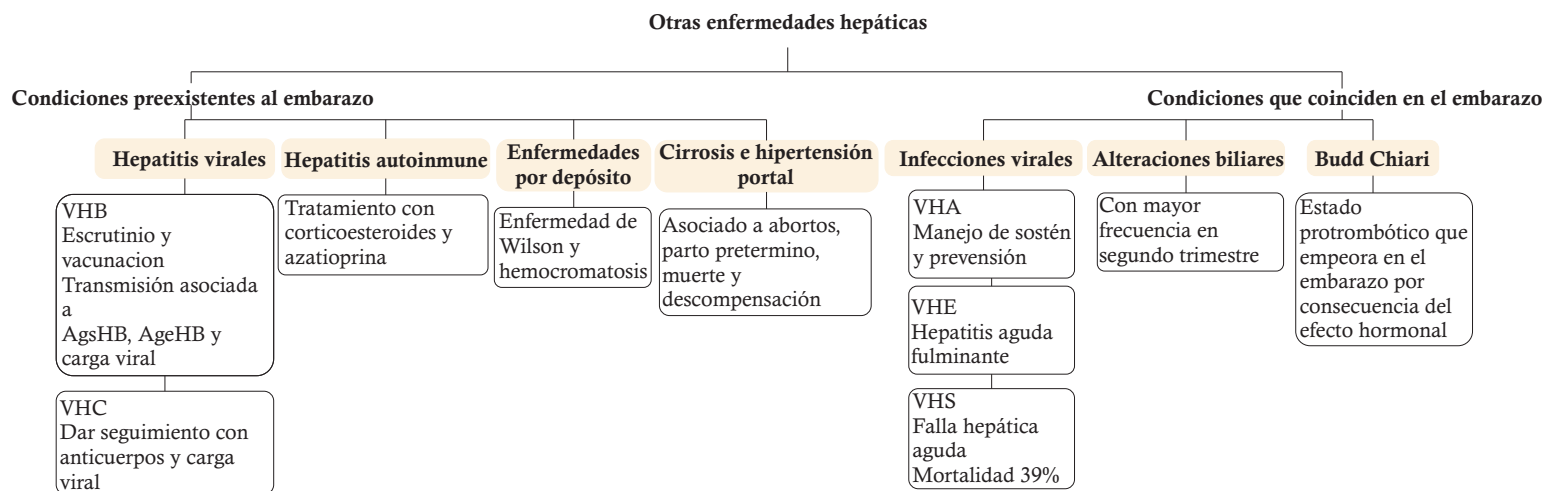


Enfermedades hepáticas del embarazo

Tapia-Calderon Diana Karen, Rangel-Orozco María Fernanda.



Otras enfermedades hepáticas (parte 2)



Referencias bibliográficas

1. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:456.
2. Pan C, Perumalswami PV. Pregnancy-Related Liver Diseases. *Clin Liver Dis* 2011; 199:208.
3. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver Disease in Pregnancy. *Lancet* 2010; 594: 605.
4. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and Liver Disease. *Journal of Hepatology* 2016; 933:945.
5. Ni Than N, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2013; 565:575.
6. Geenes V, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2015; 612:624.
7. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clinical & Research in Hepatology and Gastroenterology* 2011; 182:193.
8. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG: Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2011; 1:19.
9. Jay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 1067:1076.
10. Almashrawi AA, Ahmed KT, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver Diseases in Pregnancy: Diseases not unique to pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013; 7630:7637.
11. Ahmed KT, Almashrawi AA, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy. *World J Hepatol* 2013; 7639:7646.
12. Kamimura K, Abe H, Kawai H, Kamimura H, Kobayashi Y, Nomoto M, et al. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. *World J Gastroenterol* 2015; 5183:5190.



•Gastroenterología Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

Autor para correspondencia:

Diana Karen Tapia Calderon

Correo: di_anisi14@hotmail.com





AJIJIC

REAL ESTATE



See grandajijicestate.com

8 B/R • 10 Bath • Aijijic

Lot 2,658 m2 - 28, 610 ft2

Const. 1,465 m2 - 15,769 ft2

\$ 869,000 USD



TRES REYES • \$3,745,000 MXN

4 B/R • 2 Baths • Lakefront

Lot 518 m2 - 5,576 ft2

Const. 303 m2 - 3,261 ft2



AJIJIC VILLAGE • \$209,000 USD

2 B/R • 2.5 Baths • Townhome

Lot 105 m2 - 1,130 ft2

Const. 177 m2 - 1,905 ft2



LOS ARRAYANES • \$285,000 USD

3 B/R • 2.5 Baths • Lake View

Lot 431 m2 - 4, 639ft2

Const. 233 m2 - 2,508 ft2



LAS FUENTES • \$265,000 USD

4 B/R • 4.5 Baths • Stately Home

Lot 300 m2 - 3,229 ft2

Const. 501 m2 - 5,392 ft2



VISTA DEL LAGO • \$435,000 USD

3 B/R • 2.5 Baths • Lake View

Lot 1,088 m2 - 11,711 ft2

Const. 416 m2 - 4,478 ft2



LOMAS DE AJIJIC • \$675,000 USD

4 B/R • 3.5 Baths • Luxury Residence

Lot 1,018 m2 - 10,958 ft2

Const. 467 m2 - 5,027 ft2

www.ajijic.com • 52(376) 766-2077 • email@ajijic.com

El abrigo
canopée©Adagp,
Paris 2019
óleo sobre papel
21 x 29,7 cm
2018



El piano©Adagp,
Paris 2019
óleo sobre tela
38 x 46 cm
2016



El labriego©Adagp,
Paris 2019
óleo sobre tela
60 x 73 cm
2017



La noche y el océano
Atlántico©Adagp,
Paris 2019
óleo sobre tela
50 x 70 cm
2016



Ivan Jiménez Brunel

“El artista no niega su herencia de las vanguardias del siglo XX y en particular de los surrealistas. Las líneas golpeadas y fragmentadas de una habitación deconstruida, el relieve aplastado que interrumpe la horizontalidad de un taller, los efectos de perspectiva, las sensaciones de espacio y de proyección, los retratos y autorretratos, esas confrontaciones donde la búsqueda de semejanza se libera... son imágenes arquetípicas de su yo profundo. Según la expresión de Freud, otra escena

disimulada en la que se juega la existencia.”

Caroline Canault, redactora en jefe de la revista francesa *Espace Art's Magazine*

Pintor nacido en Guadalajara en 1988. Tomó talleres de técnica e historia del Arte con la maestra Norma Luján de 1997 al 2003. Hizo una primera estancia en Europa en 2003 y visitó varios museos donde observó muy de cerca las obras de los grandes maestros, piezas de arqueología y vivió esta experiencia como una culminación de lo aprendido durante los primeros talleres de su infancia.

En el 2011 se mudó a la ciudad de Estrasburgo, Francia, donde se quedaría hasta mediados del 2018. Durante este período viajó en Europa, México, el norte de África y Canadá, en los que visitó innumerables museos, exposiciones y galerías reconocidos mundialmente. Esta etapa la define como su verdadera formación artística y no duda en afirmar que fue un parte aguas para el desarrollo de su vocación de artista. En el ciclo 2012/2013 tomó un taller de pintura al óleo en la Alta Escuela de Artes del Rhin (HEAR), en Francia, con el artista plástico Matthieu Boisadan.

Utiliza principalmente la pintura al óleo, la acuarela, la gouache, la *tempera grassa* y el dibujo a lápiz aunque también ha experimentado con el grabado a la punta seca, la escultura en arcilla y la decoración de teatro.

Ha participado de manera individual y colectiva en distintas exposiciones y salones internacionales y tiene obra en colecciones privadas en Francia, Alemania, México, Inglaterra, Bélgica y Canadá.

Desde el 2017 es miembro permanente de la *Société des Auteurs dans les Arts Graphiques et Plastiques* (Adagp), que protege los derechos de autor a nivel mundial, con sede en París.