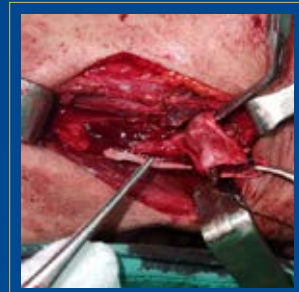
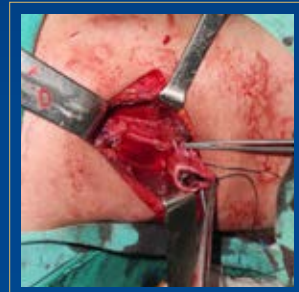




Revista de Gastroenterología Del Perú

Artículos Originales en este número:

- 01** Ascitic fluid amylase-to-serum amylase ratio to predict pancreatic duct leaks causing ascites
- 02** Disección endoscópica submucosa en cáncer gástrico temprano indiferenciado: evaluación de los primeros casos y análisis de su aplicación como indicación absoluta en Perú
- 03** Evaluación del uso de corticoides como un marcador de atención de calidad en el manejo de la enfermedad Inflamatoria Intestinal
- 04** Premedication in upper gastrointestinal endoscopy to improve mucosal visualization. A systematic review
- 05** Aceptabilidad y resultados de detección de infección por virus de hepatitis B, C y virus de inmunodeficiencia humana mediante test rápido en pacientes sometidos a endoscopia ambulatoria





Revista de Gastroenterología del Perú

La **REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL PERÚ**, es la publicación oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú, que publica artículos originales, artículos de revisión, reporte de casos, cartas e información general de la especialidad; dirigido a los profesionales de la salud con especial interés en la gastroenterología.

La Revista de Gastroenterología del Perú es una publicación de periodicidad trimestral y tiene como objetivo la publicación de artículos científicos inéditos en el campo de la gastroenterología, proporcionando información actualizada y relevante de la especialidad y áreas afines.

La Revista de Gastroenterología del Perú publica artículos en dos idiomas, español e inglés, a texto completo en la versión impresa y electrónica. Los artículos científicos son sometidos a revisores o árbitros nacionales e internacionales; especialistas que opinan bajo la modalidad de doble ciego y de manera anónima sobre la calidad y validez de los mismos. El número de revisores depende del tipo de artículo; dos revisores como mínimo para artículos originales y uno como mínimo para otros tipos de artículos.

Esta publicación está indizada en: MEDLINE (Index Medicus / U.S. National Library of Medicine), EMBASE (Excerpta Medica Database / Elsevier B.V.), HINARI (Health Internet Network Access to Research Initiative), DOAJ (Directory of Open Access Journal), LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas en América Latina, el Caribe, España y Portugal), SciELO Perú (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud), LIPECS (Literatura Peruana en Ciencias de la Salud), SISBIB-UNMSM (Sistema de Bibliotecas Online de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos).

© **Copyright 2024. Sociedad de Gastroenterología del Perú.**

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ningún formato y medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Revista no se hace responsable de las opiniones vertidas por los autores de los artículos publicados.

Depósito Legal de la Biblioteca Nacional del Perú: 98-1175

ISSN Versión impresa: 1022-5129

ISSN Versión electrónica: 1609-722X

La versión electrónica está disponible a texto completo en: <https://revistagastroperu.com>

Todas las suscripciones y cambios de dirección se deben enviar a:

Sociedad de Gastroenterología del Perú

Juan de Aliaga N° 204, Magdalena.

Lima 17 - Perú.

Teléfono: 264-2488

Correo electrónico: revistagastro2011@gmail.com

MDC Dirección de Arte

Verónica Calderón Cáceres



Órgano Oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.



Comite Editorial

Editor Principal | Dr. Hugo Guillermo Cedrón Cheng
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Clínica Anglo Americana

EDITORES ASOCIADOS

Augusto Vera Calderón
Clínica Ricardo Palma.

María Cecilia Cabrera Cabrejos
Hospital Guillermo Almenara. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Gerly Edson Guzmán Calderón
Hospital Edgardo Rebagliati. Clínica Anglo Americana. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

Alejandro Piscocoya Rivera
Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, EsSalud. Chair of Guidelines Committee, WGO.

Max Yoza Yoshidaira
Clínica Delgado.

Javier Díaz Ferrer
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Clínica Internacional San Borja.

Harold Benites Goñi
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Sanna El Golf. Universidad San Ignacio de Loyola.

Vanessa Valenzuela Granados
Hospital Alberto Leonardo Barton Thompson.

Andrea Carlin Ronquillo
Hospital Nacional Cayetano Heredia. Clínica Javier Prado. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Jorge Luis Espinoza Ríos
Clínica San Felipe. Clínica Ricardo Palma. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

EDITORES JUNIOR

Leslie Calixto Aguilar
Clínica Médica Cayetano Heredia.

Wilmer Gustavo Quiroga Purizaca
Hospital Nacional Guillermo Almenara.

EDITOR BIOESTADÍSTICO

César Gutiérrez Villafuerte
Médico Epidemiólogo. Universidad de Piura.

ASISTENTE EDITORIAL

Mg. Bertha Huarez Sosa

COMITÉ CONSULTIVO NACIONAL

Alejandro Bussalleu Rivera
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Past Presidente de la Sociedad de Gastroenterología del Perú y la Academia Nacional de Medicina.

Álvaro Celestino Fernández
Fundador de la Revista de Gastroenterología del Perú. Past Presidente de la Sociedad de Gastroenterología del Perú.

Teresa Castillo Rosales
Gastroenteróloga. Doctora en Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Juan Combe Gutierrez
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Clínica San Felipe

Gloria Vargas Cárdenas
Universidad San Martín de Porres. Lima, Perú.

Herman Vildózola Gonzáles
Ex decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Alberto Zolezzi Francis
Asistente Servicio de Gastroenterología Hospital María Auxiliadora. Past Editor de la Revista de Gastroenterología del Perú.

COMITÉ CONSULTIVO INTERNACIONAL

Manuel Barreiro De Acosta
Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Past-President of GETECCU. España.

Carla M. Dias
Gastroenteróloga Clínica Santa Paula. Presidenta de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología.

María Teresa Galiano de Sánchez
Gastroenteróloga. Clínica de Marly. Past Presidenta de la Asociación Colombiana de Gastroenterología.

Antonio Mendoza Ladd
Profesor Asociado de Medicina. División de Gastroenterología. UC Davis. Director Médico de Endoscopia Gastrointestinal. UC Davis Medical Center.

Klaus Mönkemüller
Profesor de Medicina Interna - Gastroenterología - Endoscopia Terapéutica e Infectología. Virginia Tech Carilion Hospital, Virginia, USA. University of Belgrado, Serbia. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. Director de endocollab.com.

Cadman Leggett
Profesor Asistente de Medicina. División de Gastroenterología y Hepatología. Clínica Mayo. Rochester. Minnesota.

Carolina Olano
Universidad de la República de Montevideo - Uruguay. Secretaria General de la World Gastroenterology Organisation.

William Otero Regino
Profesor Titular de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Arnoldo Riquelme Pérez
Pontificia Universidad Católica de Chile. Miembro del Comité de Expertos de la OMS en el grupo de Infecciones y Cáncer. Presidente OPGE.

Martin Tagle Arróspide
Gastroenterólogo - Hepatólogo en Gastro Health - Miami. Estados Unidos.

Augusto Villaverde
Gastroenterólogo del Hospital Italiano de Buenos Aires. Director del fellowship de Ecoendoscopia y docente del fellowship de ERCP.



Índice

Volúmen 44 Número 4
2024



EDITORIAL / EDITORIAL

Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en la era de la resistencia antibiótica. ¿Qué sabemos hasta ahora?

Treatment of Helicobacter pylori infection in the era of antibiotic resistance. What do we know?

Jorge Espinoza-Ríos

327

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL PAPERS

Ascitic fluid amylase-to-serum amylase ratio to predict pancreatic duct leaks causing ascites

Relación amilasa líquido ascítico versus sérica para predecir ascitis secundaria a daño del ducto pancreático

Reid Wasserman, Ahmed Ali Al Qaffas, Peter Darwin, Klaus Mönkemüller, Patrick Okolo, Paul Yeaton, Vivek Kesar, Varun Kesar

329

Disección endoscópica submucosa en cáncer gástrico temprano indiferenciado: evaluación de los primeros casos y análisis de su aplicación como indicación absoluta en Perú

Endoscopic submucosal dissection in undifferentiated early gastric cancer: evaluation of the first cases and analysis of its application as an absolute indication in Peru

Fernando Palacios-Salas, Luis Marin-Calderón, Juan Chirinos-Vega, Paulo Bardalez-Cruz, Patricia Valera-Luján, Dacio Cabrera-Hinojosa, Harold Benites-Goñi

333

Evaluación del uso de corticoides como un marcador de atención de calidad en el manejo de la enfermedad Inflamatoria Intestinal

Assessment of corticosteroid use as a marker of quality-of-care in the management of inflammatory bowel disease

Rodrigo Quera, Paulina Núñez F., Lilian Flores, Francisca Carvajal, Andrea Córdova, Camila Estay

339

Premedication in upper gastrointestinal endoscopy to improve mucosal visualization. A systematic review

Premedicación en endoscopia gastrointestinal alta para mejorar la visualización de la mucosa. Una revisión sistemática

Juan David Linares-Ramírez, Andrea Carolina Córdoba, Carlos Hernán Calderón-Franco, Diego Mauricio Aponte-Martín, Fabian Dávila, Luis Carlos Sabbagh

346

Aceptabilidad y resultados de detección de infección por virus de hepatitis B, C y virus de inmunodeficiencia humana mediante test rápido en pacientes sometidos a endoscopia ambulatoria

Acceptability and screening outcomes for hepatitis B, C and human immunodeficiency virus using rapid diagnostic tests in patients undergoing outpatient endoscopy

Ana Muñoz, Alberto Espino, Alejandro Soza, Alex Arenas, José Gran, Blanca Norero

354

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES

Actualización en el tratamiento de *Helicobacter pylori*: revisión del LATAMGCHMSG*
An update of the Helicobacter pylori treatment: a Latin American Gastric Cancer, Helicobacter and Microbiota Study Group review

William Otero R., Arnoldo Riquelme, José María Remes-Troche, Oscar Laudanno, Alejandro Piscoya, Hernando Marulanda, Lina Otero, Diego Reyes-Placencia

359

Helicobacter pylori and its role in the pathogenesis of follicular gastritis: an overview
Helicobacter pylori y su rol en la patogénesis de la gastritis folicular: una visión general

Yeison Carlosama-Rosero, Gonzalo Latorre, Arnoldo Riquelme, José Darío Portillo-Miño

374

REPORTES DE CASOS / CASE REPORTS

Ringed esophagus: all that glitters is not gold

Anillos esofágicos: no todo lo que brilla es oro

Jeffrey Freidenson-Bejar, Alvaro Bellido-Caparó, Martín Tagle

388

Complicaciones infrecuentes en un solo paciente: perforación esofágica, lesión vascular cervical e infección de tejidos blandos causadas por una espina de pescado

Infrequent complications in a single patient: esophageal perforation, cervical vascular injury, and soft tissue infection caused by a spine

Hernando Marulanda Fernández, Juan Sebastián Frías Ordoñez, Zoraida Contreras, Jorge Peñafiel Ruiz, William Otero Regino

391

Rotura esplénica espontánea posterior a estudios endoscópicos: a propósito de un caso

Spontaneous splenic rupture following endoscopic studies: a case report

Sara Patiño-Franco, Sergio Luis Jaramillo-Escobar, Miguel Andrés Neira-Rincón, María Clara Mendoza-Arango

396

Pancreatic adenocarcinoma during pregnancy. Case report

Adenocarcinoma pancreático durante el embarazo. Reporte de caso

César Vivian Lopes, César Al Alan Elias, Cláudio Mesquita Campello, Luis Felipe Carissimi Schmidt, Lucas Torelly Filippi, Eduardo Cambuzzi

400

Cierre de fistula esófago-yeyunal post operatoria con clips endoscópicos de titanio y over-the-scope clip: reporte de caso

Esophago-jejunal fistula closure using an over-the-scope clip: a case report

Lázaro Arango Molano, Andrés Sánchez Gil, Gian Núñez Rojas, Herney Solarte Pinedae, Santiago Salazar Ochoa

406

Manejo de GIST gástrico mediante resección endoscópica por tunelización submucosa y seguimiento a 5 años. Reporte de caso

Management of gastric GIST removed through submucosal tunneling endoscopic resection and 5 year follow-up. Case report

Juan Antonio Chirinos-Vega, Patricia Valera-Luján

411

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES / INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS

415



EDITORIAL

Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en la era de la resistencia antibiótica. ¿Qué sabemos hasta ahora?

Treatment of *Helicobacter pylori* infection in the era of antibiotic resistance. What do we know?

Jorge Espinoza-Ríos^{1,2,3} 

¹ Unidad Motilidad Digestiva, Clínica San Felipe, Lima, Perú.

² Servicio de Gastroenterología Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú.

³ Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Recibido: 1/12/2024
Aprobado: 16/12/2024
En línea: 30/12/2024

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Citar como

Espinoza-Ríos J. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en la era de la resistencia antibiótica. ¿Qué sabemos hasta ahora?. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):327-8. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1836

Helicobacter pylori (*H. pylori*), es una bacteria gram negativa, microaerófila en forma de espiral, con flagelos los cuales le permiten su adherencia al epitelio gástrico. Este agente infecta aproximadamente a más de la mitad de la población mundial, siendo más prevalente en países en vías de desarrollo, ya que se encuentra asociado a la exposición de alimentos con aguas contaminadas, el saneamiento deficiente y al hacinamiento, los cuales han sido identificados como factores de riesgo, siendo por ello la vía de transmisión más frecuente la fecal-oral. La infección por *H. pylori*, la cual generalmente es asintomática, es la causa de enfermedades gastroduodenales como: gastritis, úlcera péptica, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y del adenocarcinoma gástrico, el cual se encuentra entre los cinco cánceres más frecuentes en todo el mundo, sin embargo, además este microorganismo se encuentra asociado a entidades hematológicas⁽¹⁻³⁾.

Desde el año 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS), clasificó al *H. pylori* como carcinógeno tipo I, por lo tanto, al erradicarlo se reduce el riesgo de cáncer de estómago, razón por la cual, actualmente en Asia, especialmente en Japón, su tratamiento constituye la principal estrategia de prevención primaria del adenocarcinoma gástrico. Cabe señalar además que desde el 2015 a partir del Consenso de Kyoto, es considerada una enfermedad infecciosa y ya está incluida en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 11), por ello, se recomienda que todos los pacientes infectados por esta bacteria, deben recibir tratamiento erradicador, independientemente de los síntomas, con la finalidad de prevenir su transmisión y complicaciones posteriores ya señaladas previamente.

El reto en el tratamiento es la alta tasa de resistencia antibiótica que se observa a nivel mundial, por esta razón, el Consenso de Maastricht VI/ Florencia, establece que una terapia debe alcanzar al menos 90% de erradicación para considerarla aceptable, entonces entre las estrategias para aumentar dichas tasas, se recomienda en determinados contextos utilizar cultivos para valorar la susceptibilidad antibiótica y que permita con ello tener mayor eficacia en el tratamiento. Por lo tanto, debemos de conocer las tasas de resistencia frente a determinados esquemas y con ello determinar cuáles deben ser usados en cada área.

En nuestro país, en un estudio transversal realizado por Escala *et al.*, en el año 2014, se encuestó a 177 gastroenterólogos para determinar los esquemas que utilizaban contra la infección por *H. pylori*, y se encontró que el 95,5% usaba la terapia triple convencional: inhibidores de la bomba de protones (IBP) + amoxicilina + claritromicina como terapia de primera línea, el 2,0% indicó: IBP + bismuto + furazolidona + tetraciclina, y el 3,0% otros tipos de tratamientos; además se preguntó por la duración del mismo, siendo 10 días (72%) la respuesta más frecuente, mientras que solamente el 22% de los encuestados lo recomendaban por 14 días⁽⁴⁾. También se publicó un estudio

Correspondencia:

Jorge Espinoza Ríos
Av. Del Río N° 390 - Dpto H. Pueblo Libre, Perú.
E-mail: jorge.espinoza@upch.pe

de tipo observacional de cohorte retrospectiva realizado en un hospital de Lima-Perú por Manrique et al., donde se incluyeron a 381 pacientes entre el 2012 al 2014, con la finalidad de comparar si la tasa de erradicación de *H. pylori* usando la terapia triple convencional era mayor durante 14 días frente a 10 días, los resultados mostraron una tasa de erradicación del 82,2% en el primer grupo y del 79,7% para el segundo, sin diferencia estadística ⁽⁵⁾, esto demuestra que los tratamientos convencionales ya son ineficaces y seguir indicándolos va provocar que la infección continúe y que incluso aumente, además cabe señalar que la recomendación actual es realizar terapias por 14 días ⁽¹⁾.

Por otro lado en el 2023, Barreda et al., publicó un estudio retrospectivo, no aleatorizado en Lima-Perú, en el cual utilizó un esquema cuadruple que incluyó: doxiciclina + furazolidona + subsalicilato de bismuto + inhibidor de bomba de protones, logrando una erradicación en 117/122 casos (95,9%) ⁽⁶⁾, por lo tanto en este contexto, en el Perú resulta necesario evaluar la tasa de erradicación de *H. pylori* y sus factores asociados para definir la posibilidad de resistencia a los tratamientos, por ello Villavicencio et al, publicó una revisión sistemática y metanálisis, donde se incluyeron nueve estudios de corte transversal realizados en nuestro país para evaluar la resistencia antibiótica a la infección por *H. pylori*, el cual a pesar de incluir estudios heterogéneos, determinó que la resistencia a la amoxicilina era de 14%, claritromicina 43%, metronidazol 58% y a las quinolonas 51% ⁽⁷⁾, las cuales son cifras superiores a lo reportado en otros países, sin embargo, este estudio representa un gran avance en el conocimiento de este tópico a nivel local, ya que estos resultados son uno de los factores que con mayor relevancia impacta negativamente en la erradicación y con esta información vamos a poder escoger y definir qué terapias son las más adecuadas para ser recomendadas y dejar de usar antibióticos que tienen tasas de resistencia elevadas.

En este número, Carlosama et al., nos presenta una revisión pormenorizada sobre el rol que desempeña la infección por *H. pylori* en la patogénesis de la gastritis folicular y la relación que guarda con el origen del linfoma MALT, valorando los factores de riesgo, la etiopatogenia del proceso inflamatorio a nivel celular y molecular y la respuesta que tiene a partir de la infección, además se aborda con profundidad el diagnóstico histopatológico para finalmente señalar el objetivo primordial del tratamiento, el cual se basa en la erradicación de la infección ⁽⁸⁾.

Por otro lado, también Otero et al., publica en este número, un artículo de revisión realizado junto a los miembros del Registro Latinoamericano para el manejo de la infección por *Helicobacter pylori* (HpLATAMReg), el cual es un esfuerzo continental de recopilación y análisis de información sobre pacientes que reciben tratamiento y su confirmación de la erradicación con el mismo. En este artículo, el grupo presenta con detalle una aproximación epidemiológica, fisiopatológica, valoración de métodos

diagnósticos y finalmente el tratamiento; explicando en este último segmento la necesidad del mismo y los esquemas de primera, segunda y tercera línea recomendados en base a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o metanálisis, los cuales deben ser evaluados en nuestra práctica clínica diaria para el uso correcto de los antibióticos, valorando incluso otras opciones, así como la inclusión de terapias alternativas a los inhibidores de la bomba de protones (IBP), en el cual se considera a los bloqueadores del ácido competitivos del potasio (P-CABs) ⁽⁹⁾. Esto demuestra los retos que surgirán en los próximos años y que son necesarios conocer para optimizar las terapias de erradicación.

Por lo descrito, en los últimos años estamos frente a varios avances para el diagnóstico oportuno y preciso del *H. pylori*, pero sobre todo en nuevas opciones de tratamiento, los cuales deben ser recomendados a partir de información científica relevante tomada de la experiencia publicada en cada medio, lo que permitirá que las terapias erradicadoras de la infección por *H. pylori* puedan estar en niveles por encima de lo aceptable y con ello reducir el impacto de enfermedades asociadas a esta infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert J, Liou, J, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724-1762. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
2. Aziz R, Khalifa M, Sharaf R. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *Journal of advanced research*. 2015;6(4):539-547. doi: 10.1016/j.jare.2013.07.007.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
4. Escala A, Jiménez A, Bussalleu A. ¿Cómo manejan la infección por *Helicobacter pylori* los médicos gastroenterólogos del Perú? Estudio basado en una encuesta realizada en el 2014. *Rev Gastroenterol Perú*. 2017;35(4):295-30.
5. Manrique-Lemus M, Rojas-Vilca J, Valdivia-Roldán M, Palacios-Guillén A. Erradicación de *Helicobacter pylori* con la terapia triple de primera línea, 10 días versus 14 días. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2020;33(4):138-145.
6. Barreda-Costa CS, Piccini-Larco JR, Chu-Revollar LD, et al. Tratamiento cuadruple con doxiciclina, furazolidona, bismuto e inhibidor de bomba de protones sigue siendo efectivo frente al *Helicobacter pylori* en nuestra población. *Rev Gastroenterol Peru*. 2023;43(2):116-9. doi: 10.47892/rgp.2023.432.1458.
7. Villavicencio R, Sánchez G, Chávez C, Loza C, Espinoza-Ríos J. Resistencia antibiótica de *Helicobacter pylori* en la población peruana: una revisión sistemática y metaanálisis sobre su prevalencia en la población general. *Rev Gastroenterol Perú*. 2022;42(3):151-162. doi: 10.47892/rgp.2022.423.1403.
8. Carlosama-Rosero Y, Latorre G, Riquelme A, Portillo-Miño JD. *Helicobacter pylori* and its role in the pathogenesis of follicular gastritis: an overview. *Rev Gastroenterol Peru*. 2024;44(4). doi: 10.47892/rgp.2024.444.1791.
9. Otero R W, Riquelme A, Remes-Troche JM, Laudanno O, Piscocoya A, Marulanda H, et al. Actualización en el tratamiento de *Helicobacter pylori*: revisión del Latin American Gastric Cancer, *Helicobacter and Microbiota Study Group*. *Rev Gastroenterol Peru*. 2024;44(4). doi: 10.47892/rgp.2024.444.1797.

ARTÍCULO ORIGINAL

Ascitic fluid amylase-to-serum amylase ratio to predict pancreatic duct leaks causing ascites

Relación amilasa líquido ascítico versus sérica para predecir ascitis secundaria a daño del ducto pancreático

Reid Wasserman¹ , Ahmed Ali Al Qaffas², Peter Darwin³ , Klaus Mönkemüller⁴ , Patrick Okolo⁴ , Paul Yeaton⁴ , Vivek Kesar⁴, Varun Kesar⁴ 

¹ Department of Internal Medicine, Virginia Tech Carilion Clinic, Roanoke, Virginia, USA.

² Department of Health Analytics Research, Virginia Tech Carilion Clinic, Roanoke, Virginia, USA.

³ Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, University of Maryland, USA.

⁴ Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Virginia Tech Carilion Clinic, Roanoke, Virginia, USA.

Received: 4/10/2024

Accepted: 4/12/2024

Online: 30/12/2024

Author contribution

RW: conception and design, writing. AAQ: statistical analysis and interpretation of data. PD: critical revision of the article for important intellectual content. KM: editing, critical revision of the article for important intellectual content. PY: critical revision of the article for important intellectual content. ViK: critical revision of the article for important intellectual content. VaK: conception and design reviewing, editing.

Conflict of interest

The authors deny any conflict of interest. The authors have nothing to declare.

Funding

There was no funding for this original article.

Cite as

Wasserman R, Qaffas AA, Darwin P, Mönkemüller K, Okolo P, Yeaton P, et al. Ascitic fluid amylase-to-serum amylase ratio to predict pancreatic duct leaks causing ascites. *Rev Gastroenterol Peru.* 2024;44(4):329-32. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1807

ABSTRACT

Objectives: Pancreatic duct leaks can cause ascites, and fluid amylase can be used as a marker to suggest pancreatic duct leak; however, there is no reference parameter or cutoff value for diagnosis. We assessed whether a novel ratio of ascitic fluid to serum amylase can reliably predict pancreatic leaks and need for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). **Materials and methods:** Patients who had fluid amylase from ascitic fluid and serum amylase within one week of confirmed pancreatic leaks via ERCP were included along with appropriate medical and surgical controls. **Results:** A total of sixteen patients were included in the study group. The mean ascitic fluid amylase to serum amylase ratio in the study group was 243, and 0.3511, and 0.9406 for medical and surgical controls respectively. The cutoff ratio to predict pancreatic leaks was 6.89 with 100% sensitivity and specificity (p-value 0.0000000000001347). **Conclusions:** Patients with a fluid to serum amylase ratio of at least 6.89 should be considered high risk for pancreatic leak with consideration to proceed directly to ERCP.

Keywords: Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde; Pancreatic Ducts; Ascites (source: MeSH NLM).

RESUMEN

Objetivos: Las fugas del conducto pancreático pueden causar ascitis, y la amilasa en el líquido puede utilizarse como un marcador para sugerir una fuga del conducto pancreático; sin embargo, no hay un parámetro de referencia ni un valor de corte para el diagnóstico. Evaluamos si una nueva relación entre la amilasa en líquido ascítico y la amilasa sérica puede predecir de manera confiable las fugas pancreáticas y la necesidad de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). **Materiales y métodos:** Se incluyeron pacientes que tenían amilasa en líquido ascítico y amilasa sérica dentro de una semana tras la confirmación de fugas pancreáticas mediante CPRE, junto con controles médicos y quirúrgicos apropiados. **Resultados:** Un total de dieciséis pacientes fueron incluidos en el grupo de estudio. La media de la relación entre la amilasa en líquido ascítico y la amilasa sérica en el grupo de estudio fue de 243, y de 0,3511 y 0,9406 para los controles médicos y quirúrgicos, respectivamente. El valor de corte para predecir fugas pancreáticas fue de 6,89, con una sensibilidad y especificidad del 100% (valor p=0,0000000000001347). **Conclusiones:** Los pacientes con una relación de amilasa en líquido a amilasa sérica de al menos 6.89 deben ser considerados de alto riesgo para fugas pancreáticas y se debe considerar proceder directamente a CPRE.

Palabras clave: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica; Conductos Pancreáticos; Ascitis (fuente: DeCS Bireme).

Correspondence:

Varun Kesar
Interventional Gastroenterology Faculty
Division of Gastroenterology and
Hepatology
Carilion Clinic - Virginia Tech Carilion
School of Medicine
3 Riverside Circle, Roanoke, Virginia
24014, USA
E-mail: vkesar@carilionclinic.org

INTRODUCTION

Pancreatic duct leaks are consequences of pancreatitis, trauma, tumors, and iatrogenic causes that pose significant morbidity and mortality to patients ⁽¹⁾. Pancreatic leaks can present as: fluid collections, pseudocysts, ascites, fistulae, and walled-off-pancreatic necrosis ⁽²⁾. High fluid amylase levels may be seen in these conditions, but there are currently no specific serum laboratory parameters to diagnose ascites caused by a pancreatic leak. Unfortunately, neither laboratory data nor high-quality cross-sectional imaging alone are diagnostic, and high fluid amylase can be seen in malignancy, peritoneal inflammation, and intestinal perforation ⁽³⁾.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is considered the gold standard for diagnosis and treatment for pancreatic duct leaks resulting in ascites; however, ERCP carries the risk of serious adverse effects such as perforation and post-procedural pancreatitis ⁽⁴⁾. Our study aims to determine the ratio of ascitic fluid amylase to serum amylase and the best cut-off value for accurate prediction of pancreatic duct leaks resulting in ascites with high sensitivity and specificity.

MATERIALS AND METHODS

This was a single-center, observational, unblinded, retrospective study that included all patients with confirmed pancreatic leaks via ERCP who had ascitic fluid and serum amylase within one week of the procedure from 2013-2023. This study was approved by the Carilion Clinic Virginia Tech Institutional Review Board for research on 4/4/2023. Exclusion criteria included patients less than 18 years old and those who underwent total pancreatectomy. Although pancreatic fluid collections and pseudocysts are evidence of pancreatic duct leaks, we chose to strictly include patients who had ascites or free fluid in the abdomen collected by either paracentesis or surgical drains for fluid analysis. Medical and surgical control groups were included for comparison of fluid amylase-to-serum amylase ratios and statistical analysis to produce a predictive value. Medical controls included sixteen patients with known decompensated cirrhosis with ascites. The surgical control group consisted of twenty-one patients who underwent surgical procedures without involvement of the pancreaticobiliary system and had ascites or free fluid.

To assess the predictive power of fluid/serum amylase and ratios regarding pancreatic leaks, Mann-Whitney U test, linear regression, and ROC analyses were conducted on data from 16 patients and 37 controls. The Mann-Whitney U test showed a highly significant p-value ($p=1.032e-08$), indicating a significant difference between the two groups. Linear regression did not reveal statistically significant coefficients for the intercept (-121.42) or the predictor (17.64), both with $p > 0.05$. Deviance statistics suggest a well-fitting model (Null deviance: 6.4920e+01, Residual deviance: 7.150e-09). A Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, based on a logistic regression model, demonstrated an area under

the curve of 100%, signifying perfect discriminatory ability between controls and cases. The analysis was performed using base statistical methods in R version 4.3.1 and the 'pROC' package for ROC analysis.

Ethical considerations

IRB Approval: This research study was approved by the IRB on 4/4/2023.

This study was presented as a poster presentation at Digestive Disease Week (DDW) 2024.

RESULTS

Demographics

A total of 53 patients were included in the study. Sixteen patients were included in the pancreatic duct (PD) leak group with a mean age of 50 with 12.5% females (N=2) (Table 1). Sixteen patients were included in the medical control group with 68.8% females (N=11) and a mean age of 65.4. The surgical control group consisted of 21 patients with 42.9% females (N=9) with a mean age of 59.3 (Table 2).

Table 1. Demographics and characteristics of pancreatic leak group.

Demographics	
Number of pancreatic leaks (N)	16
Mean age	50
Sex female (N)	2 (12.5%)
Comorbidities	
Chronic pancreatitis	3 (18.8%)
Chronic liver disease	4 (25%)
Heart disease	2 (12.5%)
Malignancy	2 (12.5%)
No past medical history	5 (31.3%)
Site of pancreatic leak	
Head	2 (12.5%)
Genu	2 (12.5%)
Body	3 (18.8%)
Tail	5 (31.3%)
Another discontinuous/disrupted duct	4 (25%)
Etiology of leak	
Alcoholic pancreatitis	5 (31.3%)
Trauma	9 (56.3%)
Iatrogenic	2 (12.5%)
Size of stent used	
5Fr x 4cm	2 (12.5%)
5Fr x 5cm	1 (6.25%)
5Fr x 7cm	1 (6.25%)
5Fr x 12cm	3 (18.75%)
6Fr x 14cm	1 (6.25%)
7Fr x 3cm	1 (6.25%)
7Fr x 4cm double pigtail	1 (6.25%)
7Fr x 10cm	2 (12.5%)
7Fr x 15cm pancreaticogastrostomy	1 (6.25%)
7Fr x 25cm pancreaticogastrostomy	1 (6.25%)
7Fr x 14cm	1 (6.25%)

Table 2. Demographics and characteristics of medical and surgical controls.

Demographics	Medicine controls	Surgical controls
Number of controls	16	21
Mean Age	65	59
Sex Female (N)	11 (68.8%)	9 (42.9%)
Comorbidities		
Chronic liver disease	16 (100%)	2 (9.5%)
Heart disease	5 (31.3%)	5 (23.8%)
Lung disease	4 (25%)	1 (4.8%)
Malignancy	1 (6.25%)	6 (28.6%)
Metabolic syndrome	3 (18.8%)	4 (19%)
No past medical history	0	4 (19%)

Characteristics of PD leak group

Comorbidities and other characteristics of the PD leak group can be seen in Table 1. The most common etiology of PD leak was trauma (N=9). The pancreatic tail was the most common site of PD leak (N=5). Four patients had disconnected/disrupted ducts. Pancreatic sphincterotomy with stent placement was the most common therapeutic management (n=12). Various size stents were used with 5Fr x12cm stent with the highest frequency. Pancreaticogastrostomy was employed for 2 patients. Eleven patients had ascitic fluid collected from surgical drains and five via paracentesis.

Comparison of fluid and serum amylase

The mean ascitic fluid amylase (AFA) level was 27,590 U/L in PD leak and 20.7 U/L and 117.7 U/L in medical and surgical controls respectively (Table 3). The mean ascitic fluid amylase to serum amylase ratio (FA/SA) in the PD leak group was 243, and 0.3511, and 0.9406 in the medical and surgical controls respectively. The ratio to predict pancreatic leaks was 6.89 with 100% sensitivity and 100% specificity (p-value 0.0000000000001347) (Figure 1).

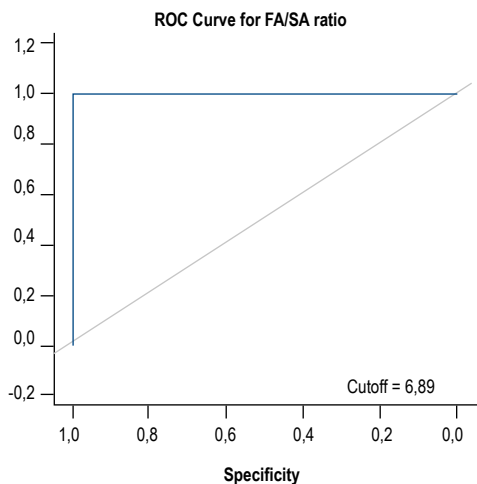


Figure 1. ROC curve: the ascitic fluid amylase to serum amylase ratio to PD leak is 6.89 with 100% sensitivity and 100% specificity. (p-value 0.0000000000001347) respectively.

Table 3. Mean serum amylase, mean ascitic fluid, and mean fluid-to-serum ratio of pancreatic leak, medical, and surgical controls.

Study group	Pancreatic leak (P)	Medical controls (M)	Surgical controls (S)	p-value
Mean serum amylase (U/L)	183.5	68.4	125.1	0.0731
Mean Ascitic fluid amylase (U/L)	27,590	20.7	117.7	0.0000*
Mean Fluid-to-Serum Amylase Ratio	243	0.351	0.9406	0.0000*

* For mean fluid amylase, Kruskal-Wallis’s (KW) test indicated a difference in the mean (p-value = 9.665e-09)

* For mean fluid amylase to serum amylase ratio, KW test indicated a difference in the mean (p-value = 9.758e-09)

DISCUSSION

Common causes of PD leaks include acute or chronic pancreatitis, trauma, and iatrogenic during surgical procedures (1). PD leaks can be inconspicuous in nature, and can present as fluid collections, pseudocysts or pancreatic ascites. High-quality cross sectional imaging like computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) are frequently obtained to assist in the diagnosis of PD leaks; however, these imaging modalities are imprecise and cannot confirm diagnosis in all cases such as early pancreatic trauma as well as small duct leaks (5). Additionally, these imaging modalities are not dynamic, unlike ERCP, which can provide live visualization of a PD leak with contrast extravasation during pancreatography (5) (Figure 2).

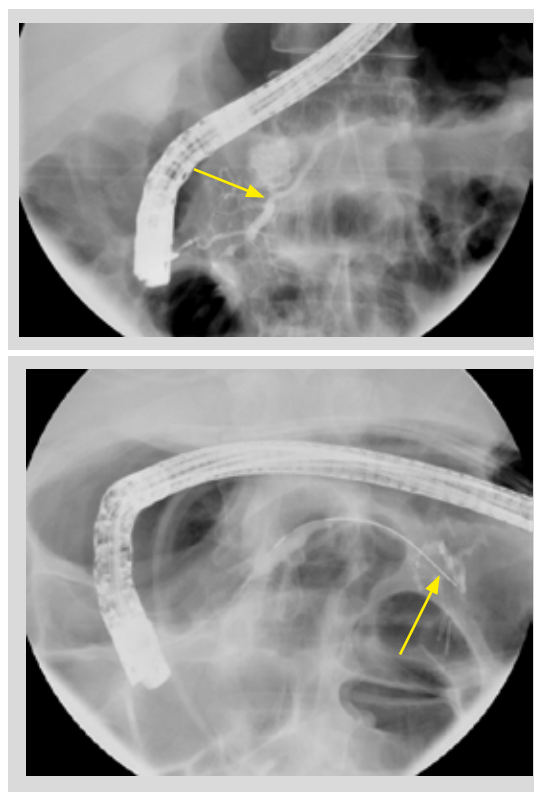


Figure 2. ERCP with pancreatography showing a duct leak in the body (top) and tail (bottom).

Amylase is a pancreatic enzyme that is secreted during digestion, but it is also present in other tissues such as salivary glands and reproductive organs. Elevation of amylase is one of the diagnostic criteria for acute pancreatitis⁽²⁾. When pancreatic duct trauma occurs, leakage of amylase is expected, and the use of laboratory values to aid in the diagnosis can be helpful, as in the case of diagnosing pancreatic fistulas after pancreatic surgeries⁽⁶⁾. Patients who have abdominal surgery may have placement of Jackson-Pratt (JP) drains. Fluid amylase from these drains can be analyzed, and concern for pancreatic duct leak can arise if the amylase is very high; however, a diagnostic cut off value for elevated amylase has not been clearly established. Also, interpretation of elevated amylase can be difficult when there are other confounding factors such as trauma, abdominal surgery, and/or malignancy. Therefore, ERCP becomes a necessary but risky modality to diagnose the PD leak.

While pseudocysts, fluid collections, and abscesses represent evidence of contained PD leaks, needle aspiration is required to obtain a fluid sample. Our study specifically includes patients with pancreatic ascites to analyze fluid samples to predict PD leak and need for ERCP. ERCP is considered the gold standard for diagnosis and treatment of PD leaks; however, it does not come without risks and potential complications such as a risk of post-procedural pancreatitis up to 10%^(4,7). When PD leaks require therapeutic management, ERCP has been effective and successful as shown in retrospective studies⁽⁸⁾.

Our results demonstrate that using the ascitic fluid amylase to serum amylase ratio can be used as a predictive, noninvasive tool for diagnosing pancreatic duct leaks causing ascites. Average fluid amylase in the PD group was much higher when compared with the medical or surgical controls. The ascitic fluid amylase to serum amylase ratio when compared among the medical and surgical control group was 6.89, which is 100% predictive of confirmed PD leak on ERCP. Furthermore, there have been no retrospective studies that have evaluated a fluid amylase to serum amylase ratio for predicting pancreatic leaks.

Strengths of our study include inclusion of patients with ascites who had confirmed PD leak on ERCP. We also had a control data set with appropriate medical and surgical controls for comparison. Limitations of this study include the retrospective nature and small sample size of the study group. While we did have control groups for comparison, these patients did not have ERCP with pancreatography to demonstrate patent pancreatic ducts, and an assumption was made that the patients did not have pancreatic leaks based on clinical presentation. Another limitation is that we included only patients with ascites, so the generalizability

of the ratio for PD leak other than ascites is limited. Future studies should confirm the efficacy of the ratio in a multi-center retrospective study with a large sample size. Further analysis of the ratio was not performed to predict the clinical course of PD leaks.

In summary, our study revealed that evaluation of the fluid amylase to serum amylase ratio can be used to predict pancreatic leaks. The ratio serves as a noninvasive, diagnostic tool that can aid the clinician in diagnosis and minimizes ERCP as a diagnostic modality, which ultimately reduces the risk of adverse reactions. Patients with an ascitic fluid amylase to serum fluid amylase ratio of at least 6.89 should be considered high risk of having pancreatic duct leaks, and ERCP should be a consideration for management.

REFERENCES

1. Larsen M, Kozarek R. Management of pancreatic ductal leaks and fistulae. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(7):1360-70. doi: 10.1111/jgh.12574.
2. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. ACG Clinical Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1400-1415. doi: 10.1038/ajg.2013.218.
3. Negron-Ocasio GM, Roman PL, Reimon-Garcia L, Ocasio J, Adams Chahin JJ, Vargas-Otero P, *et al.* S3400 Elevated Ascitic Fluid Amylase? Think Twice It Could Be a Foreshadowing of Intestinal Perforation. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(10S):e2150. doi: 10.14309/01.ajg.0000870240.65233.18.
4. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, *et al.* Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(1):32-47. doi: 10.1016/j.gie.2016.06.051.
5. Gillams AR, Kurzawinski T, Lees WR. Diagnosis of Duct Disruption and Assessment of Pancreatic Leak with Dynamic Secretin-Stimulated MR Cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(2):499-506. doi: 10.2214/AJR.04.1775.
6. van Dongen JC, Merkens S, Aziz MH, Groot Koerkamp B, van Eijck CHJ. The value of serum amylase and drain fluid amylase to predict postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a retrospective cohort study. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(7):2333-41. doi: 10.1007/s00423-021-02192-y.
7. Hauser G, Milosevic M, Stimac D, Zerem E, Jovanović P, Blazević I. Preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: What can be done? *World J Gastroenterol.* 2015;21(4):1069-80. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1069.
8. Poley JW, Heisterkamp J, Dees J, Haringsma J, Eijck CHJV, Kuipers EJ. Endoscopic Pancreatic Duct Decompression in Treating Pancreatic Leakage: A Successful and Safe Method. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2006;63(5):AB312. doi: 10.1016/j.gie.2006.03.844.

ARTÍCULO ORIGINAL

Disección endoscópica submucosa en cáncer gástrico temprano indiferenciado: evaluación de los primeros casos y análisis de su aplicación como indicación absoluta en Perú

Endoscopic submucosal dissection in undifferentiated early gastric cancer: evaluation of the first cases and analysis of its application as an absolute indication in Peru

Fernando Palacios-Salas¹, Luis Marin-Calderón², Juan Chirinos-Vega³, Paulo Bardalez-Cruz², Patricia Valera-Luján⁴, Dacio Cabrera-Hinojosa⁴, Harold Benites-Goñi^{2,5}

¹ Clínica Delgado - AUNA, Lima, Perú.

² Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

³ Clínica Anglo-Americana, Lima, Perú.

⁴ Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú.

⁵ Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

Recibido: 02/08/2024

Aprobado: 10/12/2024

En línea: 30/12/2024

Contribución de los autores

Todos los autores llevaron a cabo la conceptualización, supervisión, validación, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

Citar como

Palacios-Salas F, Marin-Calderón L, Chirinos-Vega J, Bardalez-Cruz P, Valera-Luján P, Cabrera-Hinojosa D, et al. Disección submucosa endoscópica en cáncer gástrico temprano indiferenciado: evaluación de los primeros casos y análisis de su aplicación como indicación absoluta en Perú. *Rev Gastroenterol Peru.* 2024;44(4):333-8. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1783

RESUMEN

La disección endoscópica submucosa (DES) es la técnica de elección en el manejo de cáncer gástrico temprano. Recientemente, se la considera además como indicación absoluta en casos seleccionados de cáncer gástrico temprano indiferenciado (CGT-I). **Objetivos:** Analizar los primeros casos documentados de DES en pacientes con CGT-I a corto plazo. **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo y multicéntrico realizado desde febrero del 2018 hasta abril del 2024. Se incluyeron a 12 casos con diagnóstico histopatológico final de CGT-I luego de ser sometidos a DES bajo indicación absoluta. Se describen las tasas de resección en bloque y curativa, la incidencia de eventos adversos y los resultados quirúrgicos en los casos derivados a cirugía. **Resultados:** La mediana de edad de los pacientes fue de 54,5 años, con un predominio femenino. Todas las lesiones fueron resecaadas en bloque. No se presentaron complicaciones asociadas a la DES. Los resultados histopatológicos revelaron un predominio del subtipo células en anillo de sello. Se logró una resección curativa de 66,7%. Cinco pacientes fueron derivados a cirugía luego de la DES, sin encontrar cáncer residual ni ganglios afectados en las piezas quirúrgicas. No se presentaron recurrencias en una mediana de seguimiento de 7,5 meses. **Conclusiones:** Los hallazgos sugieren que la DES es un tratamiento seguro y efectivo para casos seleccionados de CGT-I en Perú, logrando tasas de resecciones curativas similares a las publicadas en estudios orientales.

Palabras clave: Neoplasias Gástricas; Disección Endoscópica de la Submucosa; Carcinoma Indiferenciado (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the technique of choice in the management of early gastric cancer. Recently, it is also considered as an absolute indication in selected cases of early undifferentiated gastric cancer (U-EGC). **Objectives:** In the present study, the first documented cases of ESD in patients with U-EGC are presented and analyzed. **Materials and methods:** Retrospective and multicenter study carried out from February 2018 to April 2024. Twelve cases were included with a final histopathological diagnosis of U-EGC after undergoing ESD under absolute indication. En bloc and curative resection rates, incidence of adverse events, and surgical outcomes in cases referred to surgery are described. **Results:** The median age of the patients was 54.5 years, with a female predominance. All lesions were resected en bloc. There were no complications associated with ESD. The histopathological results revealed a predominance of the signet ring cell subtype. A 66.7% curative resection was achieved. Five patients were referred to surgery after ESD, without finding residual cancer or affected lymph nodes in the surgical specimens. There were no recurrences at a median follow-up of 7.5 months. **Conclusions:** The findings suggest that DES is a safe and effective treatment for selected cases of U-EGC in Peru, achieving curative resection rates similar to those published in eastern studies.

Keywords: Stomach Neoplasms; Dissection, Endoscopic Submucosal; Carcinoma, Undifferentiated (source: MeSH NLM).

Correspondencia:

Harold Benites Goñi.

Teléfono: +51998822811

E-mail: harold.benites@upch.pe

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico en Perú es una de las neoplasias más frecuentes y la principal causa de muerte por cáncer ^(1,2). El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son esenciales para mejorar las tasas de supervivencia de los pacientes afectados. La disección endoscópica de la submucosa (DES) ha surgido como una alternativa de manejo para casos seleccionados de cáncer gástrico temprano, con un pronóstico de sobrevida comparable al de la cirugía radical, pero con un menor riesgo de eventos adversos y un mejor perfil de seguridad ⁽³⁾.

El cáncer gástrico indiferenciado representa un tercio de la totalidad del cáncer gástrico temprano y se le considera como una variedad más agresiva debido al mayor riesgo de invasión linfonodal ^(4,5). Recientemente, la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico incluyó como indicación absoluta para realizar una DES al cáncer gástrico temprano indiferenciado (GCT-I) sin úlcera, con una predicción de invasión mucosa y un diámetro ≤ 20 mm ⁽⁶⁾. Aunque los resultados a largo plazo han sido óptimos en estudios realizados en países orientales ⁽⁷⁾, aún no se conoce el perfil del desempeño de esta técnica en países de Latinoamérica. Por tal motivo, se realizó este primer estudio para mostrar y analizar los primeros casos documentados de DES en pacientes con GCT-I a corto plazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio retrospectivo, descriptivo y multicéntrico, realizado desde febrero del 2018 hasta abril del 2024, en 4 centros

hospitalarios. Los procedimientos de DES fueron llevados a cabo por 5 endoscopistas (FPS, LMC, JCV, PBC, HBG), en 4 centros hospitalarios, todos con entrenamiento en endoscopia diagnóstica y terapéutica avanzada. Se recopilaron los datos manteniendo la anonimidad del paciente.

Pacientes y procedimiento

Se incluyeron todos los casos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de carcinoma indiferenciado de estómago, que presentaban indicación absoluta de DES y contaban con análisis histopatológico de variedad histológica "pura" y/o "mixta" posterior a la DES con intención curativa o de estadíaje.

Los procedimientos fueron realizados mediante endoscopia. La evaluación y caracterización de la lesión se llevó a cabo con luz blanca, cromoendoscopia vital con índigo de carmín y ácido acético al 1,5% (Figura 1) y/o cromoendoscopia virtual (Figura 2), a continuación, se realizó el marcaje periférico a 10 mm de distancia de la lesión, seguida de la inyección y elevación submucosa, luego se realizó la resección en bloque, para finalmente recuperar el espécimen y proceder a su fijación.

Recolección de datos

Se obtuvo información de las siguientes variables: a) demográficas (sexo y edad del paciente al diagnóstico), b) características endoscópicas de la lesión y del procedimiento (tamaño, ubicación, número de fragmentos resecados, complicaciones), c) hallazgos histopatológicos (diagnóstico, variedad, profundidad de invasión de la submucosa,

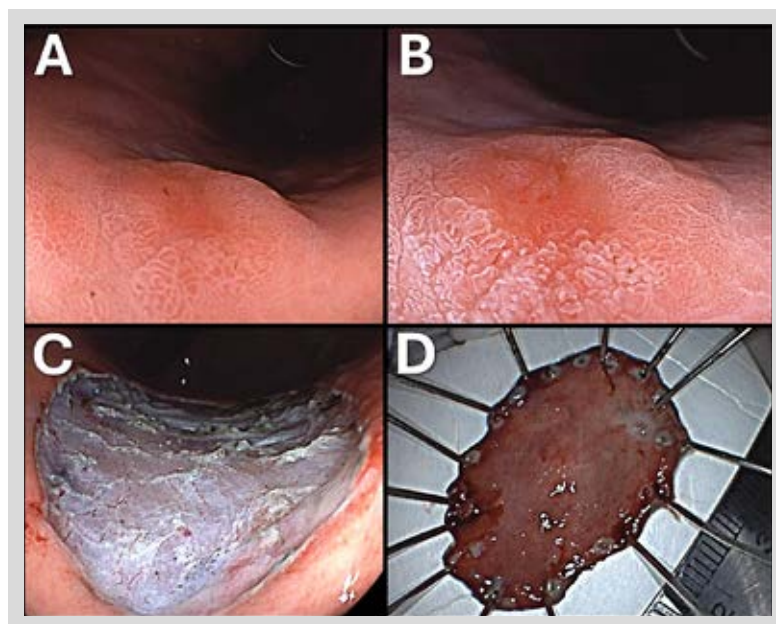


Figura 1. Disección endoscópica de un cáncer gástrico temprano indiferenciado. **A)** Lesión tipo 0-IIa+IIc en el tercio distal de la curvatura menor del cuerpo gástrico. **B)** Evaluación con magnificación y cromoendoscopia vital con ácido acético, muestra un área demarcada con ausencia de la reacción acetoblancas. **C)** Escara post-resección. **D)** Fijación del espécimen.

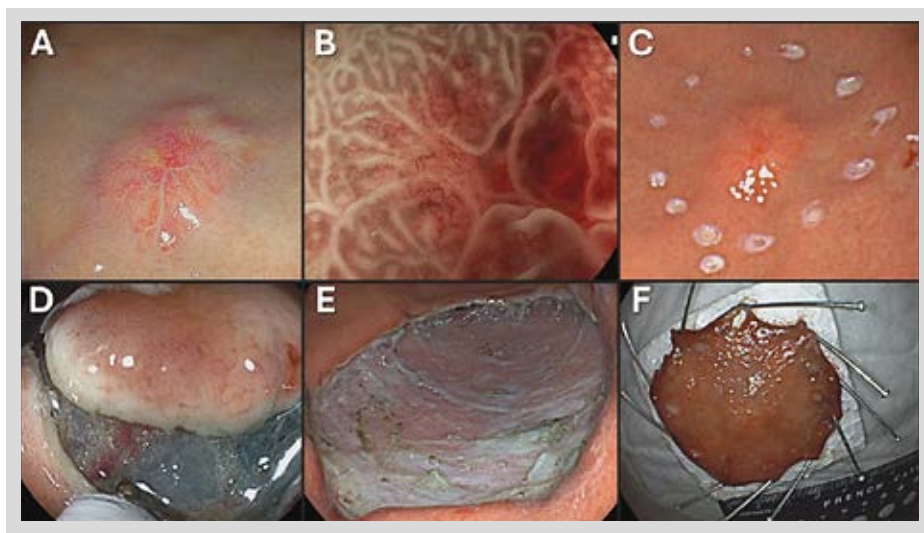


Figura 2. Disecación endoscópica de un cáncer gástrico temprano indiferenciado en la curvatura mayor del cuerpo distal. **A.** Lesión tipo 0-IIa+IIc, evaluada mediante cromoendoscopia virtual LCI (Linked Color Imaging, Fujifilm Co., Japan). **B.** Cromoendoscopia virtual tipo BLI (Blue Laser Imaging, Fujifilm Co., Japan) y magnificación con patrón de superficie irregular y pérdida del patrón vascular. **C.** Marcaje periférico de la lesión. **D.** Incisión periférica circunferencial. **E.** Escara post-resección. **F.** Espécimen recuperado y fijado.

afectación del margen vertical, afectación del margen horizontal, invasión linfovascular, presencia de úlcera, tamaño de la lesión y del espécimen, d) características post quirúrgicas en las resecciones no curativas (tipo de cirugía, indicación de la cirugía, presencia de tejido tumoral residual y número de ganglios afectados en la pieza quirúrgica), e) criterios de evaluación global del procedimiento (indicación del procedimiento endoscópico, tipo de resección, estado curativo y recurrencia a corto plazo) y f) duración de seguimiento.

Definiciones

- Indicación absoluta de tratamiento endoscópico: CGT – I sin úlcera con un predicción de invasión mucosa y un diámetro de lesión ≤ 20 mm ^(6,8).
- Resección en bloque: resección de la lesión neoplásica en 1 fragmento ⁽⁹⁾.
- Resección completa: resección en 1 fragmento con confirmación histológica de márgenes horizontales y verticales libres de neoplasia ⁽⁹⁾.
- Resección curativa : para el tipo cáncer gástrico temprano indiferenciado, resección completa de lesión tumoral intramucosa, ≤ 20 mm y sin presencia de invasión linfovascular ^(4,6,8,10).

Análisis estadístico

La tabulación de datos se realizó mediante el uso del programa Microsoft Excel para Windows 11. Se utilizaron métodos estadísticos para los análisis descriptivos incluyendo medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas, y frecuencias y porcentajes para variables categóricas. La mediana y el rango intercuartílico

(RIC) se reportaron para variables no normalmente distribuidas. El análisis de datos se realizó utilizando el software estadístico STATA versión 18 para Windows 11.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Departamento de Gastroenterología y el Comité de Ética del hospital.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran haber seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

RESULTADOS

Características clínicas y endoscópicas

Desde febrero del 2018 hasta abril del 2024, se registraron 12 casos de cáncer gástrico indiferenciado sometidos a DES con indicación absoluta, de los cuales el 58,3% fueron mujeres; con una mediana de edad de 54,5 años. En la Tabla 1 se describen las características endoscópicas de las lesiones resegadas. Se logró una resección en bloque en todos los casos. No se reportaron complicaciones significativas, como sangrado o perforación, ni de forma temprana ni tardía.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes y características endoscópicas de las lesiones

Características clínicas y endoscópicas	n (%)
Sexo	
Femenino	7 (58,3)
Edad, mediana en años (RIC)	54,5 (46,5 - 69,5)
Localización	
Tercio medio	7 (58,3)
Tercio inferior	5 (41,7)
Clasificación de París	
0 – Ila	1 (8,3)
0 – IIb	2 (16,7)
0 – IIc	5 (41,7)
Mixta (0-IIc+Ila, 0-IIa+IIc)	4 (33,3)
Morfología	
Elevada	3 (25)
Plana	2 (16,7)
Deprimida	7 (58,3)
Mediana del tamaño endoscópico de la lesión en mm, (RIC)	13,5 (10 - 17)
≤ 20 mm	12 (100)
Resección en bloque	12 (100)
Complicaciones (sangrado y/ perforación temprana o tardía)	0

RIC, rango intercuartílico.

Características histológicas y quirúrgicas

Como se muestra en la Tabla 2, se observó que la mediana del tamaño del espécimen fue de 42,5 mm (el de mayor tamaño registrado en 58 mm). La mediana del tamaño de la lesión medida por el patólogo fue de 14,5 mm, todas reportadas con un tamaño menor o igual a 20 mm.

En cuanto al tipo histológico, el 83,3% de las lesiones fueron clasificadas como células en anillo de sello, y el 16,7% como pobremente diferenciadas. La variedad histológica mostró que el 92,7% fueron de tipo puro, mientras que el resto fueron del tipo mixto.

En todos los casos, los márgenes verticales y horizontales estuvieron libres de tumor. En tres casos (25%), la profundidad de invasión alcanzó la submucosa. La invasión linfocelular se presentó en un solo caso, donde la profundidad tumoral era intramucosa y el tamaño histopatológico de la lesión fue de 9 mm.

Cinco pacientes fueron derivados a cirugía luego de la DES (gastrectomía subtotal). Tres de estos pacientes fueron operados debidos a la presencia de invasión submucosa y uno por compromiso linfocelular. Además, un paciente con una lesión de 20 mm fue derivado a cirugía a pesar de la ausencia de otros factores de riesgo luego de una decisión conjunta con el paciente. En ninguno de los pacientes sometidos a cirugía se observó cáncer residual ni compromiso ganglionar.

Resultados y evaluación global posterior

En la Tabla 3, se muestra que se logró una resección completa en todos los casos. En cuanto al análisis posterior

Tabla 2. Características histológicas de las lesiones reseçadas con indicación absoluta y resultados quirúrgicos.

Características histológicas y quirúrgicas	n (%)
Mediana del tamaño del espécimen en mm, (RIC)	42,5 (35 - 48)*
Mediana del tamaño de la lesión en mm, (RIC)	14,5 (8,5 - 15,5)
Tipo histológico	
Pobremente diferenciado	2 (16,7)
Células en anillo de sello	10 (83,3)
Variedad histológica	
Puro	11 (92,7)
Mixto	1 (8,3)
Margen vertical	
MV0	12 (100)
Margen horizontal	
MH0	12 (100)
Profundidad de invasión	
M	9 (75)
SM	3 (25)
Invasión linfocelular	
LV0	11 (92,7)
LV1	1 (8,3)
Tratamiento quirúrgico posterior a DES	
Gastrectomía parcial	5 (41,7)
Gastrectomía total	5 (100)
Motivo de cirugía	
Invasión SM	3 (60)
Invasión linfocelular	1 (20)
Otro**	1 (20)
Cáncer residual en pieza quirúrgica	0
Número de ganglios afectados en pieza quirúrgica	0

RIC, rango intercuartílico; MV0, margen vertical negativo; MH0, margen horizontal negativo; M, lesión intramucosa; SM, cáncer con invasión de la submucosa; LV0, invasión linfocelular ausente; LV1, invasión linfocelular presente; DES, disección endoscópica de la submucosa.

(*) 2 datos no registrados.

(**) En un caso de resección completa y curativa, se optó de manera conjunta con el paciente por el tratamiento quirúrgico debido al tamaño límite de la lesión, que fue de 20 mm.

del procedimiento respecto a la resección curativa, el 66,7% de los pacientes fueron clasificados como eCura A, mientras que el 33,3% se clasificaron como eCura C-2. No se reportaron casos de recurrencia durante el seguimiento. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 7,5 meses, con un rango intercuartílico (RIC) de 3 a 15 meses, el mayor tiempo de seguimiento fue de 36 meses.

Evaluación CGT-I tratados mediante DES no curativos

El análisis, como se detalla en la Tabla 4, reveló que la mediana del tamaño de las lesiones fue de 9,5 mm (RIC de 7,8 a 12,5 mm). En cuanto al tipo histológico, las lesiones de células en anillo de sello y las pobremente diferenciadas estuvieron igualmente representadas, cada una constituyendo el 50% del total. Los márgenes verticales y horizontales estuvieron libres de tumor en el 100% de los casos. Tres casos presentaron invasión de la submucosa y uno invasión linfocelular.

Tabla 3. Resultados y evaluación global posteriores a la realización del procedimiento de disección endoscópica submucosa.

Evaluación global	n (%)
Resección completa	12 (100)
Resección curativa	
eCura A	8 (66,7)
eCura C-2	4 (33,3)
Recurrencia	0
Mediana de tiempo de seguimiento en meses, (RIC)	7,5 (3 - 15)

RIC, rango intercuartílico.

DISCUSIÓN

La disección endoscópica submucosa (DES) ha demostrado ser una técnica altamente efectiva para el tratamiento del cáncer gástrico temprano diferenciado, ofreciendo una alta tasa de resección en bloque y curativa. Por lo tanto, se establece como una alternativa menos invasiva en comparación con las técnicas quirúrgicas tradicionales (9,11,12).

Sin embargo, la aplicación de la DES en CGT-I ha sido controversial debido a que presentan características histológicas más agresivas y un comportamiento biológico menos predecible (4,5), como lo demuestran varios estudios provenientes de oriente (7,13-17). Sin embargo, recientemente se ha publicado el resultado del primer estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes con CGT-I sin úlcera, con una predicción de invasión tumoral mucosa y un diámetro sometidos ≤ 20 mm a DES (JCOG 1009/1010) (7), mostrando una supervivencia global a 5 años equiparable a la gastrectomía quirúrgica, lo que ha llevado a la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico, en su más reciente actualización de la guía para el tratamiento del cáncer gástrico, incluir como nueva indicación absoluta de DES, el CGT - I con esas características (6).

En relación con esta nueva indicación absoluta de la guía japonesa, se analizaron los primeros casos de DES en CGT-I realizados en Perú. Se logró una resección en bloque y completa en 100% de los casos con una tasa de resección curativa de 66,7%. Estos resultados son similares a los reportados en países orientales, donde la resección en bloque alcanza el 91,4%-99%, mientras que la tasa de resección curativa en estudios japoneses varía del 55% al 82,5%, que en general es inferior a la registrada para el cáncer gástrico temprano diferenciado (GCT-D) (4,9). Un estudio prospectivo japonés a gran escala encontró una tasa de resección curativa del 83,4% para CGT-D y del 48,3% para CGT-I, lo que subraya el desafío de lograr resecciones curativas en estos casos (7).

Además, la ausencia de complicaciones significativas, como sangrado o perforación, en nuestro estudio, resalta la seguridad de la técnica cuando se realiza por endoscopistas bien entrenados, lo que es similar a la experiencia en Japón, donde reportaron bajas tasas de eventos adversos (sangrado en un 3,3%-10,9% y perforación en un 0,4%-3,1%) (9,11).

Tabla 4. Características histológicas de las resecciones no curativas (n=4).

Características histológicas y evaluación global	n (%)
Mediana del tamaño de la lesión en mm, (RIC)	9,5 (7,8 - 12,5)
Tipo histológico	
Pobrementemente diferenciado	2 (50)
Células en anillo de sello	2 (50)
Variedad histológica	
Puro	4 (100)
Profundidad de invasión	
M	1 (25)
SM2	3 (75)
Invasión linfovascular	
LV0	3 (75)
LV1	1 (25)

RIC, rango intercuartílico; M, lesión intramucosa; SM1, cáncer con invasión de la submucosa menor a 500 micras (medida desde la muscularis de la mucosa); SM2, cáncer con invasión de la submucosa mayor o igual a 500 micras (medida desde la muscularis de la mucosa); LV0, invasión linfovascular ausente; LV1, invasión linfovascular presente.

En un reciente estudio retrospectivo nacional, Paredes *et al.* describen 199 casos de CGT-I tratados quirúrgicamente; en los casos con un tamaño tumoral < 20 mm no reportaron metástasis linfática, sin embargo en los casos de tumores > 20 mm, se registró un incremento significativo en la metástasis linfática hasta un 14% (5). En nuestro estudio únicamente se reportó 1 caso de compromiso linfovascular en los especímenes de DES; y ninguno de los pacientes referidos a cirugía, luego de una resección no curativa, presentó compromiso linfonodal.

Cuando se aborda únicamente a las lesiones consideradas como no curativas, el principal criterio de categorización fue la invasión submucosa, seguido de la invasión linfovascular, proporción similar a la reportada en estudios de Corea y Japón (18). De estos 4 pacientes, todos fueron sometidos a gastrectomía posterior.

El análisis histológico en nuestro estudio mostró que el 83,3% de las lesiones eran de tipo células en anillo de sello, y el 16,7% eran pobrementemente diferenciadas, proporción similar a la reportada por Papaefthymiou *et al.* (19) y Takizawa *et al.* (7). Comparativamente, estudios japoneses han reportado una mayor proporción de lesiones pobrementemente diferenciadas, con un mayor riesgo de metástasis linfonodal (13,20), lo que podría influir en las diferencias observadas en los resultados clínicos y las tasas de resección curativa (21). En nuestro estudio, la mayoría de las lesiones fueron de tipo puro (92,7%), y solo 8,3% fueron mixtas. En la literatura internacional, los tumores mixtos se asocian con un comportamiento biológico más agresivo y un mayor riesgo de invasión submucosa y metástasis linfonodal (7,13).

El estudio tiene limitaciones inherentes debido a su tamaño muestral pequeño y naturaleza retrospectiva, que pueden introducir sesgos de selección y limitar la generalización de los resultados. No se consideró la condición respecto a la infección por *Helicobacter pylori*, que tiene un papel importante a la hora de considerar el

riesgo de cáncer metacrónico^(19,22). Además, la duración del seguimiento en nuestro estudio es menor a lo reportado en estudios internacionales, que muestran un seguimiento prolongado^(7,14,23), por lo que se sugiere continuar generando evidencia a largo plazo en el manejo del CGT-I mediante DES.

En conclusión, en esta experiencia inicial de tratamiento endoscópico del CGT-I en nuestro país, siguiendo los criterios de la nueva indicación absoluta de DES propuesta por la guía de tratamiento de cáncer gástrico de la JGCA, encontramos que la DES permite lograr una resección completa y curativa en la mayoría de los casos, sin ocurrencia de complicaciones, lo que la convierte en una opción terapéutica viable, efectiva, segura y menos invasiva en estos casos. Es recomendable el seguimiento a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Zafra-Tanaka JH, Tenorio-Mucha J, Villarreal-Zegarra D, Carrillo-Larco R, Bernabe-Ortiz A. Cancer-related mortality in Peru: Trends from 2003 to 2016. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228867. doi: 10.1371/journal.pone.0228867.
- Liu Q, Ding L, Qiu X, Meng F. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2020;73:28-41. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.11.027.
- Hirai Y, Abe S, Makiguchi ME, Sekiguchi M, Nonaka S, Suzuki H, *et al.* Endoscopic Resection of Undifferentiated Early Gastric Cancer. *J Gastric Cancer.* 2023;23(1):146-158. doi: 10.5230/jgc.2023.23.e13.
- Paredes O, Baca C, Cruz R, Paredes K, Luque-Vasquez C, Chavez I, *et al.* Predictive factors of lymphatic metastasis and evaluation of the Japanese treatment guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer in a high-volume center in Perú. *Heliyon.* 2023;9(5):e16293. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e16293.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023;26(1):1-25. doi: 10.1007/s10120-022-01331-8.
- Takizawa K, Ono H, Hasuiki N, Takashima A, Minashi K, Boku N, *et al.* A nonrandomized, single-arm confirmatory trial of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1009/1010). *Gastric Cancer.* 2021;24(2):479-491. doi: 10.1007/s10120-020-01134-9.
- Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Uedo N, Nimura S, *et al.* Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc.* 2021;33(1):4-20. doi: 10.1111/den.13883.
- Palacios-Salas F, Benites-Goñi H, Marin-Calderón L, Bardalez-Cruz P, Vásquez-Quiroga J, Alva-Alva E, *et al.* Efficacy and Safety of Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Gastric Neoplasms: A Latin American Cohort Study. *Clin Endosc.* 2022;55(2):248-255. doi: 10.5946/ce.2021.192.
- Bae JY, Ryu CB, Lee MS, Dua KS. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated type early gastric cancer over 2 cm with R0 resection. *World J Gastrointest Endosc.* 2024;16(6):326-334. doi: 10.4253/wjge.v16.i6.326.
- Chirinos Vega JA, Vargas G, Alcántara C, Zapata J. Endoscopic submucosal dissection as treatment for early gastric cancer: Experience at two centers in Lima, Peru. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2018;83(4):393-399. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.10.001.
- Arantes V, Aliaga Ramos J, Pedrosa MS. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastric neoplasias in two referral hospitals in Brazil: Can the Japanese and South Korean results be equaled? *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2021;86(3):244-252. doi: 10.1016/j.rgmxen.2021.05.006.
- Kim JH, Kim YH, Jung DH, Jeon HH, Lee YC, Lee H, *et al.* Follow-up outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer with undifferentiated histology. *Surg Endosc.* 2014;28(9):2627-2633. doi: 10.1007/s00464-014-3514-x.
- Ahn JY, Park HJ, Park YS, Lee JH, Choi KS, Jeong KW, *et al.* Endoscopic Resection for Undifferentiated-Type Early Gastric Cancer: Immediate Endoscopic Outcomes and Long-Term Survivals. *Dig Dis Sci.* 2016;61(4):1158-1164. doi: 10.1007/s10620-015-3988-y.
- Kang HY, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2010;24(3):509-516. doi: 10.1007/s00464-009-0614-0.
- Goh PG, Jeong HY, Kim MJ, Eun HS, Kim HJ, Kim ES, *et al.* Clinical Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Undifferentiated or Submucosal Invasive Early Gastric Cancer. *Clin Endosc.* 2011;44(2):116. doi: 10.5946/ce.2011.44.2.116.
- Oka S, Tanaka S, Higashiyama M, Numata N, Sanomura Y, Yoshida S, *et al.* Clinical validity of the expanded criteria for endoscopic resection of undifferentiated-type early gastric cancer based on long-term outcomes. *Surg Endosc.* 2014;28(2):639-647. doi: 10.1007/s00464-013-3222-y.
- Lee A, Chung H. Endoscopic Resection of Undifferentiated-type Early Gastric Cancer. *J Gastric Cancer.* 2020;20(4):345-354. doi: 10.5230/jgc.2020.20.e37.
- Papaefthymiou A, Kahaleh M, Lemmers A, Sferrazza S, Barret M, Yamamoto K, *et al.* Performance of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer: a multicenter retrospective cohort. *Endosc Int Open.* 2023;11(7):E673-E678. doi: 10.1055/a-2105-1934.
- Shiotsuki K, Takizawa K, Ono H. Indications of Endoscopic Submucosal Dissection for Undifferentiated Early Gastric Cancer: Current Status and Future Perspectives for Further Expansion. *Digestion.* 2022;103(1):76-82. doi: 10.1159/000519650.
- Yang P, Zheng XD, Wang JM, Geng WB, Wang X. Undifferentiated-predominant mixed-type early gastric cancer is more aggressive than pure undifferentiated type: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022;12(4):e054473. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054473.
- Choi IJ, Kook MC, Kim YI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, *et al.* Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1085-1095. doi: 10.1056/NEJMoa1708423.
- Ahn JY, Kim YI, Shin WG, Yang HJ, Nam SY, Min BH, *et al.* Comparison between endoscopic submucosal resection and surgery for the curative resection of undifferentiated-type early gastric cancer within expanded indications: a nationwide multi-center study. *Gastric Cancer.* 2021;24(3):731-743. doi: 10.1007/s10120-020-01140-x.



ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación del uso de corticoides como un marcador de atención de calidad en el manejo de la enfermedad Inflamatoria Intestinal

Assessment of corticosteroid use as a marker of quality-of-care in the management of inflammatory bowel disease

Rodrigo Quera¹ , Paulina Núñez F.^{1,2} , Lilian Flores^{1,a} , Francisca Carvajal^{1,b}, Andrea Córdova¹ , Camila Estay³ 

¹ Centro de Enfermedades Digestivas Digestive Disease, Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Clínica Universidad de los Andes, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

² Facultad de Medicina Occidente, Servicio de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³ Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

^a Enfermera.

^b Residente Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Recibido: 20/07/2024

Aprobado: 11/11/2024

En línea: 30/12/2024

Contribución de los autores

PN y RQ llevaron a cabo la concepción y el diseño del estudio. Todos los autores realizaron por igual la revisión y el análisis de la literatura. PN y RQ escribieron, realizaron la revisión crítica y la edición, y todos los autores aprobaron la versión final."

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en la realización de este artículo.

Financiamiento

Este estudio no contó con fondos para su realización.

Citar como

Quera R, Núñez F P, Flores L, Carvajal F, Córdova A, Estay C. Evaluación del uso de corticoides como un marcador de atención de calidad en el manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):339-45. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1772

RESUMEN

Introducción: A pesar de los avances en las estrategias terapéuticas, los corticoesteroides siguen desempeñando un papel en inducir la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Desafortunadamente, estos medicamentos suelen ser mal utilizados. **Objetivos:** Evaluar la dosis y duración de la terapia con corticoesteroides y el cambio posterior en el tratamiento en los pacientes con EII. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional en pacientes con EII en seguimiento en el Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de la Clínica Universidad de los Andes desde enero de 2021 hasta agosto de 2022. **Resultados:** Se incluyeron 432 pacientes con EII, de los cuales el 63% eran mujeres, con una mediana de edad de 42 años (rango de 14 a 94 años), y el 66% tenía colitis ulcerosa (CU). El sesenta y seis por ciento de los pacientes habían recibido corticoides durante el curso de su enfermedad (entre 1 y 9 veces) con una mediana de duración de 12 semanas (rango de 2 a 48 semanas), siendo la prednisona el corticoide más utilizado (53%). El setenta y siete por ciento de los pacientes habían recibido tratamiento durante más de 3 meses o en dosis supra-terapéuticas (prednisona > 60 mg/día). Hubo un cambio en el tratamiento de la EII posterior al uso de corticoides en el 28% de los pacientes frente al 90% después del ingreso al programa ($p < 0,001$, IC95%: 1,83-2,49). Durante el seguimiento del Programa de EII, el 10% de los pacientes recibió corticoides (71% prednisona, 29% budesonida) sin variaciones según el tipo de EII, género, edad o tratamiento. Ningún paciente recibió corticoides durante más de 3 meses o en dosis supra-terapéuticas en nuestro Programa de EII. **Conclusión:** Este estudio enfatiza la importancia de evaluar el uso de corticoides como un marcador de calidad de atención en la EII. El manejo de estos pacientes a través de un programa especializado podría mitigar el uso excesivo de estos fármacos.

Palabras clave: Enfermedades Inflamatorias Intestinales; Corticosteroides; Esteroides; Calidad de la Atención de Salud; Calidad de Vida (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Introduction: Despite advancements in therapeutic strategies, corticosteroids continue to play a role in inducing remission in Inflammatory Bowel Disease (IBD). Unfortunately, these drugs are often misused. **Objectives:** To assess the dose and duration of corticosteroid therapy, and the subsequent change in treatment among patients with IBD. **Materials and methods:** We conducted a descriptive, retrospective observational study on patients with IBD under follow-up at the IBD Program of Clínica Universidad de los Andes from January 2021 to August 2022. **Results:** Four hundred and thirty-two IBD were included, with 63% being women, with a median age of 42 years (14-94), 66% had ulcerative colitis (UC). Sixty-six percentage of patients had received corticosteroids during the course of their disease (range 1-9 times) for a median duration of 12 weeks (2-48 weeks), with prednisone being the most frequently used corticosteroids (53%). Seventy-seven percentage of patients had received treatment for over 3 months or in supratherapeutic doses (prednisone > 60 mg day). There was a change in the treatment after the use of corticosteroid in 28% of patients compared to 90% after entering the program ($p < 0.001$, CI95%: 1.83-2.49). During the Program's follow-up, 10% received corticosteroids (71% prednisone, 29% budesonide) with no variations based on IBD type, gender, age, or treatment. No patient received corticosteroids for over 3 months or in supratherapeutic doses in our IBD Program. **Conclusion:** This study emphasizes the importance of evaluating corticosteroids use as a quality-of-care marker in IBD. The management of these patients through a specialized program could mitigate the excessive use of these drugs. **Keywords:** Inflammatory Bowel Diseases; Corticosteroids; Steroids; Quality of Health Care; Quality of Life (source: MeSH NLM).

Correspondencia:

Paulina Núñez Figueroa
Clínica Universidad de los Andes
E-mail: pnunez@clinicaandes.cl

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el arsenal terapéutico para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha experimentado un significativo crecimiento. Este desarrollo tiene como objetivo mejorar la efectividad de diferentes fármacos con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes y facilitar la inducción y mantenimiento de la remisión de la enfermedad. El espectro de medicamentos incluye la terapia biológica (inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), anticuerpos anti-integrinas y anticuerpos monoclonales que bloquean la subunidad p40 de IL-12 e IL-23). Además, existen moléculas pequeñas como inhibidores dirigidos a JAK1 y JAK3 y moduladores de receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P). Estos tratamientos exhiben diferentes niveles de eficacia, diversas vías de administración, costos asociados y riesgos⁽¹⁻³⁾.

Sin embargo, el tratamiento inicial para inducir la remisión sigue siendo los corticoesteroides, abarcando desde la proctitis hasta la ileocolitis grave⁽⁴⁾. No obstante, no hay indicación de su uso como terapia de mantenimiento, dado su asociación negativa con eventos adversos después del uso prolongado y excesivo lo cual está ampliamente demostrado a corto y largo plazo^(1,2,5). Después de comparar pacientes con y sin esteroides, el grupo que los usaba se relacionó con una probabilidad significativamente mayor de hospitalizaciones durante un brote de EII (OR = 12,33, IC del 95% [8,89-17,11]), infecciones (OR = 2,89, IC del 95% [1,82-4,61]) y requerimientos de antibióticos (OR = 1,41, IC del 95% [1,07-1,86])⁽⁶⁾. Por estas razones, es necesario que el equipo de atención médica considere el uso correcto de los esteroides, teniendo en cuenta el momento adecuado, la dosis, el tiempo de exposición y la seguridad⁽⁴⁾.

La prednisona es el corticoesteroide más frecuentemente prescrito para el manejo de la EII⁽⁶⁾. La dosis inicial debe ajustarse según el peso del paciente (1 mg/Kg), con un rango general de prescripción de 40-60 mg/día durante 14 días, mientras se monitorea de cerca la respuesta clínica⁽⁷⁾. Las guías clínicas recomiendan reducir progresivamente la prednisona hasta su suspensión, con un uso no mayor de 12-16 semanas. Si no es posible reducirla o suspenderla, se deben considerar otras opciones terapéuticas^(1,2,8). La rapidez en la reducción de los corticoesteroides depende de la respuesta clínica, la exposición acumulativa al fármaco y el tiempo de acción de las diferentes terapias de mantenimiento destinadas a sostener la remisión. Estas terapias pueden incluir mesalazina, azatioprina, metotrexato, terapias biológicas y/o pequeñas moléculas⁽⁴⁾.

Otra alternativa a la prednisona, con un mejor perfil de seguridad es la budesonida, un esteroide de acción local que no tiene circulación sistémica y que puede usarse para la enfermedad de Crohn (EC) ileal e ileocólica y la colitis ulcerosa (CU) activa leve a moderada^(1,2,8). En la EC, la dosis de budesonida se indica de la siguiente manera: 9 mg/día durante 4-6 semanas, disminuyendo a 6 mg/día en el segundo mes y 3 mg/día en el tercer mes. Para la CU activa leve a moderada, la indicación es Budesonida MMX (Multi Matrix System) 9 mg/día durante 3 meses⁽¹⁻³⁾.

Según nuestro conocimiento, no existen publicaciones chilenas o latinoamericanas sobre el uso de corticoesteroides en pacientes con EII que participen en un Programa de EII. El propósito de nuestro estudio es evaluar el uso de corticoesteroides en nuestro Programa de EII en la Clínica Universidad de Los Andes, determinando si las indicaciones se alinean con las guías internacionales para el manejo de la EII.

MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo, observacional y descriptivo de pacientes con EII que participaron en nuestro Programa de EII entre enero 2021 y agosto de 2022. Nuestro Programa de EII utiliza sistema Redcap como registro, y se revisaron los formularios de inscripción y seguimiento. El programa además de estar formado por gastroenterólogos y enfermera con formación en EII cuenta con un coloproctólogo, gastroenterólogo infantil, reumatólogo, ginecólogo, nutricionista y psicólogo lo que permite entregar una atención oportuna y multidisciplinaria a los pacientes con EII.

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 15 años diagnosticados con EII (CU, EC y EII no clasificada) según estándares validados que incluyen exámenes clínicos, endoscópicos, histológicos y de imagen^(9,10).

Criterios de exclusión: Pacientes sin ningún seguimiento en el Programa de EII entre enero 2021 y agosto de 2022. Pacientes recientemente diagnosticados (dentro de los últimos 3 meses) o aquellos en los que se indicaron corticoesteroides por una razón distinta a un brote de EII.

Las variables relacionadas con los corticoesteroides incluyen: uso durante el último año, quién prescribió el fármaco, tipo de corticoesteroide, dosis y duración, curso clínico después de la exposición, modificaciones en el tratamiento tras el uso de corticoesteroides o razones para mantener la terapia sin cambios, y exposición histórica a estos fármacos antes del ingreso al Programa de EII.

Hemos establecido que cada paciente en nuestro Programa de EII mantenga una comunicación directa por correo electrónico con su gastroenterólogo tratante y enfermera del programa. Esto permite la detección temprana de un nuevo brote, una evaluación rápida y la modificación oportuna del tratamiento si es necesario. Cuando se prescriben corticoesteroides sistémicos (prednisona) y budesonida vía oral, los pacientes son monitoreados de cerca durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. Además, los pacientes que experimentan brotes moderados a graves se discuten de manera anónima en la reunión multidisciplinaria semanal de EII para determinar el tratamiento de mantenimiento a seguir. Cualquier nueva recomendación es proporcionada por el gastroenterólogo tratante durante una evaluación de seguimiento.

Hemos definido el uso correcto de corticoesteroides como la indicación de prednisona ajustada al peso del paciente (1 mg/Kg) con una prescripción total de 40-60 mg/día, durante 8 a 12 semanas ^(4,11) y budesonida oral (estándar o de liberación prolongada) por un periodo de tres meses.

Se definió cortico-dependencia como el paciente que no puede mantener la remisión clínica después de la reducción de la prednisona por debajo de 20 mg/día o menos de 3 meses desde la suspensión de los corticoesteroides. La enfermedad refractaria a estos fármacos implica una actividad inflamatoria persistente después de la administración de corticoesteroides intravenosos durante tres días ^(1,2,12).

La actividad inflamatoria se determinó utilizando índices de actividad clínica, que incluyen la puntuación parcial de mayo en la CU y la puntuación de Harvey-Bradshaw para la EC, junto con un nivel de calprotectina fecal > 250 µg/g ^(1,2,13,14).

Análisis estadístico

Se realizó utilizando estadísticas descriptivas; las variables cuantitativas continuas se han presentado como media [rango] y las variables cualitativas como proporciones simples, frecuencias absolutas y relativas (%). Para fines de comparación, se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para variables cualitativas. Se consideraron valores de p<0,05 como estadísticamente significativos.

Consideraciones éticas

Este estudio fue presentado y aprobado por el comité de ética de la Universidad de Los Andes, bajo el número de registro CEC2022078, siguiendo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de 1975. Cada paciente incluido en este estudio fue informado y firmó un consentimiento informado.

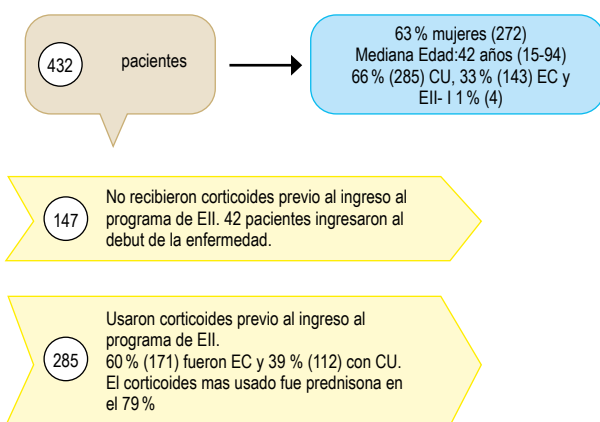


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes tratados en el Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal durante enero 2021 a agosto de 2022.

RESULTADOS

Cohorte de pacientes

Se incluyeron 432 pacientes de nuestro Programa de EII, con un 63% siendo mujeres y una mediana de edad de 42 años (rango 15-94). El sesenta y seis por ciento tenía CU (Figura 1). Las variables demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 1.

A lo largo del período de estudio, el 40% de los pacientes experimentaron un brote inflamatorio que requería un cambio terapéutico, que incluyó ajustar la dosis o vía de administración de la mesalazina y/o iniciar azatioprina, metotrexato, terapias biológicas o pequeñas moléculas.

Exposición a corticoesteroides antes del Programa de EII

Doscientos ochenta y cinco pacientes (66%) informaron haber usado esteroides antes de ingresar al Programa de EII, con un 60% de pacientes con EC y un 39% de pacientes con CU (p <0,05). La prednisona fue el corticoesteroide indicado con mayor frecuencia (79%), seguido por hidrocortisona intravenosa (16%) y budesonida (5%). La mediana de uso previo de corticoesteroides fue de 4 veces (rango 1-9 veces) y la duración de su uso fue de 12 semanas (rango 2-48 semanas). Es notable que el 44% de los pacientes habían sido tratado con corticoesteroides por un periodo mayor a 12 semanas. En el 72% de los casos, no hubo un cambio en el tratamiento de mantenimiento de la EII posterior al uso de corticoesteroides. Aplicando los criterios de dosificación correctos, el 68% de los pacientes recibió una dosis de prednisona subóptima (prednisona <40 mg día), el 28% uso las dosis recomendadas de prednisona y el 4% de los pacientes uso este fármaco en dosis mayores a 60 mg día.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con EII durante su seguimiento en el programa de EII.

	Programa EII
Diagnóstico	
Colitis ulcerosa	285 (66)
Enfermedad de Crohn	143 (33)
EII no clasificable	4 (1)
Edad (mediana; rango)	42 (15-94)
Género	
Femenino	272 (63)
Masculino	160 (37)
Tratamiento	
5-Aminosalicilatos	198 (46)
Inmunomoduladores	82 (19)
Terapia biológica	136 (32)
Anti TNF (ADA/IFX/Goli)	63/30/35
Inhibidores p 40 (IL12/23)	6
Anti-integrinas	0
Moléculas pequeñas: Tofacitinib	2 (0)
Prednisona	3 (0)
Budesonida	11 (3)

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ADA: Adalimumab; IFX: Infliximab; Goli: Golimumab; IL12/23: interleukina 12/23.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes con EII que utilizaron corticosteroides durante su seguimiento en el programa de EII.

EII pacientes que usaron corticoides n= 55, (%)	
Diagnóstico	
Colitis ulcerosa	35 (64)
Enfermedad de Crohn	20 (36)
EII no clasificable	0 (0)
Edad (mediana; rango)	
	39 (21-67)
Genero	
Femenino	23 (63)
Masculino	32 (37)
Tratamiento	
5-Aminosalicilatos	20 (36)
Inmunomoduladores	18 (33)
Terapia biológica	11 (20)
Moléculas pequeñas: Tofacitinib	0 (0)
Prednisona	2 (4)
Budesonida	4 (7)
Tipo de esteroide utilizado	
Prednisona	39 (71)
Budesonida	10 (18)
Hidrocortisona	6 (11)

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ADA: Adalimumab; IFX: Infliximab; Goli: Golimumab; IL12/23: interleukina 12/23

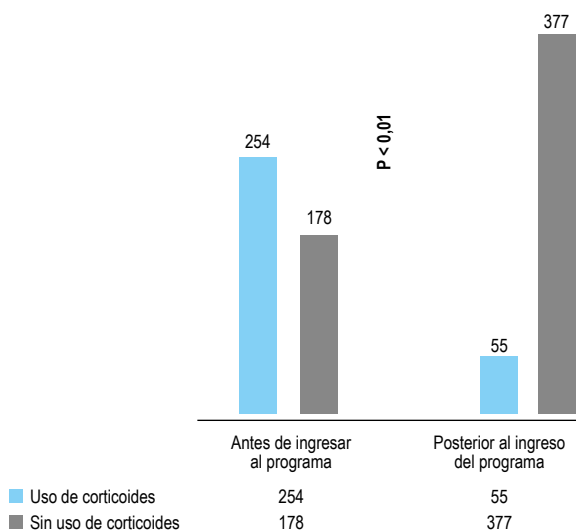
Exposición a esteroides durante el Programa de EII

Entre enero 2021 y agosto de 2022, el 13% (55 pacientes) recibió algún tipo de corticoesteroides, el 36% y el 64% de los pacientes con EC y CU respectivamente. Los detalles demográficos y clínicos se muestran en la Tabla 2.

Cabe destacar que no hubo diferencias significativas en el uso de corticoesteroides en cuanto a género, edad o tipo de EII. La prednisona fue el fármaco más indicado (71%), seguida de budesonida (18%) e hidrocortisona intravenosa (11%). La mediana de duración del uso de corticoesteroides fue de 10 semanas (rango 8-10 semanas). Los 39 pacientes que usaron prednisona cumplieron con los criterios de dosificación correcta y una tasa de cumplimiento notablemente más alta en comparación con aquellos pacientes que fueron expuestos a prednisona previo al ingreso a nuestro Programa de EII. De manera similar, todos los pacientes expuestos a budesonida cumplieron con los criterios de dosificación adecuada. Dentro de nuestra cohorte expuesta, el 2% fueron clasificados como corticodependientes y el 9% como corticorrefractarios. Una comparación detallada de la exposición a esteroides antes y después de ingresar al Programa de EII se puede ver en la Figura 2.

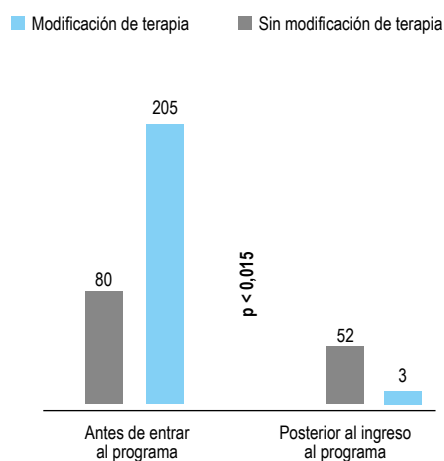
Cambios en el manejo terapéutico después de la indicación de corticoesteroides

En el 94% de los pacientes tratados con corticoides, la prescripción de estos fármacos provocó una modificación en su terapia de mantenimiento para la EII, iniciando

**Figura 2.** Comparaciones del uso de corticosteroides antes y después de la admisión al programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

terapia biológica en 31 pacientes, azatioprina en 16 y metotrexato en 8. Si comparamos el cambio en la terapia de mantenimiento después de un curso de corticoesteroides, hay un aumento de ésta después de ingresar al programa, 18% vs 94% $p < 0,001$, IC del 95% (1,83-2,49). Es importante destacar que entre los tres pacientes que no modificaron su tratamiento después de la exposición a corticoesteroides, uno rechazó la prescripción de terapia biológica y los otros dos no habían sido tratados previamente con 5-aminosalicilatos. Las discrepancias en los cambios de manejo terapéutico antes y después del ingreso al Programa de EII se ilustran en la Figura 3.

Se reportaron eventos adversos relacionados con la exposición a esteroides en tres pacientes (5,4%),

**Figura 3.** Cambio de tratamiento después del uso de corticosteroides antes y después de la admisión al Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

correspondiente a acné comedogénico. Es importante destacar que los tres casos fueron evaluados por dermatólogo del programa. No se registraron eventos adversos graves, como infecciones, sangrado gastrointestinal o hospitalizaciones durante nuestro período de seguimiento.

DISCUSIÓN

A pesar de los avances significativos en el arsenal terapéutico para la EII en las últimas décadas, los corticoesteroides siguen siendo la piedra angular para inducir la remisión, aunque no tienen un papel en la terapia de mantenimiento^(1,4,2,15). Nuestro estudio revela una prevalencia del 13% en el uso de corticoesteroides para el manejo de brotes agudos durante el seguimiento en nuestro Programa de EII. Mientras que la literatura reporta una prevalencia variable que oscila entre el 15,8 y el 33%^(6,16,17). Nuestro porcentaje más bajo puede atribuirse a un protocolo estricto establecido en el Programa de EII. Este protocolo asegura que los pacientes que experimentan brotes agudos mantengan una comunicación fluida y abierta con el equipo tratante (gastroenterólogo y enfermera), lo que permite un tratamiento temprano y oportuno con fármacos modificadores de la enfermedad, como la terapia biológica y las nuevas moléculas pequeñas. Esto enfatiza que la educación directa del paciente y una estrategia de tratamiento dirigida a un objetivo, contribuyen a reducir la exposición innecesaria a los corticoesteroides^(13,14).

Es crucial enfatizar y educar sobre la prescripción adecuada de estos fármacos para prevenir eventos adversos y complicaciones asociadas^(1,2,4,5). El objetivo principal debe ser la administración oportuna, la dosificación adecuada y la duración óptima del tratamiento, especialmente considerando que la prednisona es el corticoesteroide más recetado y ampliamente utilizado en atención primaria por médicos generales. Estudios previos han resaltado diferencias significativas en la indicación de corticoesteroides entre la atención primaria y especializada, con la primera prescribiendo incorrectamente esteroides en el 59% de los pacientes con EII en comparación con el 15% en la última ($p < 0,001$)⁽⁶⁾. Aunque nuestro estudio, debido a su naturaleza retrospectiva, no pudo establecer quién recetó esteroides a los pacientes antes de su inscripción en el Programa de EII, el 72% tenía dosis inadecuadas, principalmente sub-terapéuticas.

En el estudio de Matsuoka K *et al.*, que incluyó 1555 pacientes diagnosticados con CU, solo el 50,1% comenzó con prednisona a más de 30 mg/día para un brote inflamatorio activo⁽¹⁸⁾. Curiosamente, un estudio italiano demostró que, cuando la prednisona fue prescrita por un gastroenterólogo, se recetó correctamente en la mitad de los pacientes, con una dosis fija entre 50 y 60 mg/día, y solo el 22% recibió el fármaco según el peso del paciente⁽¹⁹⁾. Sin embargo, los 39 pacientes expuestos a prednisona durante el seguimiento en nuestro Programa cumplieron con los criterios de dosificación correctos de 1 mg/Kg diario (con una dosis mínima y máxima de 40 y 60 mg/día respectivamente) y se evaluó la respuesta clínica al séptimo día de tratamiento^(4,8,20).

Si bien existen varios esquemas para reducir gradualmente la prednisona, la duración recomendada de exposición generalmente varía entre 8 y 12 semanas, con un límite máximo de 16 semanas, una pauta que se cumplió en todos los pacientes que fueron expuestos a esteroides en nuestro Programa de EII^(1,2,8,4). Esto contrasta marcadamente con los pacientes que fueron expuestos a este fármaco antes de ingresar al programa; donde el 44% lo había utilizado por un periodo mayor a 12 semanas. Varios estudios destacan la sobreexposición de los pacientes con EII a esteroides. Por ejemplo, una investigación que incluyó a más de 13000 pacientes con EII informó que el 13% de los pacientes con CU y el 24,6% de los pacientes con EC habían usado corticoesteroides durante un tiempo excesivamente prolongado, definido como una duración superior a los 6 meses^(6,21,22).

Otra consideración destacable es que un paciente que necesita esteroides para un brote inflamatorio probablemente requiera un cambio en el enfoque terapéutico. Sin embargo, estudios indican que el porcentaje de modificaciones es bajo^(6,22,23). En nuestra investigación, hubo diferencias significativas entre los pacientes previamente expuestos a esteroides, donde el 72% tuvo un cambio en el manejo, en comparación con el 94% una vez ingresados a nuestro programa. Diferencias similares han sido reportadas al comparar la atención primaria o general con la atención especializada⁽⁶⁾.

El uso excesivo de corticoesteroides, según las definiciones proporcionadas por las guías de la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO), se ha reportado en aproximadamente el 15% de los pacientes con EII, y se sugiere que la mitad de estos casos podrían haberse evitado^(1,2,6,16,17,24,25). Los eventos adversos y las complicaciones resultantes del tratamiento excesivo con estos fármacos incluyen brotes agudos graves, infecciones, exposición a antibióticos y hospitalizaciones^(6,23). A pesar del período de seguimiento relativamente corto, ninguno de los 55 pacientes expuestos a corticoesteroides requirió hospitalización debido a un brote o infección grave, ni requirieron antibióticos.

Actualmente, el uso de corticoesteroides locales, particularmente budesonida, se ha descrito en aproximadamente el 11% de los casos, y el uso prolongado en el 1%⁽⁶⁾. Este hallazgo es inconsistente con las recomendaciones de varias guías que promueven el uso de budesonida tanto para CU con actividad leve a moderada como para EC ileal e ileocolónica, considerando su mejor perfil de seguridad en comparación con los esteroides sistémicos^(1,2,8). La subutilización de budesonida, potencialmente influenciada por el bajo acceso y mayor costo, podría explicar esta discordancia⁽²⁶⁾. En nuestro estudio, observamos que el 5% de nuestros pacientes había usado budesonida en el pasado, aumentando al 18% durante nuestro seguimiento en el Programa de EII.

La fortaleza de este estudio radica en resaltar la importancia de un Programa de EII estructurado respaldado por el registro Redcap, donde se pueden obtener fácilmente varios factores, particularmente la exposición a corticoesteroides, un aspecto propuesto

como un indicador de calidad de atención ⁽²⁷⁾. El estudio aumenta la conciencia sobre la exposición a estos fármacos al presentar la experiencia de un centro terciario y aclara sobre las deficiencias clínicas de la prescripción inadecuada.

Las limitaciones incluyen la naturaleza retrospectiva del estudio, principalmente el sesgo de memoria de los pacientes con respecto al número, la dosis y la duración de la exposición a los corticoesteroides antes de ingresar al Programa de EI. Además, no se pudo determinar con precisión el tiempo entre la exposición a estos fármacos y el ingreso al programa, ni definir objetivamente los eventos adversos relacionados con los corticoesteroides, especialmente en aquellos pacientes con exposición prolongada. Finalmente, al tratarse de una experiencia de un solo centro con posible sesgo de selección, y siendo un centro terciario privado, los resultados pueden no ser aplicables a otros centros de salud a nivel nacional.

En conclusión, este estudio subraya la importancia de un programa de EI bien estructurado en la optimización del uso de corticoesteroides, minimizando la exposición innecesaria y asegurando la adherencia a las pautas basadas en la evidencia. Se necesitan estudios futuros, idealmente multicéntricos y prospectivos, para validar aún más estos hallazgos y explorar estrategias para mejorar la adherencia a las pautas y minimizar el riesgo potencial asociado con el uso de corticoesteroides en el manejo de la EI.

Los corticoesteroides como arsenal terapéutico en la EI, especialmente en brotes agudos, deben considerarse como un indicador de calidad en el manejo de los pacientes con EI. Tanto la educación de los pacientes como del equipo de atención médica y la indicación de estos fármacos siguiendo un protocolo establecido son esenciales para el uso correcto de estos medicamentos, considerando la selección adecuada del corticoesteroide, la dosis, la duración de la exposición y el cambio posterior del tratamiento de mantenimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annesse V, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2021;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178.
- Baumgart DC, Le Berre C. Newer biologic and small-molecule therapies for Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1302-1315. doi: 10.1056/NEJMra1907607
- Quera R, Núñez P, Sicilia B, Flores L, Gomollón F. Corticosteroids in Inflammatory Bowel Disease: Are they still a therapeutic option? *Gastroenterol Hepatol*. 2023;46(9):716-726. doi: 10.1016/j.gastrohep.2022.10.017.
- Grennan D, Wang S. Steroids side effects. *JAMA*. 2019;322(3):282. doi: 10.1001/jama.2019.8506.
- Rosiou K, Carbonell J, Dolby V, Monfared N, Raine T, Selinger CP. Sources of excess steroid prescriptions and clinical adverse outcomes associated with steroid excess in patients with Inflammatory Bowel Disease: The Leeds IBD steroid study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(3):501-509. doi: 10.1111/apt.17039.
- Plevris N, Lees CW. Disease monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Evolving principles and possibilities. *Gastroenterology*. 2022;162(5):1456-1475. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.024.
- Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa o Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). GETECCU 2020 guidelines for treatment of ulcerative colitis. Developed using GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43 Suppl 1:1-57. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.07.001.
- Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
- Quera R, Núñez P, Flores L, Bay C. Corticoides en el manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: se propone un uso racional. *Rev Med Chile*. 2022;150(5):691-698. doi: 10.4067/s0034-98872022000500697.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
- Núñez P, Mahadevan U, Quera R, Bay C, Ibáñez P. Treat to target approach in the management of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(4):312-329. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.06.032. Epub 2020 Oct 16.
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
- Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000301. doi: 10.1002/14651858.CD000301.
- Selinger CP, Parkes GC, Bassi A, Fodgen E, Hayee B, Limdi JK, et al. A multi-centre audit of excess steroid use in 1176 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):964-973. doi: 10.1111/apt.14334.
- Selinger CP, Parkes GC, Bassi A, Limdi JK, Ludlow H, Patel P, et al. Assessment of steroid use as a key performance indicator in inflammatory bowel disease-analysis of data from 2385 UK patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(9):1009-1018.
- Matsuoka K, Igarashi A, Sato N, Isono Y, Gouda M, Iwasaki K, et al. Trends in corticosteroid prescriptions for ulcerative colitis and factors associated with long-term corticosteroid use: analysis using Japanese claims data from 2006 to 2016. *J Crohns Colitis*. 2021;15(3):358-366. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa172.
- Fasci-Spurio F, Meucci G, Papi C, Saibeni S. The use of oral corticosteroids in inflammatory bowel diseases in Italy: an IGBD survey. *Dig Liver Dis*. 2017;49(10):1092-1097. doi: 10.1016/j.dld.2017.07.005.

20. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384-413. doi: 10.14309/ajg.000000000000152
21. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(4):803-823. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05596.x.
22. Chhaya V, Saxena S, Cecil E, Subramanian V, Curcin V, Majeed A, *et al.* Steroid dependency and trends in prescribing for inflammatory bowel disease - a 20- year national population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(5):482-494. doi: 10.1111/apt.13700.
23. Waljee AK, Wiitala WL, Govani S, Stidham R, Saini S, Hou J, *et al.* Corticosteroid use and complications in a US inflammatory bowel disease cohort. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158017 doi: 10.1371/journal.pone.0158017.
24. Jeuring SF, Biemans V, van den Heuvel T, Zeegers M, Hameeteman W, Romberg-Camps M, *et al.* Corticosteroid sparing in inflammatory bowel disease is more often achieved in the immunomodulator and biological era-results from the Dutch population-based IBDSL cohort. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):384-395. doi: 10.1038/ajg.2017.482.
25. Ghosh S, Bressler B, Petkau J, Thakkar R, Wang S, Skup M, *et al.* Healthcare providers underestimate patients' glucocorticoid use in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2019;64(5):1142-1149. doi: 10.1007/s10620-018-5419-3.
26. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(3):313-29. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03379.x.
27. Rubin DT, Patel H, Shi S, Mody R. Assessment of corticosteroid- related quality of care measures for ulcerative colitis and Crohn's disease in the United States: a claims data analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33:529-536 doi: 10.1080/03007995.2016.1267616

Premedication in upper gastrointestinal endoscopy to improve mucosal visualization. A systematic review

Premedicación en endoscopia gastrointestinal alta para mejorar la visualización de la mucosa. Una revisión sistemática

Juan David Linares-Ramírez¹ , Andrea Carolina Córdoba¹ , Carlos Hernán Calderón-Franco¹ ,
Diego Mauricio Aponte-Martín¹ , Fabian Dávila¹ , Luis Carlos Sabbagh¹ 

¹ Department of Gastroenterology and Endoscopy, Colombia University Clinic, Bogotá, Colombia.

Received: 31/08/2024

Accepted: 11/11/2024

Online: 30/12/2024

Author contribution

JL and AC contributed regarding the introduction. The methods were developed by the authors CC and DA. The results were described by FD and LS. Finally, in the discussion and conclusion, all authors reviewed and contributed information.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

The authors did not receive any contributions.

Cite as

Linares-Ramírez JD, Córdoba AC, Calderón-Franco CH, Aponte-Martín DM, Dávila F, Sabbagh LC. Premedication in upper gastrointestinal endoscopy to improve mucosal visualization. A systematic review. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):346-53. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1795

ABSTRACT

Objective: This review aims to evaluate the efficacy and safety of premedication comprising mucolytics and/or defoaming agents to improve the quality of visualization during elective upper digestive endoscopy (elective upper GI endoscopy) procedure. **Materials and methods:** A systematic review of the literature contained in electronic databases (Medline/Pubmed, Embase, and Lilacs) was performed to identify randomized controlled trials and systematic reviews that assessed patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy (elective upper GI Endoscopy) under sedation, after being premedicated with mucolytics and/or defoaming agents for mucous clearance. A meta-analysis was conducted to determine the relative efficacy and safety profile of such premedication. **Results:** In patients undergoing an elective procedure, premedication with defoaming and/or mucolytic agents improved the visibility score of the gastric antrum during upper GI endoscopy. The use of combined agents such as simethicone vs. water and N-acetyl cysteine (NAC) vs. water showed significant differences in favor of the active substance; however, no significant differences were found between the use of simethicone alone vs. simethicone + NAC. The use of pronase and dimethylpolysiloxane, among others, produced no significant difference (additive effect) in the visualization score. This is associated with the limited number of studies that performed similar comparisons and the heterogeneity of the outcomes. No major adverse effects were reported in the studies that were included regarding safety outcomes (i.e., volume of fluids required for clearance, risk of bronchoaspiration, and disinfection of equipment). **Conclusions:** The results of this review evidence that premedication with simethicone (a drug registered in Colombia for use against functional gastrointestinal disorders; ATC group A03A) is safe and effective for improving the quality of visualization during elective upper GI endoscopy procedures. However, no significant differences were observed in the visualization quality with the use or addition of other agents. The use of simethicone should be set as off-label use and should be implemented at the prescriber's discretion. The use of simethicone as a premedication is recommended to improve the endoscopic visualization score in elective procedures.

Keywords: Premedication; Gastroscopy; Antifoaming Agents; Antiflatulents; Pronation; Simethicone; Dimethylpolysiloxanes; Cysteine (source: MeSH NLM).

RESUMEN

Objetivo: Esta revisión tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la premedicación que comprende mucolíticos y/o agentes antiespumantes para mejorar la calidad de visualización durante el procedimiento de endoscopia digestiva alta electiva (endoscopia GI superior electiva). **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura contenida en bases de datos electrónicas (Medline/Pubmed, Embase y Lilacs) para identificar ensayos controlados aleatorios y revisiones sistemáticas que evaluaron pacientes sometidos a endoscopia gastrointestinal superior (endoscopia GI superior electiva) bajo sedación, después de haber sido premedicados con mucolíticos y/o agentes antiespumantes para la eliminación de la mucosa. Se realizó un metaanálisis para determinar la eficacia relativa y el perfil de seguridad de dicha premedicación. **Resultados:** En pacientes sometidos a un procedimiento electivo, la premedicación con agentes antiespumantes y/o mucolíticos mejoró el puntaje de visibilidad del antro gástrico durante la endoscopia digestiva alta. El uso de agentes combinados como simeticona vs. agua y N-acetil cisteína (NAC) vs. agua mostró diferencias significativas a favor del principio activo; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el uso de simeticona sola vs. simeticona + NAC. El uso de pronasa y dimetilpolisiloxano, entre otros, no produjo diferencia significativa (efecto aditivo) en el puntaje de visualización. Esto se asocia al número limitado de estudios que realizaron comparaciones similares y a la heterogeneidad de los desenlaces. No se reportaron efectos adversos mayores en los estudios que se incluyeron con respecto a los desenlaces de seguridad

Correspondence:

Carlos Hernán Calderón Franco
Santa Clara Hospital
Cra. 14b #1-45 south, Antonio Nariño,
Bogotá
Phone: (601) 3283105
E-mail: ccalderon190@gmail.com

(es decir, volumen de líquidos requeridos para la depuración, riesgo de broncoaspiración y desinfección del equipo). **Conclusiones:** Los resultados de esta revisión evidencian que la premedicación con simeticona (medicamento registrado en Colombia para su uso en el tratamiento de trastornos funcionales gastrointestinales; grupo ATC A03A) es segura y efectiva para mejorar la calidad de visualización durante procedimientos electivos de endoscopia digestiva alta. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la calidad de visualización con el uso o la adición de otros agentes. El uso de simeticona debe establecerse como uso fuera de etiqueta y debe implementarse a discreción del médico prescriptor. Se recomienda el uso de simeticona como premedicación para mejorar el puntaje de visualización endoscópica en procedimientos electivos.

Palabras clave: *Premedicación; Gastroscopia; Antiespumantes; Antiflatulento; Pronación; Simeticona; Dimetilpolisiloxanos; Cisteína (fuente: DeCS Bireme).*

INTRODUCTION

Upper gastrointestinal (GI) endoscopy is a common procedure for the diagnosis and treatment of benign and malignant diseases, particularly when associated with early gastric cancer⁽¹⁾. Therefore, clearly visualizing the mucosa, particularly when using advanced endoscopic methods such as narrow band imaging (NBI) or magnification endoscopy, is necessary.

The presence of mucus, bubbles, and foam in the gastric cavity is a well-known problem in upper GI endoscopy, capsule endoscopy, and colonoscopy⁽²⁾. In these procedures, the endoscopist has an altered image of the mucosa, thus requiring procedures such as multiple aspirations of adherent foam and washings during the procedure, which can substantially increase the time required to adequately assess the mucosa under examination and reduce diagnosis precision and patient comfort⁽³⁾. Mucosa visibility is a key factor when detecting subtle mucosal abnormalities during a diagnostic endoscopy. This requires physicians to maximize the available technology to improve the quality of visualization⁽⁴⁾.

The use of simethicone, N-acetylcysteine, and Pronase decrease the amount of foam and mucus adhered that hinders proper assessment of the mucosa, thereby improving its visibility while reducing the need for washing and aspiration during the procedures. This effectively decreases the assessment duration and the probability of overlooking early lesions in early gastric cancer⁽⁵⁻⁷⁾.

Therefore, numerous endoscopic centers worldwide commonly use antifoaming agents alone or in conjunction with mucolytic and/or defoaming agents as a method of premedication before performing an esophagogastroduodenoscopy. There is an increasing number of publications in the medical literature regarding the benefits of using these agents; however, thus far, no established protocols regarding the doses of each of the drugs, the volumes to be administered, or the ideal time of administration prior to the procedure have been presented⁽⁸⁾.

Different premedication protocols for simethicone have been described in the literature, the most recent of which suggest the use of the following.

- Administering a solution containing 100 mL of water with 80 mg simethicone in liquid form 20 min prior to the procedure^(4,9,10).
- 40 mg simethicone chewable tablet + 30 mL of water, administered 15 to 30 min prior to the procedure⁽¹¹⁾.

The purpose of this review is to act as a reference guide on the current evidence available in terms of the effectiveness and safety of premedicating with simethicone, to help medical specialists in the field of gastroenterology formulate a comprehensive management plan, supported by the best available evidence.

MATERIALS AND METHODS

The protocol of this review was designed following The Cochrane Handbook recommendations⁽¹²⁾; This study is a systematic review, in consequence, no ethical approval was required. As a search strategy, a bibliographic review was performed in the PubMed (Medline), Embase, and Lilacs databases. Unpublished studies (gray literature) were considered using the Clinical Trials database. The Medline/ Pubmed search used the MeSH descriptive words listed below in Tables 1, 2 and 3. Initially, the search was not limited by language or type of study design. No limits were used for the search publication period.

Data collection and analysis

Herein, we separately analyze the efficacy and safety results according to each comparator in premedication to improve visualization in upper GI endoscopy for diagnostic purposes.

Selection of studies

Two reviewers independently revised the titles and abstracts of all references obtained from the search strategy using Rayyan online software in the "blind" mode. Studies that clearly did not meet the inclusion criteria were excluded, and full copies of the remaining studies were obtained and reviewed. Disagreements were resolved by discussion between the two reviewers after the "blinding mode" was removed, and the studies were anonymized prior to inspection.

Table 1. Pubmed search strategy.

Search	Query	Items found
#7	Search ((((((((((acetylcysteine[MeSH Terms]) OR pronase[MeSH Terms]) OR simethicone[MeSH Terms]) OR dimethylpolysiloxane[MeSH Terms]) OR defoaming agents[MeSH Terms]) OR antiflatulents[MeSH Terms]) OR cysteine[MeSH Terms]))) AND (((((esophagus/diagnostic imaging[MeSH Terms]) OR gastroscopy[MeSH Terms]) OR Endoscopy, Gastrointestinal[MeSH Terms]) OR duodenoscopy[MeSH Terms])) AND adults[MeSH Terms]))	11
#4	Search ((((((((((acetylcysteine[MeSH Terms]) OR pronase[MeSH Terms]) OR simethicone[MeSH Terms]) OR dimethylpolysiloxane[MeSH Terms]) OR defoaming agents[MeSH Terms]) OR antiflatulents[MeSH Terms]) OR cysteine[MeSH Terms]) OR premedication[MeSH Terms])) AND (((((esophagus/diagnostic imaging[MeSH Terms]) OR gastroscopy[MeSH Terms]) OR Endoscopy, Gastrointestinal[MeSH Terms]) OR duodenoscopy[MeSH Terms])) AND adults[MeSH Terms]))	309
#3	Search simethicone	444
#2	Search agents, antifoaming	5495

The DeCS descriptive words listed in Table 2 were used for the EMBASE search.

Table 2. Embase search strategy.

Search	Query	Items found
#1	antifoaming agent /exp OR dimeticone /exp OR 'acetylcysteine' /exp OR 'simethicone' /exp	31398
#2	'antifoaming agent' /exp OR 'dimeticone' /exp OR 'simethicone' /exp OR 'acetylcysteine' /exp OR 'pronase' /exp OR 'premedication' /exp	159800
#3	'gastroscopy' /exp OR 'duodenoscopy' /exp OR 'gastrointestinal tract examination' /exp OR 'gastrointestinal endoscopy' /exp	182998
#4	'adult' /exp	7840308
#5	#2 AND #3 AND #4	1941
#6	'gastroscopy' /exp OR 'duodenoscopy' /exp OR 'gastrointestinal endoscopy' /exp	140716
#7	'premedication'	26047
#8	'antifoaming agent' /exp OR 'dimeticone' /exp OR 'acetylcysteine' /exp OR 'simethicone' /exp	65555
#9	'antifoaming agent' /exp OR 'dimeticone' /exp OR 'acetylcysteine' /exp OR 'simethicone' /exp OR 'pronase' /exp	68846
#10	#4 AND #8 AND #9 AND #11	15

The descriptive words listed in Table 3 were used for the Lilacs search.

Two reviewers independently extracted the data using a standard form, verified for the agreement before entering Review Manager 5.3 (RevMan 2014). The following information was included: number of participants, drug regimen and treatment, study design (placebo or active control), study duration and follow-up, outcome measures on visualization score, withdrawals, and serious adverse events.

We used the Oxford Quality score as the inclusion criterion ⁽¹²⁾, which limited the inclusion to studies that were at least randomized and double blind.

The two reviewers jointly assessed the risk for bias for each study, using the criteria described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions ⁽¹³⁾, and adapted from the criteria applied by the Cochrane Group. Any disagreement was resolved by discussion.

Table 3. Lilacs search strategy.

Search	Query	Items found
#1	Endoscopia Gastrointestinal [Subject descriptor] and acetilcisteina [Words] or pronasa [Words]	13
#2	Endoscopia Gastrointestinal [Words] and acetilcisteina [Words] or Simethicone [Words]	9
#3	Endoscopia Gastrointestinal [Words] and Premedicación [Words] and Simethicone [Words]	0
#4	Endoscopia Gastrointestinal [Words] and Premedicación [Words] and acetilcisteina [Words]	0
#5	Endoscopia Gastrointestinal [Words] and Premedicación [Words] and pronasa [Words]	0

Measurement of the effect of treatment

The visualization score was estimated based on the McNally scale ⁽¹⁴⁾, modified by Kuo ⁽¹⁵⁾, reported for the gastric antrum. We decided not to use the global visualization score (given by the sum of the anatomical segments evaluated) owing to an inconsistency in the number of segments evaluated ⁽¹⁶⁾. Furthermore, we used continuous data to calculate the mean difference with a CI of 95% using the random effects model.

The process diagram is described using the PRISMA template (see Figure 1).

Unit of analysis

We investigated the effectiveness of using the gastric antrum visualization score of a single arm trial vs. control (active or placebo). If the active treatment arms cannot be combined, they were raised as a subgroup analysis for common treatment.

Addressing missing data

Measurements reported as proportions in various studies were adjusted prior to meta-analysis whenever possible; otherwise, such studies were excluded from the quantitative analysis (see the summary of quantitative measurements provided in Table 4).

Assessment of heterogeneity

The I² statistic was used to measure heterogeneity, and it provides an estimate of variability between studies in terms

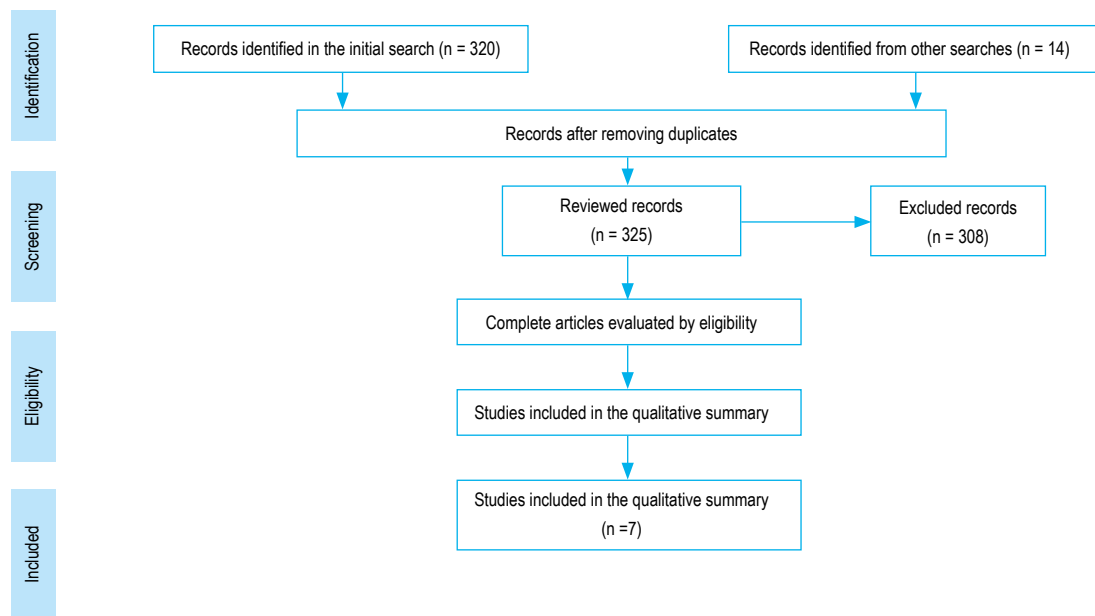


Figure 1. Flow diagram (Prism template).

of total variation. Thus, the proportion of total variation is due to heterogeneity rather than within-study sampling error.

Herein, we treated clinical heterogeneity by combining studies that assessed similar conditions, and assessed statistical heterogeneity when the $I^2 > 50\%$ ⁽¹³⁾.

Assessment of reporting biases

This review analyzes continuous results of the endoscopic visualization score in upper GI endoscopy for patients in whom elective/scheduled procedure was not contraindicated ⁽¹⁶⁾. This review did not depend on what the authors chose to include or on the non-reporting of the original studies, although studies where no continuous results were reported presented a challenge. Publication bias was assessed using a method designed to detect the amount of unpublished data with a null effect required to render any result clinically irrelevant (generally considered an NNT of 10 or higher) ⁽¹⁴⁾.

Data synthesis

A random effects model was used for the meta-analysis considering the expected significant clinical heterogeneity between studies (active and non-active comparators were included together with different doses of the active ingredient in the same test for exploratory purposes).

Statistical aspects or plan of analysis

The studies were extracted from the electronic databases using the Mendeley electronic bibliographic reference software importer (Mendeley Web Importer), and later exported as citations in RIS format and imported into the

Cochrane Organization Software Review Manager, Version 5.3, for management in this review.

Table 4. Summary of measurements included in the quantitative analysis.

Arm	Media	SD	n	Study
Water	2.34	0.74	40	Basford, 2016
Simethicone +NAC	1.58	0.62	41	Basford, 2016
Simethicone	1.74	0.91	39	Chang, 2007
Simethicone	1.49	0.82	35	Chang, 2007
Simethicone+Pronasa	1.18	0.63	34	Chang, 2007
Simethicone + NAC	1.21	0.52	39	Chang, 2007
Water	2.39	0.94	38	Hosseini, 2011
NAC	2.05	0.78	37	Hosseini, 2011
Simethicone	1.22	0.53	37	Hosseini, 2011
Simethicone + NAC	1.28	0.51	36	Hosseini, 2011
Water	2.53	1.1	58	Keratichananot, 2010
Simethicone	1.44	0.8	63	Keratichananot, 2010
Simethicone	1.26	0.4	34	Kuo, 2002
Simethicone	1.33	0.44	30	Kuo, 2002
Pronasa	1.28	0.72	31	Kuo, 2002
Pronasa	1.77	0.85	32	Kuo, 2002
Pronasa+Simethicone	1.03	0.12	33	Kuo, 2002
Water	2.56	1.5	27	Song, 2016
Simethicone	1.3	0.54	27	Song, 2016
Simethicone	1.4	0.7	72	Kim, 2015
Pronasa + Simethicone	1.1	0.1	71	Kim, 2015

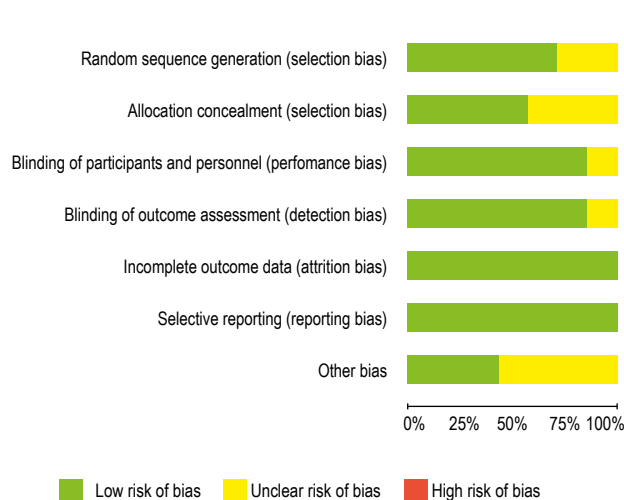


Figure 2. Risk of bias graph.

The IETS guidelines on methodological efficacy and safety in the 2014 manual version were followed (in effect at the time of this review).

Ethical considerations

The study is secondary, therefore it is low risk, it does not require approval by the ethics committee.

RESULTS

Characteristics of the comparators in the studies are shown in Table 4. We obtained 17 studies with 7 studies meeting the inclusion criteria after assessment, with a total of 854 patients. Trials were conducted in 6 countries, UK, Taiwan, South Korea, Singapore, Iran and Thailand. Most of them conducted in primary care, in patients with no major gastrointestinal condition, most of them single center based, with the exception of Kim 2015 which was multicentric.

Most trials compare Simethicone alone or in combination (Chang 2007)⁽⁵⁾, (Hosseini 2011)⁽¹⁵⁾, (Keratichananot 2010)⁽¹⁰⁾, (Kuo 2002)⁽¹⁶⁾, (Song 2016)⁽¹⁷⁾, (Kim 2015)⁽¹⁸⁾, the second agent most used was N-Acetylcysteine (Chang 2007)⁽⁶⁾, (Hosseini 2011)⁽¹⁵⁾, (Basdford 2016)⁽¹⁹⁾, followed by Pronase (Kuo 2002)⁽¹⁶⁾, (Kim 2015)⁽¹⁸⁾. The dosage most frequently used for Simethicone was 100 mg, with a range between 60 to 133 mg, N-Acetylcysteine was used mostly in a dosage of 600 mg ranging from 200 up to 1000 mg and Pronase use was more standardized since all the studies administrated 2000 U. Most of the studies (4 out of 7) compared the main intervention against other agents, the rest of them used Water as a comparator in a range between 5 ml to 100 ml.

Risk of Bias

The overall risk of bias is presented in Figures 2 and 3, The risk of bias for random sequence generation and allocation

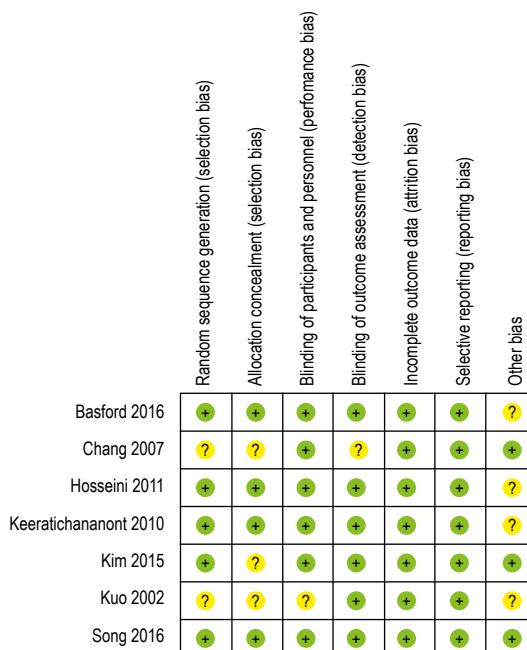


Figure 3. Risk of bias summary.

concealment was generally low. Incomplete outcome data was not a issue in the studies since primary and secondary outcomes are measured immediately in the endoscopy procedure. Similarly, there was not issues detected on selective reporting. Most of the issues in the risk of bias was due to failing in reporting procedures, several studies did not state clear their methods to generate the random sequence, to conceal the allocation and to declare his sources of funding.

Only one of the trials claimed private sponsorship, the remaining was founded by public sources of national agencies, except by two studies who failed to declare source of founding.

Effects of Interventions

All the studies probed improved mucosal visibility with Simethicone when was compared with water regardless whether it was or not combined with other agents, the aggregate improvement was 1.03 points in a 4-point scale, and it was statistically significant (-1.27, -0.58) in a total of 405 patients, with a 15% of calculated heterogeneity.

Simethicone combined with NAC or Pronase showed an improvement of 0.24 points in a 4-point scale when it was compare with single Simethicone, although high heterogeneity was proved (I²=59).

The Forest plot graphs of the study analyses show that simethicone used alone or in combination with NAC or Pronase is more effective than the use of water (alone) to improve the endoscopic visualization score of the gastric antrum. The subgroup analysis showed no marginal increase in the use of combinations compared to the use of

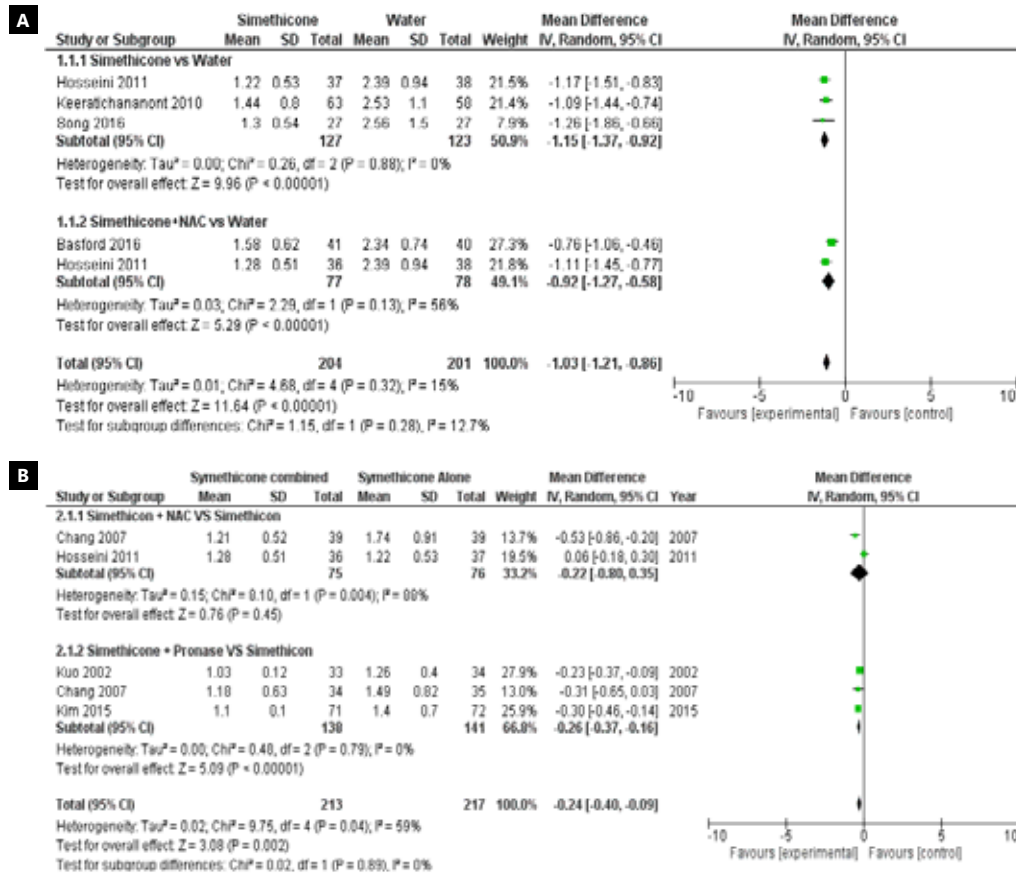


Figure 4. A) Forrest plot. Simethicone vs Water for a 4 scale visualization in Antrum. B) Forrest plot. Simethicone Combined vs Simethicone for a 4 scale visualization in Antrum.

simethicone alone. The studies included in the comparisons described above showed good quality of evidence with little heterogeneity between studies for each comparison. Figures 4 and 5.

DISCUSSION

Clinical trials aimed at evaluating the efficacy of mucous clearing agents to improve visualization in upper GI endoscopy have been reported for over 40 years (20-25). However, disparities in the recommendations and consensus of scientific societies (14,15,26), have been observed because of the considerable variability in trial design in terms of the dosage used, combined use with other drugs, type of procedure (upper GI endoscopy, capsule endoscopy, or colonoscopy) (10,11,16,27), and its association with problems related with the disinfection of endoscopic devices (13,28).

In 1988, the McNally scale (24,27), introduced a standard system for reporting findings regarding endoscopic visualization. Originally, it proposed a simple and reproducible system based on the amount of bubbles detected during the procedure. However, the modification made by Kuo in 2002 (16,27), suggests an aggregation of segments visualized in a measure called total visibility score (TVS). This limits the subsequent modifications in the number of segments included, thereby changing the magnitude in the meta-analysis.

Most of the evidence found from all premedication agents corresponds to simethicone, with less evidence found in studies including NAC and pronase. The

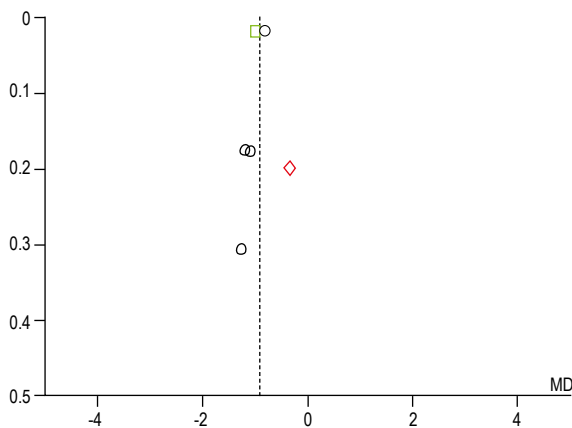


Figure 5. Funnel plot graph for comparison: Simethicone alone or in combination with NAC or Pronase vs. Water.

premedication agents showed higher effectiveness against their comparator, which was generally water. Simethicone alone or in combination is the most widely used agent, which correlates with Western clinical practices^(24,26,29-31), added to the unavailability of pronase in most regions.

There were no significant differences (additive effect) in the improvement of visualization due to changes in the concentration or combination of premedication agents (evaluated through inter and intra studies). However, this could be due to the limited number of studies aimed at evaluating combinations between agents. All recruited patients were reported in the outcomes, and no major safety events related to the use of any of the premedications studied were reported.

Of the studies included in the quantitative analysis, only seven included some type of information regarding safety outcomes, and only two serious adverse events were reported⁽³²⁾—a laryngospasm and an unspecified adverse event⁽¹⁹⁾. There is little recoverable information regarding the safety outcomes from the reviewed articles, making it unclear whether the investigators found no safety events or whether they were not evaluated in the studies.

One of the strengths of the study was that the Cochrane Handbook guidelines were followed^(26,33), “If there is considerable variation in results, and particularly if there is inconsistency in the direction of effect, it may be misleading to quote an average value for the intervention effect.” Therefore, it was the consistency in the direction of the effects and not in their magnitudes that allowed us to make our recommendations for selecting the best premedication. Similarly, inclusion of all available premedication agents is highlighted as a strength; thus, the drugs approved for use in patients with GI disorders were recommended^(34,35).

The high heterogeneity between studies on the quantitative analysis with respect to the I^2 coefficient is significant⁽³⁶⁾. This is mainly due to the use of ordinal scales as a measurement of comparison⁽³⁷⁾. Ordinal scales, particularly those based on images (as in this case), require elements that support their stability and reproducibility from their qualitative origin. Furthermore, using scales with fewer than five items limits the use of averages as a measure of aggregation of effects, which, to a large extent, explains the heterogeneity detected in the statistical instruments⁽³⁵⁾. This limited the number of studies included in the quantitative analysis as well as differences in the preparations used as comparators. Use of several agent dosages is also suspected as a source of heterogeneity, as a precaution when using high volumes of preparation that may increase the risk of severe adverse events during upper GI endoscopy.

The applicability of the findings of this review will depend on the degree of adoption of the available defoaming agents available in each country. Based on the above, simethicone is recommended as a premedication agent for improving endoscopic visualization in patients undergoing elective upper GI endoscopy procedures.

Additional studies are required to improve the statistical validity of the visualization scales for the issuance of

recommendations based on the magnitude rather than on the direction of the effects. More clinical studies on this topic are recommended according to the results of this systematic review.

In conclusion, the evidence suggests that the use of simethicone is effective and safe for improving the quality of visualization of the gastric mucosa for diagnostic purposes during elective upper GI endoscopy, based on the information available in this review.

The evidence supporting that the addition of NAC, pronase, other mucolytic or defoaming agents, or their combination, further optimizes endoscopic visibility of the gastric mucosa, is not clear.

Additional, well-designed studies are required to improve the quality of the evidence on the effective and safe use of mucolytic and/or defoaming agents during elective upper GI endoscopy.

REFERENCES

1. Veitch AM, Uedo N, Yao K, East JE, Sajid MS, Rehman S, *et al.* Optimizing early upper gastrointestinal cancer detection at endoscopy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(11):660-7. doi: 10.1038/nrgastro.2015.128.
2. Sajid MS, Rehman S, Chedgy F, Singh KK. Improving the mucosal visualization at gastroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials reporting the role of Simethicone ± N-acetylcysteine. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:29. doi: 10.21037/tgh.2018.05.02.
3. Wang C, Liu H, Wang X, Shen X, Yang Y, Sun W, *et al.* Benefit of a 360-degree horizontal turn following premedication with simethicone on image quality during gastroendoscopy: a randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):4281-6.
4. Neale JR, James S, Callaghan J, Patel P. Premedication with N-acetylcysteine and simethicone improves mucosal visualization during gastroscopy: a randomized, controlled, endoscopist-blinded study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(7):778-83. doi: 10.1097/MEG.0b013e32836076b2.
5. Royero Gutiérrez HA. Aplicación de una escala de visualización de la mucosa gástrica, durante la esofagogastroduodenoscopia en pacientes premedicados con N-acetilcisteína más simeticona: experiencia en Ocaña, Norte de Santander. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2018;33(1):1-7. doi: 10.22516/25007440.226.
6. Chang W-K, Yeh M-K, Hsu H-C, Chen H-W, Hu M-K. Efficacy of simethicone and N-acetylcysteine as premedication in improving visibility during upper endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(4):769-74. doi: 10.1111/jgh.12487.
7. Bertoni G, Gumina C, Conigliaro R, Ricci E, Staffetti J, Mortilla MG, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of oral liquid simethicone prior to upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy.* 1992;24(4):268-70. doi: 10.1055/s-2007-1010479.
8. Zhang L, Li W, Ji M, Liu F, Chen G, Wu S, *et al.* Efficacy and safety of using premedication with simethicone/Pronase during upper gastrointestinal endoscopy examination with sedation: A single center, prospective, single blinded, randomized controlled trial. *Dig Endosc.* 2018;30(1):57-64. doi: 10.1111/den.12952.
9. Liu X, Guan CT, Xue LY, He S, Zhang YM, Zhao DL, *et al.* Effect of premedication on lesion detection rate and visualization of the mucosa during upper gastrointestinal endoscopy: a multicenter

- large sample randomized controlled double-blind study. *Surg Endosc.* 2018;32(8):3548-56. doi: 10.1007/s00464-018-6077-4.
10. Keeratchananont S, Sobhonslidsuk A, Kitiyakara T, Achalanan N, Soonthornpun S. The role of liquid simethicone in enhancing endoscopic visibility prior to esophagogastroduodenoscopy (EGD): A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(8):892-7.
 11. Ahsan M, Babaei L, Gholamrezaei A, Emami MH. Simethicone for the Preparation before Esophagogastroduodenoscopy. *Diagn Ther Endosc.* 2011;2011:484532. doi: 10.1155/2011/484532.
 12. Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wiley; 2008. doi: 10.1002/9780470712184.
 13. L'ABBÉ KA. Meta-Analysis in Clinical Research. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):224-33. doi: 10.7326/0003-4819-107-2-224.
 14. Moore AR, Barden J, Derry SMH. Managing potential publication bias. In: McQuay HJ, Kalso E, Moore RA, editors. *Systematic reviews in pain research: methodology refined.* IASP Press, 2007.
 15. Asl SMK. Efficacy of premedication with activated Dimethicone or N-acetylcysteine in improving visibility during upper endoscopy. *World J Gastroenterol.* 2011;17(37):4213-7. doi: 10.3748/wjg.v17.i37.4213.
 16. Kuo CH, Sheu BS, Kao AW, Wu CH, Chuang CH. A Defoaming Agent Should Be Used with Pronase Premedication to Improve Visibility in Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Endoscopy.* 2002;34(7):531-4. doi: 10.1055/s-2002-33220.
 17. Song M, Kwek ABE, Law NM, Ong JPL, Tan JY-L, Thurairajah PH, *et al.* Efficacy of small-volume simethicone given at least 30 min before gastroscopy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(4):572-8. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i4.572.
 18. Lee GJ, Park SJ, Kim SJ, Kim HH, Park MI, Moon W. Effectiveness of Premedication with Pronase for Visualization of the Mucosa during Endoscopy: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Endosc.* 2012;45(2):161-4. doi: 10.5946/ce.2012.45.2.161.
 19. Basford P, Brown J, Gadeke L, Fogg C, Haysom-Newport B, Ogollah R, *et al.* A randomized controlled trial of pre-procedure simethicone and N-acetylcysteine to improve mucosal visibility during gastroscopy – NICEVIS. *Endosc Int Open.* 2016;4(11):E1197-202. doi: 10.1055/s-0042-117631.
 20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, *et al.* GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence— inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294-302. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.
 21. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151-7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.006.
 22. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, *et al.* GRADE guidelines: 12. Preparing Summary of Findings tables—binary outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):158-72. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.012.
 23. Roberts I, Ker K, Edwards P, Beecher D, Manno D, Sydenham E. The knowledge system underpinning healthcare is not fit for purpose and must change. *BMJ.* 2015;350:h2463. doi: 10.1136/bmj.h2463.
 24. McDonald GB, O'Leary R, Stratton C. Pre-endoscopic use of oral simethicone. *Gastrointest Endosc.* 1978;24(6):283. doi: 10.1016/S0016-5107(78)73542-X.
 25. Devereaux BM, Taylor ACF, Athan E, Wallis DJ, Brown RR, Greig SM, *et al.* Simethicone use during gastrointestinal endoscopy: Position statement of the Gastroenterological Society of Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(12):2086-9. doi: 10.1111/jgh.14757.
 26. Wiffen PJ. The Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group: current reviews and work in progress. *Palliat Med.* 2005;19(2):158-9. doi: 10.1191/0269216305pm999xx.
 27. McNally MPR, Maydonovitch CL, Wong CRKH. The effectiveness of simethicone in improving visibility during colonoscopy: a double-blind randomized study. *Gastrointest Endosc.* 1988;34(3):255-8. doi: 10.1016/S0016-5107(88)71324-3.
 28. Ofstead CL, Wetzler HP, Johnson EA, Heymann OL, Maust TJ, Shaw MJ. Simethicone residue remains inside gastrointestinal endoscopes despite reprocessing. *Am J Infect Control.* 2016;44(11):1237-40. doi: 10.1016/j.ajic.2016.05.016.
 29. Monroy H, Vargas JI, Glasinovic E, Candia R, Azúa E, Gálvez C, *et al.* Use of N-acetylcysteine plus simethicone to improve mucosal visibility during upper GI endoscopy: a double-blind, randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(4):986-93. doi: 10.1016/j.gie.2017.10.005.
 30. ElvasL, AreiaM, BritoD, AlvesS, SaraivaS, CadimeA. Premedication with simethicone and N-acetylcysteine in improving visibility during upper endoscopy: a double-blind randomized trial. *Endoscopy.* 2016;49(2):139-45. doi: 10.1055/s-0042-119034.
 31. Emura F, Sharma P, Arantes V, Cerisoli C, Parra-Blanco A, Sumiyama K, *et al.* Principles and practice to facilitate complete photodocumentation of the upper gastrointestinal tract: World Endoscopy Organization position statement. *Dig Endosc.* 2020;32(2):168-79. doi: 10.1111/den.13530.
 32. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, *et al.* A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):446-54. doi: 10.1016/j.gie.2009.10.027.
 33. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, *et al.* *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* John Wiley & Sons; 2019.
 34. Marcano B, Íñigo V, Sánchez Ramírez JM. Validación de rúbrica para evaluación de e-actividades diseñadas para el logro de competencias digitales docentes. *Apunt Univ.* 2020;10:115-29. doi: 10.17162/au.v10i2.451.
 35. Raykov T. Alpha if item deleted: A note on loss of criterion validity in scale development if maximizing coefficient alpha. *Br J Math Stat Psychol.* 2008;61(Pt 2):275-85. doi: 10.1348/000711007X188520.
 36. Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
 37. Morgado FFR, Meireles JFF, Neves CM, Amaral ACS, Ferreira MEC. Scale development: ten main limitations and recommendations to improve future research practices. *Psicol Reflexão e Crítica.* 2018;30(1):3. doi: 10.1186/s41155-016-0057-1.

Aceptabilidad y resultados de detección de infección por virus de hepatitis B, C y virus de inmunodeficiencia humana mediante test rápido en pacientes sometidos a endoscopia ambulatoria

Acceptability and screening outcomes for hepatitis B, C and human immunodeficiency virus using rapid diagnostic tests in patients undergoing outpatient endoscopy

Ana Muñoz¹, Alberto Espino¹, Alejandro Soza¹, Alex Arenas^{1,2}, José Gran¹, Blanca Norero^{1,2}

¹ Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

² Departamento de Gastroenterología, Hospital Sótero del Río, Santiago, Chile.

Recibido: 22/09/2024

Aprobado: 16/12/2024

En línea: 30/12/2024

Contribución de los autores

AM, AE, AS: Concepción y diseño del estudio. AM, BN, AA: Recolección de datos. AM, JG: Análisis e interpretación de datos. AM, AE, AS: Redacción del manuscrito. AM, AE, AS, JG: Revisión crítica del manuscrito. Todos los autores: Aprobación final del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con el manuscrito.

Financiamiento

Este estudio fue financiado en parte por grant FONDECYT N° 1191389 de CONICYT (Comité Nacional de Ciencia y Tecnología), grant N° 9308/DPCC2017 from the Dirección de Pastoral (Pontificia Universidad Católica de Chile), donaciones de la Red de Salud UC-Christus (Gerencia de Misión y Responsabilidad Social Empresarial) y Laboratorio Gador.

Citar como

Muñoz A, Espino A, Soza A, Arenas A, Gran J, Norero B. Aceptabilidad y resultados de detección de infección por virus de hepatitis B, C y virus de inmunodeficiencia humana mediante test rápido en pacientes sometidos a endoscopia ambulatoria. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):354-8. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1806

Correspondencia:

Alberto Espino
Departamento de Gastroenterología,
Pontificia Universidad Católica de
Chile.
Edificio Académico Medicina UC,
Diagonal Paraguay 362. 4to Piso,
Oficina 424. Santiago de Chile. Post
Code 8330077
E-mail: aoespino@uc.cl

RESUMEN

Introducción: Las infecciones por virus inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (VHB) y C (VHC) son un problema global de salud pública. En 2019 había 295,9 millones de personas con hepatitis B crónica y 57,8 millones con VHC y menos del 20% conocían su estado. En 2017 había 37 millones de personas con VIH y el 75% estaba diagnosticado. Crear estrategias accesibles de tamizaje sigue siendo un desafío. El uso de tests de diagnóstico rápido (TDR) es una opción económica y simple. La unidad de endoscopia es un lugar ideal dado su alto flujo de pacientes y personal calificado. **Objetivos:** Evaluar el uso y aceptación de la aplicación de dos TDR que detectan VIH, VHB y VHC en pacientes que ingresan a estudio endoscópico y conocer el porcentaje de rechazo a su aplicación. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio piloto observacional transversal. Se enrolaron adultos que ingresaron ambulatoriamente a Centros de Endoscopia en Santiago y se aplicaron dos TDR: Montebio y HCV/HBsAg/HIV Rapid Test previa consejería y consentimiento informado. **Resultados:** 358 de 375 pacientes (96%) aceptó el test, 79% fueron mujeres. La edad promedio fue 50 ± 17 años. Un sujeto fue reactivo para VHC en ambos tests (0,27%). No hubo reactivos para VHB/VIH. 17 pacientes (4,2%) rechazaron el examen. El porcentaje de rechazo según género fue 8,8% (hombres) vs. 2,7% (mujeres) (p=0,009). La experiencia global fue positiva y el 98% recomendaría el proceso. **Conclusiones:** El uso de TDR en endoscopia representa una oportunidad de detección sistemática de pacientes infectados con adecuada aceptación. **Palabras clave:** Tests Diagnósticos de Rutina; Virus de Hepatitis; VIH; Tamizaje (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV), and hepatitis C virus (HCV) infections are a global public health concern. In 2019, there were 295.9 million people with chronic hepatitis B and 57.8 million with HCV, and less than 20% were aware of their status. In 2017, there were 37 million people with HIV, and 75% were diagnosed. Creating accessible screening strategies remains a challenge. The use of rapid diagnostic tests (RDTs) is a cost-effective and simple option. The endoscopy unit is an ideal setting due to its high patient flow and qualified personnel. **Objective:** To evaluate the use and acceptance of two RDTs for detecting HIV, HBV, and HCV in patients undergoing endoscopic examination and to determine the percentage of refusal to undergo testing. **Materials and methods:** An observational cross-sectional pilot study was conducted. Adults entering two Endoscopy Centers in Santiago were enrolled for outpatient endoscopic examination and were administered two RDTs: Montebio and HCV/HBsAg/HIV Rapid Test after counseling and informed consent. **Results:** 358 out of 375 patients (96%) accepted the test. 79% were female. The average age was 50±17 years. One subject tested positive for HCV in both tests (0.27%). There were no positive results for HBV/HIV. 17 patients (4.2%) declined the test. The refusal rate by gender was 8.8% (male) vs. 2.7% (female) (p=0.009). The overall experience was positive, and 98% would recommend the process. **Conclusions:** The use of RDTs in endoscopy represents an opportunity for systematic detection of infected patients with a high level of acceptance.

Keywords: Diagnostic Tests, Routine; Hepatitis Viruses; HIV; Screening (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB) y C (VHC) constituyen un problema relevante de salud pública en Chile y el mundo. Se estima que al 2019, 295,9 millones de personas en el mundo padecían hepatitis crónica por VHB⁽¹⁾ y 57,8 millones de personas eran portadoras de VHC⁽²⁾. La infección no tratada por ambos virus puede desencadenar complicaciones graves como cirrosis y carcinoma hepatocelular con altas tasas de mortalidad^(2,3). Aproximadamente sólo el 9% de las personas infectadas por VHB y el 20% de las infectadas por VHC estaban diagnosticadas y en conocimiento de su condición⁽⁴⁾. En Chile, la seroprevalencia de VHB de 0,15% y de 0,01% para VHC⁽⁵⁾, pero en población migrante haitiana se ha demostrado una prevalencia de infección por VHB de 3,4%⁽⁶⁾. De acuerdo con un estudio realizado en la población general de Santiago, la prevalencia de infección por hepatitis C es de 0,8%⁽⁷⁾.

En relación con el VIH, al 2022 existían 39 millones de personas infectadas a nivel mundial y sólo el 75% de los afectados estarían en conocimiento de su condición⁽⁸⁾. En Chile, las nuevas infecciones han aumentado en 34%, siendo la más alta de América⁽⁹⁾.

Establecer estrategias de tamizaje para la identificación precoz de individuos infectados sigue siendo un gran desafío dadas las dificultades para acceder a grupos de alto riesgo, el estigma social de estas enfermedades, la escasa sistematización en la búsqueda por parte de los profesionales de la salud, la reticencia de los pacientes de admitir conductas de riesgo y el temor de ser diagnosticado. El uso de test de diagnóstico rápido múltiples (RDT, *rapid diagnostic test*), podría ser una opción costo efectiva para el cribado de estas infecciones, disminuyendo las barreras de acceso al diagnóstico⁽¹⁰⁾.

La unidad de endoscopia representa una excelente oportunidad de screening para VIH, virus de hepatitis B y C, dado que es un servicio abierto, de alto flujo de pacientes y dispone de personal clínico calificado. Hasta la fecha, existen estudios de tamizaje con métodos convencionales en población de alto riesgo en unidades de endoscopia^(11,12). Sin embargo, ninguno de ellos mediante la realización de RDT, los que han sido utilizados para tamizaje en poblaciones con poco acceso a la atención de salud⁽¹³⁻¹⁵⁾. No existen experiencias publicadas del uso de RDT múltiple en endoscopia.

La realización sistemática de test rápido múltiple en la unidad de endoscopia podría ser una estrategia eficiente, simple y de bajo costo para tamizaje de VIH, VHB y VHC en población no seleccionada como grupo de riesgo, pudiendo extenderse a diversos escenarios (población de alto riesgo, campañas de detección en jóvenes, población migrante y donantes descartados en bancos de sangre entre otros).

Los objetivos de este estudio fueron evaluar el uso de dos test rápidos: uno que determina la presencia de infección de

por VHC y otro triple que detecta VIH, VHB y VHC, además de determinar la tasa de rechazo a la realización de test rápidos en la población elegible. Los objetivos secundarios fueron determinar las causas de rechazo a la realización de test rápidos en la población elegible y evaluar la experiencia global y aceptación del proceso a través de la aplicación de un breve cuestionario al paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal observacional según lista de verificación STROBE, en el que se realizaron dos test rápidos. El primero, de detección de virus hepatitis C (Montebio) y otro triple de detección de virus hepatitis B, C y VIH (HCV/HBSG/HIV Combo Rapid Test Cassette, Biotest) a pacientes que ingresaron a estudio endoscópico ambulatorio.

Un RDT es un kit manual, de interpretación visual, que utiliza una técnica inmunocromatográfica de detección. En el caso del test triple se detectan simultáneamente los virus VIH 1 y 2, antígeno de superficie de VHB (HBsAg) y anticuerpos anti VHC (IgM e IgG). Montebio detecta únicamente anticuerpos anti VHC (IgM e IgG). Para la aplicación de ambas pruebas se requieren 50 µL de sangre capilar o 25 µL de suero o plasma. La lectura de los resultados se obtiene en 15 minutos (Figura 1), con una especificidad de 100%. La sensibilidad del test triple es de 100% para VIH, 99,9% para hepatitis B y 96,8% para hepatitis C y mayor a 99,8% en Montebio. En este estudio se utilizó sangre venosa obtenida de la vía instalada para la sedación propia del procedimiento endoscópico.

El enrolamiento de los pacientes y la aplicación de los test rápidos se efectuó en dependencias de la Unidad de Endoscopia del Complejo Asistencial Sótero del Río (CASR) y la Unidad de Endoscopia del Centro de Especialidades Médicas (CEM) del Hospital Clínico de la Universidad Católica durante el primer trimestre de 2020.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos obtenidos, los que están presentados en porcentajes, medias y desviación estándar si correspondía. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de Chi cuadrado, estableciéndose el valor $p < 0,05$ para un nivel de significancia estadística. No hubo pérdida de información durante la realización de este estudio.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científico Salud de la Universidad Católica y el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente – CASR.

Se realizó el proceso de consentimiento informado a todos los participantes del estudio, además de la correspondiente consejería.

Criterios de Inclusión:

- Adultos de edad mayores de 18 años.
- Firma consentimiento informado previo a realización del test rápido.
- Realización de breve encuesta epidemiológica previo a procedimiento.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con infección conocida por VIH, VHB y/o VHC.
- Rechazo del consentimiento informado.
- Pacientes hospitalizados.

RESULTADOS

Previo consejería (oral y escrita, ver anexos), se ofreció la aplicación de los test rápidos a 375 pacientes, de los cuales 358 (95,4%) accedieron a la realización del examen. De éstos, 254 (71%) fueron mujeres y 104 (29%) hombres. La edad promedio fue de 50±17 años. El 83,7% de los pacientes ingresó para estudio endoscópico alto, mientras que el 14,5% ingresó para estudio digestivo bajo y el 1,8% para estudio alto y bajo (Tabla 1).

Todos los pacientes fueron testeados con Montebio y HCV/HBSG/HIV Combo Rapid Test Cassette (BiotesT) según se representa en la Figura 1. La totalidad de las lecturas de Montebio fueron válidas, mientras que el 99,7% de las lecturas fue válido para BiotesT y se debió repetir la aplicación del test en un paciente.

En los sujetos estudiados, se detectó 1 (0,27%) paciente reactivo para virus hepatitis C tanto en Montebio como en BiotesT. No hubo test reactivos para virus de hepatitis B ni VIH en los pacientes analizados.

El 37,4% de los sujetos testeados habían sido estudiados previamente para VIH, un 19,8% para hepatitis B o C y el

Tabla 1. Características generales de la población estudiada.

Características generales de la población estudiada	
Género	
Hombre, n (%)	104 (29%)
Mujer, n (%)	254 (70,9%)
Edad, promedio (DS)	
	50 (17) años
Nacionalidad	
Chilena, n (%)	350 (97,7)
Venezolana, n (%)	4 (1,1)
Haitiana, n (%)	2 (0,55)
Colombiana, n (%)	1 (0,27)
Argentina, n (%)	1 (0,27)
Procedimiento endoscópico	
Endoscopia digestiva alta, n (%)	300 (83,7)
Endoscopia digestiva baja, n (%)	52 (14,5)
Ambas	6 (1,8)

17% para las tres infecciones. 5 pacientes (1,4%) declararon no estar en conocimiento de si se les había realizado un estudio previo (Tabla 2).

Un sujeto chileno de género masculino y 63 años de edad, proveniente del grupo del CASR resultó reactivo para VHC en ambos test aplicados. Se realizó confirmación a través del Instituto de Salud Pública con reacción de polimerasa en cadena (PCR), siendo derivado al equipo de hepatología local. El paciente reportó factores de riesgo para infección tales como uso de drogas endovenosas en la juventud, presencia de tatuajes, conductas sexuales de riesgo y contacto con trabajadoras sexuales. No se detectó presencia de coinfección por VHB ni VIH en el estudio de laboratorio.

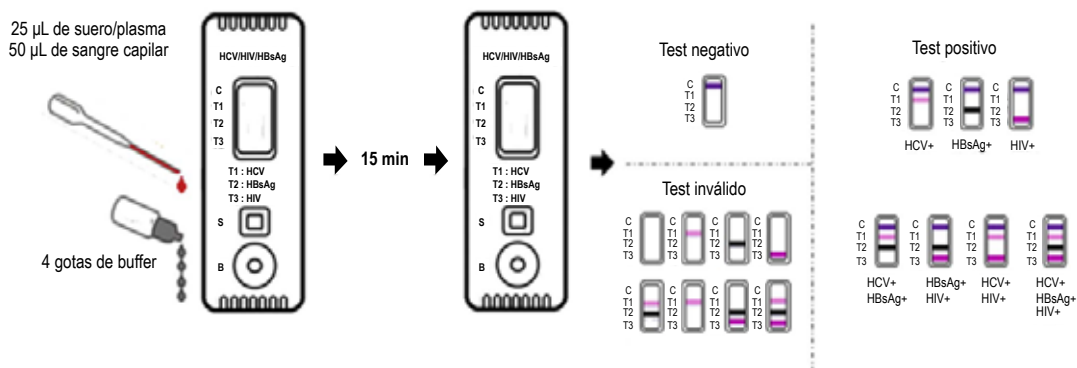


Figura 1. Procedimiento de aplicación del test rápido triple y su interpretación. Modificado de Robin et al. (10).

Tabla 2. Número de pacientes y porcentaje respecto al total (358) estudiados previamente para alguna de las infecciones.

	Sólo VIH (% total)	VHB/VHC (% total)	VIH/VHB/VHC (% total)	No sabe (% total)
Hombres	30 (8,4)	23 (6,4)	20 (5,5)	3 (0,8)
Mujeres	104 (29)	48 (13,4)	41 (11,5)	2 (0,6)
Total	134 (37,4)	71 (19,8)	61 (17)	5 (1,4)

Un total 17 pacientes (4,5%) rechazó realizarse los test. 10 (58,8%) de ellos fueron de género masculino y la edad media fue de 47,8±15,7 años (sin diferencia significativa respecto a edad promedio de pacientes que aceptaron, $p=0,6$). De éstos, 14 (82,3%) pacientes ingresó para estudio digestivo alto. El porcentaje de rechazo según género fue de 8,77% (hombres) y 2,68% (mujeres). La diferencia del porcentaje de rechazo por género fue estadísticamente significativa, siendo más frecuente en hombres (p -value 0,009). A través de la realización de una encuesta, se determinaron las causas más frecuentes de no realización del test, pudiendo los pacientes elegir una o más de las preguntas detalladas en la Tabla 3. Dos (11,7%) pacientes se encontraban en terapia antirretroviral, por lo que no fueron incluidos en el estudio.

Respecto a la calificación global del proceso, los pacientes sometidos al test rápido calificaron la experiencia con nota 6,78 promedio (escala de 1 a 7) y el 98,5% de ellos recomendaría el proceso a un familiar o amigo.

DISCUSIÓN

Las infecciones por VIH, VHB y VHC continúan siendo un problema relevante de salud pública en Chile, Latinoamérica y en todo el mundo ^(1,3). La evolución natural de dichas afecciones es prolongada, manteniéndose los afectados asintomáticos y con riesgo potencial de ser fuente de contagio para terceros por años antes del diagnóstico. A su vez, la infección no tratada de los virus de la hepatitis B y C puede provocar complicaciones graves como cirrosis y carcinoma hepatocelular con altas tasas de mortalidad. Se estima que menos del 20% de las personas infectadas en Chile se encuentran formalmente diagnosticadas y en

seguimiento. Por otra parte, en los últimos 5 años se ha experimentado una preocupante elevación en la incidencia de infección por VIH.

El tamizaje y diagnóstico precoz de la infección por VIH, VHB y VHC han sido propuestos por la OMS como estrategia para dejar de ser consideradas como amenazas mayores a la salud pública para el año 2030 ^(4,13,14,16). Actualmente existe una escasa realización de detección de infecciones virales en atención primaria y ambiente hospitalario, dado que no existen protocolos formales de tamizaje. En este contexto, el RDT es sencillo de aplicar y de bajo costo; y podría disminuir las barreras de acceso al diagnóstico, constituyendo una estrategia de tamizaje costo-efectiva, simple y confiable, aplicable a diferentes escenarios clínicos y situaciones.

En este estudio piloto se pretendió evaluar el uso de dos tests rápidos (uno para VHC y otro triple) en un ambiente ambulatorio, además de la aceptación y porcentaje de rechazo de los pacientes respecto a la realización del examen. Se objetivó la reactividad de un paciente para VHC, con posterior confirmación del Instituto de Salud Pública. No se reportaron exámenes reactivos para VIH ni VHB. Considerando los dos pacientes que no fueron testeados por encontrarse en terapia antirretroviral, la prevalencia del grupo estudiado es inferior a la estadística nacional. Lo anterior podría explicarse porque el examen se realizó en centro terciario de salud, al que ingresan pacientes derivados ya estudiados. Sería interesante evaluar el desempeño del mismo test en un centro de salud abierto a la comunidad y comparar con los datos recogidos en este estudio.

La realización del test tuvo en general una favorable acogida de parte de los pacientes, con un 95,5% de aceptación. Asimismo, la mayoría de los pacientes manifestó estar conforme con la experiencia y que la recomendaría a un conocido.

En relación con los pacientes que rechazaron realizarse el examen, destaca una diferencia significativa entre género masculino y femenino, siendo el rechazo significativamente mayor en mujeres. No existen antecedentes de lo anterior en la literatura, por lo que se requieren estudios con mayor tamaño muestral para determinar si esta diferencia se mantiene en otras poblaciones. Los motivos de rechazo más frecuentes fueron el miedo a la toma de muestra, pacientes agobiados con otros diagnósticos y la baja sensación de riesgo de estar infectado. Debe considerarse además, que uno de los motivos de rechazo podría ser el conocimiento

Tabla 3. Motivos de rechazo según encuesta.

Motivo de rechazo	n (%)
"Soy portador de alguna de las infecciones estudiadas"	0 (0)
"Me da miedo saber el resultado".	0 (0)
"No quiero que me tomen una muestra de sangre"	8 (47)
"No me interesa saber"	3 (17,6)
"No me preocupa el tema"	6 (35)
"Creo que no tengo riesgo de estar contagiado"	5 (29)
"Me preocupa la confidencialidad de este estudio"	0 (0)

de portación de alguna de las infecciones, por lo que no es posible asegurar que las prevalencias obtenidas sean un reflejo de la realidad.

Desde el punto de vista logístico, la aplicación sistemática del test parece ser factible y relativamente simple: se requieren 3 gotas de sangre por test y la lectura de los resultados se realiza a los 15 minutos. Sin embargo, es necesario continuar ensayando y depurando el proceso de consentimiento informado, consejería, toma de muestras y comunicación de resultados, además de establecer protocolos que garanticen confiabilidad y confidencialidad. Al respecto, cobra particular relevancia la necesidad de certificar que el paciente se encuentra en condiciones de recibir información confidencial, en contexto de una sedación reciente por un procedimiento endoscópico. Es importante considerar además que pese a que los riesgos de falso positivo y negativo son bajos, dichos resultados deben encontrarse contemplados, así como también debe existir un protocolo adecuado de manejo y seguimiento para el paciente que resulta reactivo a alguno de los virus estudiados.

Este estudio presenta varias limitaciones como el uso de encuestas no validadas para los pacientes y la necesidad de prolongar la aplicación de esta técnica en el tiempo para optimizar el protocolo de tamizaje. Cabe mencionar que los resultados presentados son preliminares, dado que la aplicación de los RDT debió ser suspendida en contexto de la pandemia por COVID-19.

En conclusión, si bien este estudio fue pequeño, la aplicación de RDT es la mejor alternativa disponible para tamizaje y detección precoz de infección por VIH, VHB y VHC; siendo eficiente, económica (1,5 USD/test), confiable, simple y con un alto nivel de aceptación por parte de la población estudiada. La aplicación de estas pruebas en el ambiente ambulatorio de los centros de endoscopia podría representar una oportunidad de detección sistemática de pacientes infectados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJ, *et al.* Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(8):724-35. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00050-4.
2. Cui F, Blach S, Manzenigo Mingiedi C, Gonzalez MA, Sabry Alaama A, Mozalevskis A, *et al.* Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(4):332-42. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00386-7.
3. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Fleminger I, Kirtley S, *et al.* Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990-2015: a systematic review, global survey, and trend analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(2):143-55. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30647-9.
4. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S35-46. doi: 10.1053/jhep.2002.36806.
5. Fuster F, Peirano F, Vargas JI, Zamora FX, López-Lastra M, Núñez R, *et al.* Infectious and non-infectious diseases burden among Haitian immigrants in Chile: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020;10(1):22275. doi: 10.1038/s41598-020-78970-3.
6. González R, Soza A, Hernández V, Pérez RM, Alvarez M, Morales A, *et al.* Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. *Ann Hepatol.* 2005;4(2):127-30.
7. Vargas JI, Arab JP, Monrroy H, Labbé P, Sarmiento V, Fuster F, *et al.* [Direct antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. Experience in 106 patients]. *Rev Med Chil.* 2017;145(10):1235-42. doi: 10.4067/S0034-98872017001001235.
8. World Health Organization. HIV – Number of people (all ages) living with HIV [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [citado el 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-number-of-people--living-with-hiv>
9. AIDSinfo [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2024 [citado el 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://aidsinfo.unaids.org/>
10. Robin L, Mboumba Bouassa RS, Nodjikuambaye ZA, Charmant L, Matta M, Simon S, *et al.* Analytical performances of simultaneous detection of HIV-1, HIV-2 and hepatitis C-specific antibodies and hepatitis B surface antigen (HBsAg) by multiplex immunochromatographic rapid test with serum samples: A cross-sectional study. *J Virol Methods.* 2018;253:1-4. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.12.001.
11. Campbell B, Liu B, Bhuket T, Wong RJ. Pilot Study of Screening Patients for Hepatitis C Virus Infection During Outpatient Endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(5):778-80. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.047.
12. Sears DM, Cohen DC, Ackerman K, Ma JE, Song J. Birth cohort screening for chronic hepatitis during colonoscopy appointments. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):981-9. doi: 10.1038/ajg.2013.50.
13. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Carrat F, Nau J, Pauti MD, *et al.* Simultaneous Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis B-Hepatitis C Point-of-Care Tests Improve Outcomes in Linkage-to-Care: Results of a Randomized Control Trial in Persons Without Healthcare Coverage. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(4):ofv162. doi: 10.1093/ofid/ofv162.
14. Mboumba Bouassa RS, Nodjikuambaye ZA, Sadjoli D, Moussa AM, Adawaye C, Koyalta D, *et al.* Usefulness of Simultaneous Screening for HIV- and Hepatitis C-Specific Antibodies and Hepatitis B Surface Antigen by Capillary-Based Multiplex Immunochromatographic Rapid Test to Strengthen Prevention Strategies and Linkage to Care in Childbearing-Aged Women Living in Resource-Limited Settings. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(5):ofy069. doi: 10.1093/ofid/ofy069.
15. Pottie K, Lotfi T, Kilzar L, Howeiss P, Rizk N, Akl EA, *et al.* The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Screening for HIV in Migrants in the EU/EEA: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(8):1700. doi: 10.3390/ijerph15081700.
16. 90–90–90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2017 [citado el 16 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualización en el tratamiento de *Helicobacter pylori*: revisión del LATAMGCHMSG*

An update of the *Helicobacter pylori* treatment: a Latin American Gastric Cancer, *Helicobacter* and Microbiota Study Group review

William Otero R.^{1,2} , Arnoldo Riquelme^{3,4} , José María Remes-Troche⁵ , Oscar Laudanno⁶ , Alejandro Piscoya⁷ , Hernando Marulanda^{1,2} , Lina Otero^{1,2} , Diego Reyes-Placencia³ 

¹ Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

² Centro de Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá, Colombia.

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

⁴ Centro para la prevención y el control del cáncer (CECAN), Santiago, Chile.

⁵ Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

⁶ Departamento de Gastroenterología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Escuela de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

⁷ Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, Lima, Perú.

* LATAMGCHMSG: Latin American Gastric Cancer, *Helicobacter* and Microbiota Study Group. Miembros del Latin American Registry on the Management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-LATAMReg).

Recibido: 5/9/2024

Aprobado: 10/12/2024

En línea: 30/12/2024

Contribución de los autores

W.O. preparación y revisión crítica del manuscrito. A.R. revisión crítica del manuscrito. J.R. revisión crítica del manuscrito. O. L. revisión crítica del manuscrito. A. P. revisión crítica del manuscrito. H. M. preparación y revisión crítica del manuscrito. L.O. preparación y revisión crítica del manuscrito. D.R. diseño, preparación y revisión crítica del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflictos de intereses.

Financiamiento

Políticas públicas "Strategies for Gastric Cancer Prevention in Chile" UC (AR); FONIS SA19/0188 (AR) «Cost-effectiveness of new population screening strategies for gastric cancer control in Chile»; FONDECYT 1230504 (AR) «Role of the genomic and microbiome profile in gastric carcinogenesis: prospective endoscopic follow-up»; ANID FONDAP 152220002 (AR) «CECAN: Centro para la prevención y el control del cáncer»; y LEGACY "CeLac and European consortium for a personalized medicine approach to Gastric Cancer"; no 825832 of the Horizon 2020 programme of European Union (AR).

Citar como

Otero R W, Riquelme A, Remes-Troche JM, Laudanno O, Piscoya A, Marulanda H, et al. Actualización en el tratamiento de *Helicobacter pylori*: revisión del Latin American Gastric Cancer, *Helicobacter* and Microbiota Study Group. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):359-73. doi: 10.47892/rp.2024.444.1797

Correspondencia:

Diego Reyes-Placencia
Diagonal Paraguay 362, Santiago,
Chile
Teléfono: +56226767000
E-mail: dmreyes@uc.cl

RESUMEN

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el principal agente etiológico del adenocarcinoma gástrico, el cual afecta a más del 60% de la población mundial y con una prevalencia importante en América latina. Debido a sus consecuencias en la población afectada, es importante conocer las herramientas disponibles para establecer el diagnóstico de esta infección. Si bien, las terapias asociadas a claritromicina aún son ampliamente utilizadas, las importantes tasas de resistencia a este antibiótico en la región obligan a establecer como estándar de tratamiento otras terapias de mejor eficacia, como la cuadriterapia con bismuto o la terapia dual con amoxicilina en altas dosis. En el caso de pacientes con infección refractaria, los registros de datos locales son de utilidad para la toma de decisiones.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; Cáncer Gástrico; Terapéutica; Pruebas Diagnósticas de Rutina (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is the primary etiological agent of gastric adenocarcinoma, which affects over 60% of the global population, with a significant prevalence in Latin America. Given its impact on the affected population, it is crucial to understand the diagnostic tools available for detecting this infection. While clarithromycin-based therapies are still widely used, the high rates of resistance to this antibiotic in the region needs the establishment of alternative, more effective treatments as the standard of care, such as bismuth-based quadruple therapy or high-dose dual therapy with amoxicillin. In cases of refractory infection, local data registries are valuable for informed decision-making.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Gastric Cancer; Therapeutics; Diagnostic Tests, Routine (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En los últimos 40 años, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), es considerado como uno de los principales patógenos de la humanidad⁽¹⁾. Es una bacteria gram negativa, que crece en una atmósfera con bajo contenido de oxígeno (microaerófila), difícil de cultivar, sólo infecta el estómago humano, en virtud de su capacidad para vencer sus altas concentraciones de ácido^(2,3). Se estima que su relación con los humanos tiene más de 58 000 años y al parecer proviene del África, desde donde se diseminó al mundo con las migraciones humanas desde ese continente⁽⁴⁾. Fue cultivado por primera vez en 1982 por Barry Marshall y Robin Warren, científicos del Hospital Royal Perth de Australia⁽⁵⁾. Este fue un hallazgo trascendental para la medicina, al demostrarse que era el principal agente causal de la gastritis crónica y de las úlceras pépticas^(2,3,6,7). En las últimas dos décadas igualmente se ha demostrado que es el principal agente etiológico de los adenocarcinomas gástricos explicando más del 90% de los mismos^(7,8). Por su descubrimiento, Marshall y Warren, recibieron el premio Nobel de Medicina en 2005. En 1994 la

Organización Mundial de la Salud (OMS), lo clasificó como un carcinógeno tipo I (definido) y fue ratificado como tal en 2009 (9). Al eliminarlo, se reduce el riesgo de cáncer gástrico (CG) y actualmente en Asia, especialmente Japón y Corea, su erradicación constituye la principal estrategia para prevención primaria del CG (6,7). En todas las personas infectadas produce gastritis crónica (2), que generalmente es asintomática (1-3), la cual desde el 2015, es considerada una enfermedad infecciosa y por tanto se recomienda que siempre debe ser tratada, independientemente de los síntomas, para prevenir su transmisión y complicaciones posteriores (3). La sintomatología aparece cuando produce enfermedades gastroduodenales o hematológicas (1,3,6). Entre las primeras están la úlcera péptica, CG y el linfoma MALT gástrico (3,6). Las patologías hematológicas causalmente relacionadas son trombocitopenia inmune (PTI), anemia por deficiencia de hierro y de vitamina B12 (6). Las consecuencias finales dependen de las características genéticas y epigenéticas del huésped, de su microbiota gástrica, estilo de vida (alto consumo de sal, bajo consumo de frutas y verduras) y características genéticas de *H. pylori* (10-12). En la Figura 1, se muestran las consecuencias de la infección y la proporción las mismas.

Hasta el momento no es posible identificar los individuos que tendrán enfermedades por *H. pylori*, por lo cual, se recomienda que todos los adultos infectados deben recibir terapia de erradicación (3,6,13). En los niños, se recomienda tratarlos cuando existan entidades clínicas producidas por la infección (14). La gastritis antral aislada se asocia con úlceras duodenales y la corporoantral con úlceras gástricas y CG (11, 12,13,15,16). *H. pylori* es responsable del 90% de los adenocarcinomas de tipo intestinal y algunos casos del tipo difuso (11,14,17). El 10% restante de los CG son secundarios a virus Epstein Barr y a otras causas menos frecuentes que incluyen los cánceres hereditarios (18). A

nivel mundial, *H. pylori* produce más cánceres gástricos que las hepatocarcinomas producidas por el virus hepatitis B y virus hepatitis C juntos (19).

Epidemiología

Es la infección bacteriana más frecuente en el ser humano, afectando por lo menos el 50% de la población mundial (20), con mayor prevalencia en África (79,1%), América Latina (LATAM) y el Caribe (63,4%) y Asia (54,7%) y menos frecuente en Suiza (19%) (20). En las últimas dos décadas, se ha documentado disminución de su prevalencia en Europa (48,8% vs 39,8%) y en Norte América (42,7% vs 26,6%) (19). En América Latina, la prevalencia es 57,7% en niños, 48,3% en adolescentes y 69% en adultos (20). Cuando se compara la prevalencia en las diferentes poblaciones, es mayor cuando las condiciones sanitarias son más deficientes y, al contrario, más baja conforme mejora el estándar de vida (21,22). En naciones industrializadas es más frecuente en los adultos mayores, lo cual probablemente refleja su adquisición en las etapas tempranas de la vida y no una exposición continua, ya que los más jóvenes tienen menor prevalencia (23).

Rutas de transmisión

Pese a haber sido descubierto hace más de 4 décadas (1982), aún no se ha podido establecer con exactitud los mecanismos de su transmisión (24,25). Hay evidencia que el contagio es de persona a persona, fundamentalmente en el ambiente intrafamiliar a través de la ruta fecal-oral, especialmente en los primeros 5 años de vida y en la adolescencia (25). Una mínima cantidad de infección es adquirida en la etapa adulta (25). Durante la infección aguda, *H. pylori* puede ser recuperado en las heces y podría infectar el estómago de un individuo susceptible y más probablemente si tiene hipoclorhidria (25). Las pobres condiciones higiénicas y el nivel socioeconómico bajo son



Figura 1. Consecuencias de la infección por *Helicobacter pylori*.

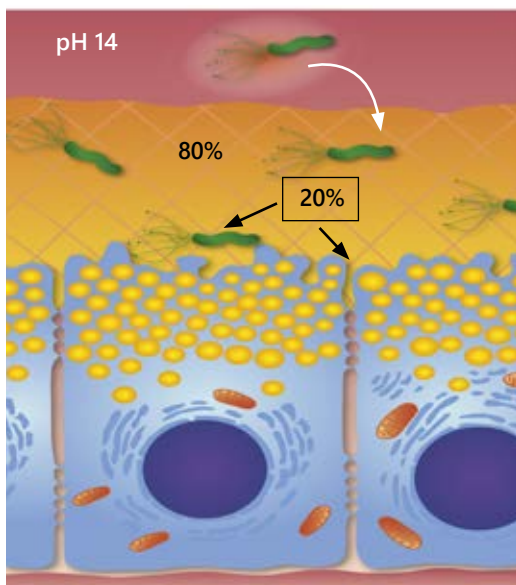


Figura 2. Migración de *H. pylori* hacia el moco gástrico.

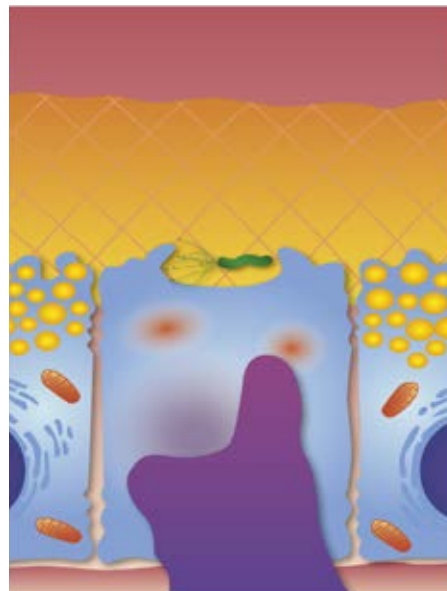


Figura 3. Destrucción progresiva de la mucosa gástrica por *H. pylori*

los los factores más fuertemente asociados con la infección en los menores de edad, así como también su diseminación intrafamiliar ^(24,25). Las madres son muy importantes en la cadena de transmisión a sus hijos pequeños ⁽¹⁾. La transmisión a través de utensilios para comer es muy baja ^(1,25). La cavidad oral y especialmente la placa dental, es un sitio de colonización por *H. pylori*. Sin embargo, su presencia ahí suele ser temporal y no hay evidencia de que pudiera ser albergado de manera permanente ⁽²⁵⁾. Recientemente se ha encontrado que cuando hay caries y la pulpa dental es expuesta, puede permanecer en ella más tiempo ⁽²⁶⁾.

En pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), *H. pylori* puede alcanzar la cavidad oral ^(24,25). Sin embargo, se ha encontrado poca correlación entre presencia de *H. pylori* en el estómago y simultáneamente en la cavidad oral ^(24,25). Aunque la ruta oral-oral teóricamente puede ser la forma más importante de transmisión, probablemente no es la única ^(1,24,25), ya que la ruta gastro-oral también se ha demostrado que transmite esta infección, especialmente en la infancia cuando los infectados presentan vómito ⁽²⁵⁾. Las rutas anal-oral y genital-oral son hipotéticas ^(24,25). Otra forma teórica de transmisión puede ser a través de alimentos contaminados, y especialmente el agua contaminada por las heces, aunque para algunos expertos esta posibilidad es muy remota ya que rara vez es cultivable de esos sitios y la concentración probablemente no tendría la dosis infectante ⁽¹⁾. El agua infectada puede contaminar productos agrícolas y los animales en contacto con agua infectada, al ser consumidos sin las adecuadas medidas de limpieza y desinfección, también podrían transmitir el microorganismo ⁽²⁵⁾. Con la información disponible en la actualidad, se considera que

la principal ruta de transmisión es la fecal-oral junto con la oral-oral, y el factor determinante es el estado socioeconómico en la infancia ^(1,25).

Fisiopatología de la infección

H. pylori ingresa al estómago por vía oral ^(1,24,25). Para poder sobrevivir, debe alcanzar rápidamente la capa de moco, para protegerse del pH ácido del lumen gástrico que oscila entre 1-1.4, así como también de los mecanismos de defensa del huésped ^(25,26). El 80% de los *H.pylori* permanecen en el moco gástrico y el 20% adheridos a sus respectivos receptores epiteliales y uniones intercelulares (Figura 2).

La gastritis producida por *H. pylori* usualmente es asintomática, pero altera la fisiología gástrica y progresivamente produce daño de la mucosa ⁽²⁷⁾. Pese a las altas concentraciones de ácido en el estómago, *H. pylori* lo puede infectar exitosamente, gracias a que posee mecanismos muy especiales que participan sucesiva y simultáneamente para que se establezca en el estómago y progresivamente destruya la mucosa ^(28,29,30) (Figura 3).

Para el proceso de colonización, utiliza tres sistemas básicos muy complejos como son la movilidad, la quimiotaxis y la ureasa ⁽³¹⁻³⁵⁾.

Movilidad. En uno de sus extremos, *H. pylori* tiene 6 flagelos que le permiten moverse rápidamente, atravesar el ambiente ácido del estómago y establecerse en la capa de moco ⁽³²⁾. Cuando *H. pylori* sufre mutaciones en los genes que codifican para las proteínas flagelares Fla B, Fli D o Fla A, pierde la capacidad para moverse y establecerse en la capa de moco ⁽³³⁾.

Quimiotaxis. Este sistema le permite orientarse para identificar el sitio del epitelio donde están sus receptores y lograr la colonización glandular (33,34). Este proceso se logra por la acción de quimiorreceptores, que son proteínas similares a transductores, que identifican las señales químicas como la mucina, urea, cloruro de sodio, aminoácidos específicos y bicarbonato de sodio, entre otros (35-37). La capacidad para percibir los diferentes estímulos quimiotácticos depende de al menos 10 genes (38).

Ureasa. Esta enzima es fundamental para generar un microambiente alcalino que proteja a *H. pylori* de la acidez luminal (39). La expresión y producción de esta enzima depende de la participación de varios genes (39,40). Por acción de la ureasa, *H. pylori* produce grandes cantidades de amonio a partir de la urea, el cual alcaliniza su microentorno, impidiendo que el ácido lo destruya (39). El amonio generado lo utiliza incorporado a los aminoácidos, como parte del metabolismo del nitrógeno por parte de la bacteria (41). En virtud de los mecanismos previamente mencionados, *H. pylori* logra que sus ligandos se adhieran a sus receptores en la membrana de las células de la mucosa por debajo de la capa de moco (40,41). Además de los factores facilitadores de la colonización, *H. pylori* posee diversas proteínas de la membrana externa (OMPs), las cuales permiten mantener la estructura de la membrana externa y adicionalmente resistir el medio ambiente, similar a otras bacterias gram negativas (42). Cada una de esas proteínas tiene funciones específicas que incluyen el transporte de material a su interior y las que tienen función de adhesinas, interactúan con sus receptores en las células gástricas (41,42). Además, algunas OMPs, son proteínas de expulsión (incluyendo antibióticos) y otras proteínas reguladoras de hierro y lipoproteínas (42). En la Tabla 1, se muestran las principales OMPs (42,43).

Las OMPs también permiten evadir el sistema inmune (42,43) y, adicionalmente, cooperan o interactúan con otros factores de virulencia para la inducción de inflamación o tumores (40-43). Con el conocimiento adquirido sobre estas OMPs, se estudian estrategias terapéuticas incluyendo las vacunas (42,43).

Una vez establecido *H. pylori* en la mucosa gástrica, la patogénesis de la destrucción mucosa involucra factores de virulencia de la bacteria y respuestas inmunológicas del huésped, así como también modificación de la secreción de ácido clorhídrico y cambios profundos en la microbiota gástrica y en el resto del tracto digestivo (8,42,43).

Los factores de virulencia están involucrados en las diferentes patologías (42,43). La proteína Cag A (citotoxina producida por el gen cag A o gen asociado a la citotoxina A) y la proteína Vac A (citotoxina vacuolizante) se asocian con el CG y la proteína Dup A está asociada a úlceras duodenales (11). Además de los mecanismos propios de *H. pylori*, el tipo de gastritis también depende de la capacidad de la persona infectada, para producir ácido clorhídrico (11). Los individuos con mayor número de células parietales y por ende productores de mayor cantidad de ácido (hipersecretores), inicialmente tendrán gastritis antral, que se asocia a úlcera duodenal (11). El exceso de ácido de la mucosa oxíntica del cuerpo gástrico impide que sea

colonizada por *H. pylori*, ya que él es inhibido por la acidez extrema (11). En los individuos hiposecretores de ácido, *H. pylori* colonizará tanto el antro como el cuerpo, produciendo gastritis corporo-antral, la cual se asocia a úlcera gástrica y a CG (11,12). A pesar de la intensa reacción inflamatoria inducida por *H. pylori*, así como también la activación del sistema inmune celular y humoral, este microorganismo no puede ser eliminado, ya que está provisto de múltiples y diversos mecanismos y maniobras para evadir el sistema inmune y persistir indefinidamente dentro del estómago (29,30).

Diagnóstico

H. pylori se puede diagnosticar con métodos invasivos (requieren endoscopia y biopsias) y no invasivos (no necesitan endoscopia) (41). La elección de estos depende de las características, los costos, las circunstancias y las necesidades del paciente (41,42). Específicamente, si el paciente necesita una endoscopia digestiva, se deben tomar biopsias, de acuerdo al protocolo de Sidney (dos del cuerpo, dos del antro y una de la incisura) (3,6,8), las cuales se colorean con hematoxilina-eosina (H & E) y si *H. pylori* no es identificado junto con la presencia de polimorfonucleares, se hace tinción de Giemsa o coloraciones de plata (42). Con el protocolo de Sidney, adicionalmente el paciente podrá estratificarse de acuerdo a la severidad de la atrofia con el método de OLGA (*Operative Link Gastritis Assesment*) o de la metaplasia intestinal con el método OLGIM (*Operative Link Intestinal Metaplasia*) (6). En la Tabla 2 se muestran los diferentes métodos actualmente utilizados para el diagnóstico de *H. pylori* junto con su sensibilidad y especificidad reportada (41-44).

Tabla 1. Proteínas de la membrana externa (OMPs) de *H. pylori*.

Proteína	Característica	Función o efecto
OipA	Adhesina, proteína inflamatoria exterior	- Adhesión a células mucosas gástricas - Induce inflamación con aumento de IL-8 - Daño mucoso, - Úlcera duodenal
BabA	Adhesina	- Unión a antígenos Lewus B y H-1, presentes en las células epiteliales del estómago
SabA	Adhesina	- Unión a antígeno LeX . - Aumenta después de la colonización inicial mediada por BabA
AlpA y Alp B		- Inflamación con aumento de IL-8 e IL-6
HopQ	Adhesina, tiene dos subtipos I y II.	- Activa T4SS, sistema de secreción tipo IV, que facilita la inyección de la proteína Cag A, al interior de la célula epitelial. - no se sabe si induce alguna enfermedad específica.
Hom	Adhesina. Comprende de cuatro OMPs: Hom A, Hom B, Hom C y Hom D.	- Induce inflamación con aumento de IL-8 y otros factores inflamatorios. - La Hom B, se asocia con úlceras pépticas en niños y adolescentes, pero no con cáncer gástrico. - La Hom A, está asociada con gastritis y no con úlceras.

Tabla 2. Métodos diagnósticos para *H. pylori*.

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Uso
Prueba rápida de ureasa	80-95	97-99	Requiere biopsia gástrica. Rápido. Puede tener falsos negativos en contexto de uso de IBP, antibióticos, bismuto o hemorragia digestiva. Permite erradicar rápidamente. No se recomienda para evaluar la erradicación
Histología	>95 Uso de IHQ aumentaría sensibilidad	> 95	Biopsias protocolizadas que permiten evaluar la gastritis y presencia de <i>H. pylori</i> . Disminuye con uso de IBP. Múltiples tinciones. Se puede agregar inmunohistoquímica en casos puntuales.
Cultivo	60 (Variable)	98-100	Laborioso, caro y poco disponible en nuestro medio. Permitiría evaluar susceptibilidad antibiótica
PCR	97-100	98	Permite identificar genes específicos de la bacteria y además evaluar susceptibilidad antibiótica. Algunos consideran que podría ser el <i>gold standard</i>
Prueba de aire espirado con urea marcada	96-97	93-96	Muy buena sensibilidad y especificidad. Se deben suspender IBP 2 semanas previo al examen dado que disminuyen la sensibilidad Se usa pre/post tratamiento
Prueba serológica	55,6-100	58,7-96,83	Varía según el kit usado. No detecta solo infección activa. No puede usarse para monitorización de erradicación
Antígeno en deposiciones <i>H. pylori</i>	83	87-94	Existen pruebas que usan inmunoensayos enzimáticos y otros inmunocromatográficos. Fácil de implementar. Se puede usar pre/post tratamiento

IHQ = inmunohistoquímica; IBP = inhibidores de bomba de protones.

Adaptado de: Comparación de los distintos métodos diagnósticos: Javier Chahuán A., Margarita Pizarro R., Luis A. Díaz P., Alejandro Villalón F. y Arnoldo Riquelme P. Métodos de diagnóstico para la detección de la infección por *Helicobacter pylori* Gastroenterol. latinoam 2020; Vol 31, N° 2: 98-106

Tratamiento de *H. pylori*

La erradicación de *H. pylori*, a nivel mundial, solo sería posible con una vacuna, la cual aún no está disponible. Teniendo en cuenta que *H. pylori* siempre produce gastritis crónica y consecuencias potenciales, hay acuerdo universal de ofrecer tratamiento a todos los infectados (3,6,9) y además porque al curarlo hay diversos beneficios, incluyendo la disminución en la incidencia y mortalidad por CG en 40% (45,46). En la Tabla 3 se resume los efectos de la erradicación de *H. pylori* en ciertas condiciones clínicas.

Tabla 3. Impacto de la erradicación de *H. pylori* (3,6,8,12,44,51,54).

Condición clínica	Efecto de erradicación
Úlceras pépticas gastroduodenales por <i>H. pylori</i>	Cicatrizo la úlcera y reduce sus recurrencias
Uso de AINEs o aspirina	Reduce el riesgo de úlceras pépticas y el sangrado de estas.
Uso crónico de IBP, por ejemplo en ERGE	Disminuye el riesgo de que la gastritis antral se convierta en gastritis corporo-antral (pan-gastritis) al avanzar proximalmente hacia el cuerpo gástrico.
Linfoma MALT de bajo grado	Curación de la enfermedad confinada a la mucosa (Lugano 1-2) y que no tenga la mutación API2-MALT1, (78 vs 22%)
Gastritis crónica OLGA/OLGIM 0-II	Cura la gastritis crónica, puede regresar la atrofia del cuerpo gástrico. Detiene la progresión de la inflamación y el daño crónico de la mucosa reduciendo el riesgo de CG. En OLGA/OLGIM III y IV, también disminuye el riesgo de CG, aunque en menor proporción que en los estadios menos severos (0-II)
Dispepsia por <i>H. pylori</i>	Desaparición de la dispepsia en 1 de cada 14 pacientes, en el seguimiento de 6-12 meses. Se desconoce si la mejoría se debe a la desaparición de <i>H. pylori</i> o al efecto de los antibióticos sobre la disbiosis ocasionada por <i>H. pylori</i>
Historia familiar de CG	Reduce riesgo de CG
Anemia ferropénica, anemia megaloblástica, trombocitopenia inmune	Mejoría de las anemias y del recuento de plaquetas
Bypass gástrico en Y de Roux	Teniendo en cuenta que el 90% del estómago, permanece lejos del alcance la endoscopia alta de rutina, consideramos pertinente erradicar <i>H. pylori</i> , para disminuir en el futuro, el riesgo de CG y de úlceras pépticas y sus complicaciones
Cáncer gástrico	La erradicación disminuye la incidencia y mortalidad por CG

OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) es la forma de evaluar la extensión de la atrofia del estómago cuando se toman 5 biopsias (dos del cuerpo, dos del antro y una de la incisura angularis) y OLGIM es la forma de determinar la extensión de la metaplasia intestinal (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment). AINEs = antiinflamatorios no esteroideos. ERGE = enfermedad por reflujo gastroesofágico. IBP = inhibidores de bomba de protones.

La magnitud de la disminución del riesgo de CG depende de la severidad de la atrofia y de la metaplasia al momento de la curación. En 2024, hay suficiente evidencia sobre la disminución del riesgo del CG al curar *H. pylori*. Un trabajo en las islas Matsu de Taiwan (47) demostró que la erradicación masiva *H. pylori*, disminuye la incidencia de CG en 53% y la mortalidad en 23%. Cuando se cura la enfermedad tempranamente, antes de que exista atrofia o metaplasia, el impacto en la prevención del CG es mayor (45,48). Eliminar la infección en estados iniciales (gastritis leve, sin atrofia ni metaplasia), previene el CG en 75% versus 35% cuando

Tabla 4. Pilares del tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Tratamiento	Beneficio
Duración del esquema por 14 días Una excepción es el comprimido único (tetraciclina, metronidazol, bismuto) que podría utilizarse por 10 días.	Permite que los antibióticos puedan llegar a todos los sitios de crecimiento de <i>H. pylori</i> (nichos y santuarios) y tengan suficiente tiempo de exposición. De esa manera se evita que las colonias "durmientes" reaparezcan. Además, la inhibición adecuada de ácido con los IBPs convencionales se logra después de 3-4 días.
Utilizar 4 medicamentos, asociando uso de bismuto a las terapias de erradicación Excepto cuando se utiliza terapia dual con altas dosis de amoxicilina y de IBP o terapia triple con rifabutina.	El uso simultáneo de antibióticos permite el sinergismo entre ellos La amoxicilina es un antibiótico al cual rara vez <i>H. pylori</i> desarrolla resistencia (no tiene beta lactamasa) y su actividad es dependiente de un pH no ácido. También rara vez <i>H. pylori</i> hace resistencia a tetraciclina, furazolidona o bismuto.
Utilizar la máxima inhibición de ácido Dosis altas de IBP definida como 54 a 128 mg equivalentes de omeprazol dos veces al día. Uso de PCABs como alternativa.	A mayor pH gástrico, mayor replicación de <i>H. pylori</i> y mejor actividad de amoxicilina, claritromicina y levofloxacina.
No utilizar macrólidos o quinolonas si el paciente los ha utilizado previamente para otras infecciones o para erradicar <i>H. pylori</i>	Cuando el paciente ha recibido esos antibióticos en dosis insuficientes y no es erradicado, desarrolla resistencia secundaria a los mismos.
Utilizar los esquemas que en cada país o región hayan tenido éxito	Los metaanálisis y guías internacionales no siempre funcionan en todos los países. Es importante tener datos locales para guiar el tratamiento de la infección por <i>H. pylori</i> .

IBP = inhibidores de bomba de protones.

la gastritis está avanzada ^(45,48). Un reciente metaanálisis de Cochrane encontró que la curación de *H. pylori* disminuye la incidencia de CG en 46% (IC 95% 40-72) y la mortalidad en 39% (IC 95% 40-92) ⁽⁴⁶⁾. Un trabajo americano en el Hospital de Veteranos demostró que la erradicación verificada de *H. pylori* disminuyó la incidencia de CG en 76%, comparado con individuos no tratados (HR 0,24) ⁽⁴⁹⁾. En Japón también se han encontrado resultados similares, cuando se erradica *H. pylori* como estrategia para prevención primaria de CG, disminuyendo la incidencia en 66% (OR 0,34, IC 95%: 0,25-0,46) y para CG metacrónico 58% (OR 0,42; IC 95%: 0,35-0,51) ⁽⁵⁰⁾. El Consenso Global de Taipei, recomienda "fuerte a favor", erradicar *H. pylori* para disminuir el riesgo de CG ⁽⁸⁾.

Recomendaciones para el tratamiento de *H. pylori*

Por la alta resistencia de *H. pylori*, debido al uso indiscriminado de los antibióticos ^(6,51,52,53) y adicionalmente a la utilización de esquemas ineficaces, actualmente se han hecho recomendaciones para erradicar *H. pylori* ^(51,54-57), incluyendo además que los esquemas utilizados tengan

Tabla 5. Antibióticos para erradicar *H. pylori*.

Antibiótico	Mecanismo y comentarios
Amoxicilina	Antimicrobiano bactericida, derivado de la penicilina. Interfiere con la síntesis de la pared bacteriana. Tiene excelente liberación en el estómago. La periodicidad recomendada es 3-4 veces al día con lo cual se mantienen los niveles sanguíneos durante 24 horas. Administrada cada 12 horas, produce picos altos post administración, pero ausencia del medicamento durante muchas horas. Actúa mejor en pH no ácido. Resistencia muy rara (0-2%).
Tetraciclina	Se une al RNA ribosomal, subunidad 16S, inhibiendo la síntesis de proteínas. Dosis 500 mg 3-4 veces al día. Al igual que la amoxicilina, <i>H. pylori</i> rara vez es resistente a Tetraciclina. Resistencia informada 0-2%.
Claritromicina	Macrólido bacteriostático. Tiene mejor biodisponibilidad que otros macrólidos en la capa de moco gástrico. Dosis 500 mg dos veces al día. Actúa mejor en un pH no ácido. A nivel mundial se ha reportado resistencia superior al 15%
Metronidazol	Antimicrobiano nitroimidazol, bactericida. Es una prodroga que necesita activarse dentro de la célula blanco mediante la transferencia de 1-2 electrones formando radicales e imidazoles que causan daño letal al DNA y estructuras subcelulares. No es afectado por el pH gástrico. Dosis 500 mg tres o 4 veces al día. A nivel mundial, altas tasas de resistencia. En LATAM, resistencia superior al 70-80%. Con dosis de 1 500 mg o más, se vence la resistencia.
Bismuto	Subsalicilato de bismuto: tabletas de 262 mg tres veces al día. <i>H. pylori</i> no hace resistencia al Bismuto. Puede producir oscurecimiento de las heces y de la mucosa oral, que desaparece al dejar de tomarlo.
Quinolonas	Bactericidas. Levofloxacina (500 mg 1 vez al día), Sitafoxacina (100 mg 2 veces al día), Gatifloxacina, Moxifloxacina (400 mg 1 vez al día). Mundialmente se ha reportado altas tasas de resistencia (20-25%). En 2017, la FDA ⁽⁵⁸⁾ y la agencia Europea de Medicamentos (EMA) ⁽⁵⁹⁾ , realizaron alertas por efectos adversos graves (hipoglucemia severa, lesiones de tendones, músculos y articulaciones, somnolencia y depresión). No se recomiendan en primera línea excepto si no hay otras alternativas.
Furazolidona	Es excelente para las terapias de rescate cuando tres o cuatro esquemas previos han fracasado. Dosis 100 mg tres veces al día. Resistencia menor a 3%.
Rifabutina	Es una rifampicina. Bactericida; dosis 150mg 2 veces al día ⁽⁶⁰⁾ . Rara vez hay resistencia asociada (0,6-1,3%) ⁽⁶⁰⁾ . Tradicionalmente, se ha recomendado como terapia de rescate. Sin embargo, en 2019, la FDA la aprobó como terapia de primera línea ^(61,62) .

eficacia de 95% por protocolo (PP) y de 90% por intención de tratar (ITT) ⁽⁶⁾. Los pilares del tratamiento de *H. pylori* se muestran en la Tabla 4.

Antibióticos

Los antibióticos utilizados contra *H. pylori* se muestran en la Tabla 5.

Impacto de la profunda inhibición de la secreción de ácido

H. pylori tiene máxima replicación con pH entre de 6-7 y no se replica en un pH ácido ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. Por el contrario, en un

Tabla 6. Efectos de variaciones del pH sobre *H. pylori*.

Niveles de pH	Efectos
pH ácido	Disminuye actividad de amoxicilina, claritromicina y levofloxacina ^(70,71) .
Supresión de HCl	Mayor concentración de los antibióticos al disminuir el volumen de distribución de los mismos ^(63,64) .
pH de 3-6	No replicación de <i>H. pylori</i> , surgimiento de formas cocoides resistentes a los antibióticos.
pH de 6-7	Replicación <i>H. pylori</i> , mejor actividad antibiótica.

pH ácido, pasa a formas cocoides que son resistentes a antibióticos ⁽⁶⁵⁾. Los beneficios de elevar el pH gástrico se muestran en la Tabla 6 ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

Las dosis mínimas de inhibidores de bomba de protones (IBP) son 60 mg de omeprazol dos veces al día o equivalentes de otros IBP (lansoprazol 60 mg, esomeprazol o rabeprazol 40 mg, vonoprazan 20 mg) ⁽⁶⁶⁾. En un metaanálisis ⁽⁶⁷⁾ se encontró que, en terapias triples, las dosis altas son más eficaces que las dosis usuales (82% vs 74% p=0,03). En Italia, se ha demostrado que terapias triples con 40 mg de esomeprazol son más eficaces que las mismas terapias con 20 mg ⁽⁶⁸⁾ (81,9% vs 73,9%). Los IBP son metabolizados a nivel hepático por el sistema enzimático CYP2C19 ⁽⁶⁹⁾ y, de acuerdo con la velocidad del metabolismo hay "metabolizadores lentos", "intermedios" "rápidos" y "ultrarápidos" ⁽⁶⁹⁾. En los metabolizadores lentos hay profunda inhibición de ácido, y en los rápidos y ultra rápidos, los IBP son rápidamente metabolizados y por lo tanto poca inhibición de ácido ⁽⁶⁹⁾. Los IBP de primera generación (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol) son metabolizados por este sistema enzimático en contraste con los de segunda generación (rabeprazol, esomeprazol) ^(70,71). Esto explica la ineficacia con IBP de primera generación en muchos pacientes, aunque *H. pylori* fuera sensible a los antibióticos ⁽⁷⁰⁾. Para evitar tales fracasos, se recomienda doblar las dosis de los de primera generación o utilizar los IBP de segunda generación o los bloqueadores competitivos del sitio de unión del potasio de la ATPasa o P-CABs (*Potassium-Competitive Acid Blocker*) que son los medicamentos mas potentes y eficaces para bloquear la secreción de ácido ^(6,72-75). En Latinoamérica se desconoce la prevalencia de los diferentes tipos de metabolizadores de los IBP. Sin embargo, en Colombia más del 80% de la población son metabolizadores rápidos y ultra-rápidos ⁽⁷¹⁾. La actividad antisecretoria de los P-CABs es independientes de sistema CYP2C19, ya que son metabolizados por un sistema enzimático diferente (CYP3A4) ^(72,73). Diversos estudios han demostrado que vonoprazan, un P-CAB, es superior a los IBP de primera generación en la erradicación de *H. pylori* ^(73,74) y al respecto se han realizado estudios en Europa y Estados Unidos ^(72,75). En agosto de 2022, la FDA aprobó vonoprazan como parte del tratamiento de *H. pylori*. Tegoprazan ha sido aprobado en México, Chile y Perú y está pendiente su

aprobación en Colombia, a dosis de 50 mg dos veces al día durante 14 días con combinación con terapia cuádruple o terapia dual. También en algunos países de Latinoamérica se ha aprobado Fexuprazan 40 mg cada 12 horas para esquemas de erradicación de *H. pylori*.

Sales de bismuto

Las sales de bismuto actúan **sinérgicamente** con los otros antibióticos ^(76,77) y actúa de diferentes maneras, incluyendo bloquear el ingreso de protones al citoplasma de *H. pylori*, aumetando su pH interior y con ello su replicación. Además, tiene efecto antibiótico contra *H. pylori* por diferentes mecanismos ⁽⁷⁸⁾. Esto podría ayudar a explicar que la adición de bismuto a las terapias triples convencionales de 14 días con claritromicina o levofloxacina aumenta la eficacia en 30 a 40% ^(76,79,80). En España ⁽⁸⁰⁾, se encontró que, con adicionar bismuto dos veces al día, a la terapia triple con levofloxacina se obtuvo éxito de 91% (IC 95% 87-95%), así como también con terapia triple con claritromicina logrando efectividad del 90% ⁽⁸¹⁾.

Esquemas de erradicación

Los diferentes esquemas se construyen combinando varios medicamentos y se clasifican como terapias duales, triples, cuádruples, secuenciales, concomitantes, híbridas y, dependiendo del momento en que se utilicen, como primera, segunda, y tercera línea y terapias de rescate o salvamento (Tabla 7).

Terapias de primera (iniciales), segunda y tercera línea

El arsenal de antibióticos es limitado para tratar *H. pylori* y el panorama se dificulta por el aumento constante de su resistencia a los mismos. Desde los comienzos del descubrimiento de *H. pylori*, el tratamiento de esta infección ha sido empírico y no basado en pruebas de susceptibilidad, como se hace en las demás infecciones, y eso explica que el éxito sea menor que en las otras ⁽⁵⁵⁾.

Las terapias se clasifican como de primera línea (inicial), de segunda línea y de tercera línea, según el momento de su administración. Terapias de salvamento o de recate

Tabla 7. Esquemas de erradicación ^(1,6,44,80-82).

Terapias disponibles	Comentarios
Cuádruple clásica (14 días)	IBP (esomeprazol 40 mg u otro IBP en dosis equivalentes) 30 minutos antes del desayuno y cena + metronidazol (500 mg cada 8 horas) + Tetraciclina (500 mg cada 6 horas) + Bismuto subsalicilato (550 mg cada 6 horas). Eficacia 90-95%. En Asia se demostró que el bismuto dos veces al día, es tan eficaz como cuatro veces al día. La tetraciclina se puede cambiar por amoxicilina 1 gramo tres veces al día y es igualmente eficaz. Recientemente se ha demostrado que terapias cuádruples administradas dos veces al día, tienen eficacia similar a 4 veces al día (93,9% vs 92,9%) ⁽⁷⁵⁾ .
Cuádruples nuevas (38)	a) IBP cada 8 horas + Amoxicilina 1 gramo cada 8 horas + Tetraciclina 500 mg cada 8 horas + Subsalicilato de Bismuto 262 mg cada 8 horas. b) IBP cada 8 horas + Amoxicilina 1 gramo cada 8 horas + Metronidazol 500 mg cada 8 horas + Subsalicilato de Bismuto 262 mg cada 8 horas. Con ambas se ha encontrado eficacia superior a 90%.
Híbrida	Se administra durante 14 días una terapia dual con amoxicilina más IBP y en la última semana se adicionan dos antibióticos. La híbrida reversa consiste en cambiar los antibióticos adicionales para la primera semana. Los dos antibióticos adicionales no deber ser claritromicina o metronidazol por la alta tasa resistencia a ambos. En Colombia hemos investigado una híbrida que en la última semana adiciona Subsalicilato de Bismuto 2 tabletas dos veces al día y doxiciclina 100 mg dos veces al día ⁽⁷⁶⁾ . Este esquema logró eficacia 86% (como 2da o 3ra tercera línea) y 91% como terapia de primera línea.
Cuádruples con claritromicina o levofloxacina	IBP cada 12 horas + Amoxicilina 1 gramo cada 8 horas + Claritromicina 500 mg cada 12 horas (o levofloxacina 500 mg/1 vez al día) + Subsalicilato de bismuto 2 tabletas con desayuno y comida. A pesar de la resistencia a claritromicina o levofloxacina, la adición de bismuto, incrementa la eficacia 20-30%, alcanzando un éxito satisfactorio.
Terapia triple con rifabutina durante 14 días	Rifabutina 50 mg tres veces al día + amoxicilina 1 gramo tres veces al día + esomeprazol 40 mg tres veces al día por 14 días ⁽⁶²⁾ . La eficacia como tratamiento de primera vez fue 83,8% (IC 95% 78,4% a 88%). Recientemente este esquema fue aprobado en USA (Talicia®), como terapia empírica de primera línea. La presentación comercial son cápsulas con rifabutina 12.5 mg, amoxicilina 250 mg, omeprazol 10 mg. La posología son cuatro cápsulas juntas tres veces al día (cada 8 horas).
Terapia Dual amoxicilina o tetraciclina más IBP	Amoxicilina 1 gramo tres veces al día más IBP tres veces al día (media hora antes de cada comida). En primera línea y como rescate ha tenido eficacia superior a 90%. El interés en esta terapia se debe a que <i>H. pylori</i> rara vez es resistente a amoxicilina y el pH no ácido permite una mejor actividad de este antibiótico. Otra terapia dual recientemente publicada es Vonoprazan 20 mg dos veces al día más tetraciclina 500 mg tres veces al día, si el peso es menor a 70 Kg, o 500 mg cada seis si el peso es de ≥ 70 kg. Fue eficaz en 93,5% de los pacientes. Útil como primera línea o como rescate ⁽⁸³⁾ . En nuestros países no hay vonoprazán y podría reemplazarse por Esomeprazol 40 mg media hora antes de cada comida por 14 días. Esta terapia sería una de las elecciones en pacientes alérgicos a la penicilina.
Concomitantes	Consiste en la utilización de IBP más amoxicilina, claritromicina y metronidazol. Cuando hay alta tasa de resistencia simultánea a claritromicina y a metronidazol (resistencia dual), no es recomendable porque uno estos antibióticos, se estaría suministrando de manera innecesaria ⁽¹²⁾ .

son las terapias utilizadas después de tres tratamientos fallidos. Idealmente el primer tratamiento debería elegirse con base en pruebas de susceptibilidad y de esa manera se tendría más eficacia y se evitaría utilizar terapias empíricas sucesivas ⁽⁸⁴⁾. Si una prueba de susceptibilidad demuestra que *H. pylori* es sensible a claritromicina, el tratamiento sería una terapia triple con IBP (dos veces al día) mas claritromicina 500 mg dos veces al día mas amoxicilina (1 gramo tres veces al día por 14 días). Si fuera resistente a claritromicina y sensible a metronidazol, este reemplazaría a la claritromicina y se daría 500 mg tres veces al día por 14 días y si tuviera resistencia dual a claritromicina y a metronidazol y sensible a levofloxacina, entonces sería terapia triple de 14 días con levofloxacina 500 mg una vez al día mas amoxicilina 1 gramo tres veces al día mas IBP antes de desayuno y de cena (idem previo). Si existe resistencia a todos esos antibióticos, la elección sería una terapia cuádruple clásica con bismuto ⁽⁸⁴⁾.

Pese a las ventajas que tendría tratar *H. pylori* con base en pruebas de susceptibilidad, estas no están ampliamente disponibles, ni las basadas en cultivo como tampoco las pruebas moleculares. Por lo tanto, en el mundo real, los esquemas todavía se siguen eligiendo sin estar basadas en pruebas de susceptibilidad, también llamados empíricos. Diversos estudios han encontrado que esos esquemas tienen eficacia similar a los elegidos con base en pruebas de susceptibilidad (90% con ambas terapias) ⁽⁸⁵⁾. Un estudio reciente encontró que la terapia cuádruple durante 14 días, con amoxicilina 1 gramo tres veces al día más bismuto 220 mg dos veces al día, más metronidazol tres veces al día más IBP dos veces al día tuvo eficacia de 95%, estadísticamente similar a 93% de terapias basadas en cultivo ⁽⁸⁶⁾.

Las guías internacionales recomiendan que cuando hay fracasos de terapias previas, las terapias posteriores deberían guiarse por pruebas de susceptibilidad, aunque

la evidencia de esta recomendación no está disponible. Un reciente metaanálisis, el más grande publicado hasta fecha, no pudo demostrar que las terapias guiadas por pruebas de susceptibilidad, son más eficaces que las elegidas empíricamente⁽⁸⁷⁾. Un reciente metaanálisis que incluyó 34 estudios⁽⁸⁸⁾ encontró que el éxito con las terapias basadas en pruebas de susceptibilidad fue inferior al 90% en el 54% de los estudios, mayor al 90% en el 44% de los estudios y superior al 95% sólo en el 14% de los estudios. Con las terapias empíricas la eficacia fue la siguiente: menor al 90% (85% de los estudios), mayor al 90% (15% de los estudios) y superior al 95% (ningún estudio). Este importante estudio deja muchas enseñanzas. En primer lugar, la susceptibilidad de *H. pylori in vitro* no predice eficacia en todos ellos pacientes y, en segundo lugar, las terapias tanto empíricas como guiadas por susceptibilidad deben ser optimizadas.

Con base en lo anterior, mientras se dispone de pruebas de susceptibilidad, las terapias empíricas deben elegirse teniendo en cuenta los patrones de resistencia local a los diferentes antibióticos así como también al uso de antibióticos previos⁽⁶⁾.

Si se tiene en cuenta que *H. pylori* rara vez hace resistencia a bismuto, amoxicilina, furazolidona, rifabutina y tetraciclina, teóricamente las pruebas de susceptibilidad para estos antibióticos no serían necesarias. En cambio, claritromicina, levofloxacina y metronidazol no deberían utilizarse en terapias de primera línea, a menos que se disponga de pruebas de susceptibilidad⁽⁷²⁾. Las diferentes guías coinciden en que cuando la resistencia a claritromicina es menor a 15% y a metronidazol menor a 40%, estos dos antibióticos, podrían utilizarse en terapias empíricas triples durante 14 días, pero adicionándoles bismuto; en caso contrario, no se recomienda utilizarlas en terapias de primera línea.

En LATAM, la resistencia de *H. pylori* a claritromicina y metronidazol está por encima de esos niveles y no sería recomendable utilizar esos antibióticos en terapias de primera línea de manera empírica⁽⁴⁸⁾. Así mismo, cuando el paciente ha recibido tratamiento previo para cualquier infección, incluyendo *H. pylori*, con claritromicina, levofloxacina o metronidazol, estos no deben ser utilizados en terapias posteriores porque *H. pylori* hace resistencia secundaria a los mismos. En cambio, la utilización previa de tetraciclina, amoxicilina, furazolidona o bismuto no impide volverlos a utilizar, ya que *H. pylori* no hace resistencia secundaria^(16,17,50,51,80).

Para LATAM, los esquemas recomendados de primera línea son las terapias cuádruples^(1,6) o la terapia dual con amoxicilina en altas dosis⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾. La terapia dual con amoxicilina, como primera línea, tiene eficacia similar a las terapias cuádruples, y con menos efectos adversos^(89,91). Esta terapia dual con amoxicilina también es eficaz como terapia de rescate⁽⁸³⁾, al igual que la terapia dual con tetraciclina⁽⁸³⁾. Recientemente se ha encontrado que, en los pacientes obesos, la terapia dual con vonoprazan, como terapia inicial, tiene eficacia inferior en comparación a los pacientes no obesos⁽⁹²⁾. En los primeros, con un área de

superficie corporal (ASC) >1,723, la tasa de erradicación fue 79,6% versus 90,5% en aquellos con ASC < 1,723 ($p=0,045$). El índice de masa corporal tuvo un comportamiento similar⁽⁹²⁾. Se considera que la menor eficacia puede explicarse por una menor concentración de la amoxicilina, ya que el tejido adiposo tiene 30% de agua y esto hace que en la obesidad haya un volumen de distribución aumentado^(92,93).

Estudios realizados en Argentina han mostrado que en los pacientes obesos la terapia cuádruple concomitante de 14 días es significativamente menos eficaz en los pacientes obesos (88% efectividad en pacientes con normopeso vs 69% en obesos, valor $p < 0,01$, OR 3,1)⁽⁹⁴⁾. Cuando las dosis de antibióticos se ajustaban de acuerdo al peso del paciente (peso ajustado) se lograba aumentar las tasas de erradicación en un 86% de los pacientes tratados con peso ajustado vs 66% en dosis fijas (valor $p < 0,05$, RR 1,31)⁽⁹⁵⁾, datos similares cuando solo se ajustó las dosis de amoxicilina a 50 mg/kg de peso⁽⁹⁶⁾. Se recomienda suministrarla en dosis divididas cada seis horas, en vez de dos veces al día⁽⁹⁷⁾. Un estudio chileno demostró que administrada dos veces al día, la concentración inhibitoria mínima (1 µg/mL) se logra durante el 45.8% de 24 horas, en contraste con 83,3% si se da en cada seis horas⁽⁹⁸⁾. Si se formula cada 8 horas debe indicársele al paciente que las horas serían 7 am, 3 pm y 11 pm. Si es cada seis horas, correspondería 6 am, 12 am, 6 pm y 12 pm. Recientemente en Tailandia, se encontró que amoxicilina 4 veces al día tenía mayor tasa de éxito que dos veces al día (OR 3,05, IC 95% 1,10-8,41, $p=0,032$)⁽⁹⁹⁾.

Recientemente se investigó la terapia dual en 108 pacientes (esomeprazol 40 mg antes de cada comida + amoxicilina 1 gr cada 8 horas: 7 am, 3pm y 11pm)⁽¹⁰⁰⁾. Por intención de tratar (ITT) se obtuvo una tasa de erradicación de 86,2% (IC 95% 79,9-94,4) en pacientes sin tratamiento previo y de 85,7% (IC 95% 71,8-99,5)⁽¹⁰⁰⁾. En un estudio de análisis de eficacia de terapias realizado en Chile⁽¹⁰¹⁾, se observó que la triple terapia estándar (IBP, amoxicilina y claritromicina) obtuvo una tasa de erradicación de 81,9% (IC 95%, 74,4-87,63) en comparación a terapia dual con 88,5% (IC 95% 73,13-95,67), concomitante 93,7% (IC 95% 78,07-98,44) y cuadriterapia con bismuto 97,6% (IC 95% 84,81-99,67). Además, se observó que la tasa de efectos adversos de la triple terapia estándar fue mayor (58,5%; IC 95% 50,66-65,92) en comparación a la terapia dual (35,4%; IC 95% 24,6-48,11) y similar a la cuadriterapia con bismuto (63,4%; IC 95% 47,8-76,64).

Terapias de segunda y tercera línea

Después de uno o dos tratamientos fallidos, los tratamientos de segunda y tercera línea respectivamente podrán elegirse entre las diferentes opciones de la Tabla 7, que no hayan sido utilizados previamente. Las terapias de salvamento (rescate) incluyen cuádruples con furazolidona, cuádruples o triples con rifabutina y terapias duales⁽⁶⁾ (Tabla 8).

En la Figura 4, se propone un algoritmo de tratamiento propuesto. Es importante mencionar que en Argentina se encuentra disponible cápsula única de subcitrate de bismuto

Tabla 8. Terapias de rescate o salvamento.

Terapia	Comentario
Cuádruple con furazolidona (FZLD) 14 días	IBP cada 12 horas + FZLD 100 mg cada 8 horas + Amoxicilina 1 gramo cada 8 horas (o Tetraciclina 500 mg cada 6 horas) + subsalicilato de bismuto dos tabletas con el desayuno y con la comida. Eficacia >90%.
Triple y cuádruple con rifabutina 10-14 días	Rifabutina 150 mg + amoxicilina 1 gramo + IBP todos dos veces al día. Después de cuatro tratamientos fallidos 73% eficacia en Italia. Con la adición de bismuto se logra 96% de eficacia en tratamiento de 10 días ⁽¹¹¹⁾ .
Terapia Dual	Amoxicilina 1 gramo tres veces al día más IBP tres veces al día. Eficacia entre 85-91% ⁽⁷⁸⁾ . Tetraciclina 500 mg 3-4 veces al día más IBP tres veces al día.

140 mg, metronidazol 125 mg y tetraciclina 125 mg, la cual puede ser una alternativa (3 cápsulas cada 6 horas) en conjunto con uso de IBP por 10 días en total, lo que ha mostrado tasas de erradicación de *H. pylori* mayor al 90% en algunos estudios de la vida real ⁽¹⁰²⁾. Luego de una segunda falla de tratamiento, en guías internacionales se recomienda, si se posee la disponibilidad, de realizar test para estudio de resistencia antimicrobiana y orientar la elección del esquema en aquellos casos ⁽¹⁰³⁾.

Pacientes alérgicos a penicilina

En pacientes alérgicos a la penicilina, se recomienda terapia cuádruple con bismuto (IBP, metronidazol, tetraciclina, bismuto) ⁽⁶⁾ o terapia dual con tetraciclina asociado a un P-CAB ⁽⁸³⁾. Si la resistencia a claritromicina es baja (<15%), se podría utilizar una triple terapia con este macrólido más metronidazol e IBP por 14 días ⁽¹⁰⁴⁾. En la Figura 5, se propone un algoritmo de tratamiento para pacientes alérgicos a la penicilina.



Figura 4. Algoritmo de tratamiento de la infección por *H. pylori* en pacientes no alérgicos a la penicilina. En el caso del subsalicilato de bismuto, 15 mL son equivalentes a 262 mg y 20 mL a 349,3 mg, completando una dosis diaria total de 1,048 mg. Adaptado de Villalon et al. (106).

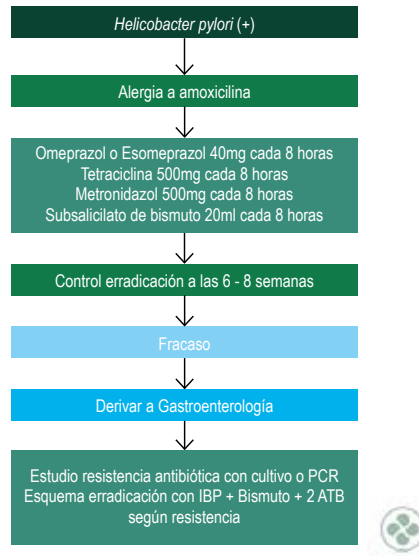


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la infección por *H. pylori* en pacientes alérgicos a la penicilina. En el caso del subsalicilato de bismuto, 20 mL son equivalentes a 349,3 mg, completando una dosis diaria total de 1.048 mg. Adaptado de Villalón et al (106).

Efectos adversos

Un reciente estudio europeo que examinó el perfil de eventos adversos (EA) en más de 22 000 pacientes tratados para *H. pylori* (105) hubo EA en el 23% de los pacientes y la terapia peor tolerada fue la cuádruple con bismuto, con 37% de EA. Los EA más frecuentes fueron alteración del gusto (7%), diarrea (7%), náuseas (6%) y dolor abdominal (3%). Sin embargo, la mayoría de los efectos adversos fueron leves (57%), severos (6%) y serios sólo en el 0,08%. En la mayoría de los casos, los EA ocurrieron mientras el paciente tomaba los medicamentos. El 97% de los pacientes cumplió con los diferentes esquemas y solo 1,3% suspendieron el tratamiento asignado. Junto con la resistencia de *H. pylori* a los antibióticos, los EA contribuyen al fracaso terapéutico (106-108).

Probióticos

Hasta el momento no se ha demostrado que el uso de probióticos aumente significativamente la eficacia de los tratamientos (6). El probiótico más utilizado es *Lactobacillus*, y en terapias triples aumenta la eficacia en hasta un 10% (80% vs 70%) (106) y 78% vs 68% (109). En ninguno de esos estudios se logró la eficacia exigida de 90-95%. En las terapias cuádruples, la eficacia de las terapias con probióticos es similares al placebo (97% vs 95%, p=0,4). Pese a que consistentemente se ha demostrado que los probióticos disminuyen los efectos adversos, hasta el momento no se ha demostrado que ese beneficio pueda mejorar el cumplimiento de la terapia (110,111). Tampoco se sabe cuál es la dosis, qué tipo de probiótico, cómo tampoco la temporalidad con el tratamiento con antibióticos (antes o después). Otro aspecto no estudiado es si con los probióticos existe diferencia cuando *H. pylori* es sensible o resistente a

los antibióticos utilizados. Se necesitan mejores diseños de los estudios sobre probióticos y *H. pylori* (111).

Verificación de la erradicación de *H. pylori*

La erradicación debe verificarse después de al menos cuatro semanas de terminar el tratamiento en todos los casos. Es importante verificar siempre la erradicación, ya que en general los diferentes tratamientos no son 100% eficaces (13) y si la infección persiste, continúa el daño progresivo de la mucosa, con el riesgo de que aparezcan las patologías graves y así mismo posibilidad de propagación de la infección (13).

Los métodos recomendados para verificar la curación son los que identifican infección activa como prueba respiratoria de urea (UBT) o antígenos fecales con anticuerpos monoclonales (1,6,22,23,35,44,50). Para ambos es necesario que el paciente suspenda el IBP dos semanas antes y los antibióticos, cuatro semanas antes de realizarlos (6,23,44,50). En países con alta prevalencia de gastritis atrófica, el UBT puede ser falsamente positivo por la existencia de microorganismos ureasa positivos en el estómago. Aunque actualmente en desuso, los antiácidos y anti H2, no es necesario suspenderlos (13). Como se mencionó previamente, las pruebas serológicas no se utilizan para verificar curación porque no identifican infección activa y pueden permanecer positivas muchos meses e incluso años, después de la erradicación de *H. pylori* (6). La endoscopia digestiva alta es el método recomendado cuando está indicada para el seguimiento de la patología inicial (cáncer gástrico temprano tratado endoscópicamente, linfoma MALT gástrico o úlcera gástrica) (51). En la segunda endoscopia, *H. pylori* debe investigarse por histología y no con test de ureasa rápida. Teniendo en cuenta que la

infección es en parches se recomiendan biopsias del cuerpo y del antro⁽¹¹²⁾. En la histología, inicialmente se investiga con hematoxilina y eosina (HE)⁽¹¹²⁾ y si no se detecta, se recomienda utilizar coloración de Giemsa o coloraciones de plata⁽¹¹²⁾. La inmuno-histoquímica es de mucho valor cuando hay inflamación con presencia de polimorfonucleares y la HE o Giemsa son negativas⁽¹¹²⁾. Al igual que para las pruebas no invasivas, antes de la endoscopia digestiva alta también deben suspenderse los IBP y antibióticos para evitar falsos negativos⁽¹¹²⁾.

Recurrencia de la infección

Globalmente la tasa de recrudescencia o reinfección varía entre 0-12%⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾. En estudio realizado en Latinoamérica⁽¹¹³⁾, se encontró que la tasa de recurrencia en el primer año después de la erradicación fue 11,2 (IC 95% 6,1-16,4) por 100 pacientes año y en los años posteriores fue solamente 6,2 (IC 95% 3,8-8,7). Esta recurrencia temprana probablemente sería recrudescencia⁽¹¹³⁾. Un estudio colombiano encontró que el porcentaje de reinfección fue de 5,8% (5/86) y la tasa anual de reinfección fue de 1,59% (5/313,4 pacientes año x 100)⁽¹¹⁴⁾. El primer caso de reinfección se presentó a los 32 meses y los demás ocurrieron a los 37, 42, 44 y 56 meses de seguimiento. La tasa de reinfección calculada fue 1,8% al año después de 2 años de seguimiento⁽¹¹⁴⁾. En un reciente metaanálisis se encontró que el tratamiento a todo el grupo familiar reduce la tasa de recurrencia probablemente al eliminar la fuente de transmisión dentro del hogar⁽¹¹⁷⁾. En los niños, el tratamiento de todo el grupo familiar tuvo mayor tasa de erradicación que tratar solo al infectado, en cambio no tuvo efecto entre los esposos. Los autores consideran que la discrepancia se debe a que *H. pylori* se adquiere fundamentalmente en la infancia y rara vez en la etapa adulta⁽¹¹⁵⁾.

Adultos mayores

Con frecuencia existe la duda de si los adultos mayores (\geq 65 años) deberían recibir tratamiento. Diversos estudios han demostrado el beneficio de curar la infección en ese grupo etario, con respecto a disminuir el riesgo y mortalidad por CG⁽¹¹⁶⁾. Recientemente en Japón se encontró que los mayores de 80 años, representan el 9% de la población, sin embargo, contribuyeron con el 50% de las muertes por CG en 2020⁽¹¹⁷⁾. Teniendo en cuenta lo anterior, la edad no es impedimento para el tratamiento y los adultos mayores también deben recibir terapia de erradicación y en esto coincidimos con otros expertos⁽¹⁵⁾.

Conclusión

Las consecuencias de la infección por *H. pylori* en Latinoamérica son relevantes, lo que se refleja en las altas tasas de prevalencia⁽²⁰⁾ dentro de la región y también en la persistencia del CG en algunos países⁽¹¹⁸⁾. Por lo anterior, es importante utilizar las herramientas de mejor rendimiento para establecer el diagnóstico de la infección y, por sobre todo, adoptar políticas públicas adecuadas para asegurar el acceso oportuno a una terapia que tenga una tasa de

erradicación acorde a las recomendaciones internacionales en relación a las tasas de resistencia a claritromicina que pueda existir en cada uno de los países que constituyen esta región⁽⁶⁾.

La resistencia antimicrobiana ha establecido dificultades respecto a la elección de los esquemas. Optimizar la conducta en pacientes que fallan a terapias de erradicación previas es un desafío. Por otro lado, se ha demostrado que la conducta clínica en relación a la elección de los tests diagnósticos, esquema de erradicación y confirmación de erradicación es heterogénea. En estos casos, la presencia de datos y registros locales respecto al diagnóstico y manejo de la infección por *H. pylori* facilita la optimización de estas conductas y otorga soluciones a estos problemas, tal como el registro europeo de *H. pylori* lo ha logrado en aquel continente⁽¹¹⁰⁾.

Agradecimientos

A Valentina Riquelme por el diseño de las figuras y tablas adaptadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Katellaris P, Hunt R, Bazzoli F, Cohen H, Fock KM, Gemilyan M, et al. *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization Guideline. *J Clin Gastroenterol*. 2023;57(2):111-126. doi: 10.1097/MCG.0000000000001719.
- Cardos AI, Maghiar A, Zaha DC, Pop O, Fritea L, Miere Groza F, et al. Evolution of Diagnostic Methods for *Helicobacter pylori* Infections: From Traditional Tests to High Technology, Advanced Sensitivity and Discrimination Tools. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):508.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64:1353-67.
- Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2007;445(7130):915-918.
- Warren RJ, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli in gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1:1273-5.
- Malfetheriner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- Bessède E, Mégraud F. Microbiota and gastric cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022; 86:11-7.
- Liou JM, Malfetheriner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*. 2020;69(12):2093-2112.
- IARC *Helicobacter pylori* Working Group 2014. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8) [Internet]. Ginebra: WHO; 2014 [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>
- Engstrand L, Graham DY. Microbiome and Gastric Cancer. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):865-873.
- Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18): 5191-5204.

12. Jaroenlapnopparat A, Bhatia K, Coban S. Inflammation and Gastric Cancer. *Diseases*. 2022;10:35.
13. El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, Gilger M, LoVecchio F, Moss SF, *et al.* Houston Consensus Conference on Testing for *Helicobacter pylori* Infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:992-1002.
14. Aguilera Matos I, Diaz Oliva SE, Escobedo AA, Villa Jiménez OM, Velazco Villaurrutia YDC. *Helicobacter pylori* infection in children. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000679.
15. Gong H, Xu HM, Zhang DK. Front Cell Focusing on *Helicobacter pylori* infection in the elderly. *Infect Microbiol*. 2023;13:1121947.
16. Robinson K, Atherton JC. The Spectrum of *Helicobacter*-Mediated Diseases. *Annu Rev Pathol*. 2021;16:123-144.
17. Assumpção PP, Barra WF, Ishak G, Coelho LGV, Coimbra FJF, Freitas HC, *et al.* The diffuse-type gastric cancer epidemiology enigma. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):223
18. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, *et al.* Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1833-1843.
19. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e180-90.
20. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, *et al.* Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-analysis *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429.
21. Curado MP, Moura de Oliveira M, de Araújo Fagundes M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2019;60:141-8.
22. Cho J, Prashar A, Jones NL, Moss SF. *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):261-282.
23. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, Steininger C. Review: epidemiology of *helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl 1):e12635.
24. Pérez G. Infección por *Helicobacter pylori*: mecanismos de contagio y prevención. *Gastroenterol Latinoam*. 2018;29:(Supl 1):135-205.
25. Duan M, Li Y, Liu J, Zhang W, Dong Y, Han Z, *et al.* Transmission routes and patterns of *helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2023 Feb;28(1):e12945. doi: 10.1111/hel.12945.
26. Iwai K, Watanabe I, Yamamoto T, Kuriyama N, Matsui D, Nomura R, *et al.* Association between *Helicobacter pylori* infection and dental pulp reservoirs in Japanese adults. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):267. doi: 10.1186/s12903-019-0967-2.
27. Dore MP, Graham DY. Modern approach to the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55 Suppl 1:S14-S21.
28. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biom J*. 2016;39:14-23.
29. Wizenty J, Tacke F, Sigal M. Responses of gastric epithelial stem cells and their niche to *Helicobacter pylori* infection. *Ann Transl Med*. 2020;8(8):568.
30. Backert S, Neddermann M, Maubach G, Naumann M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016;21(Suppl. 1):19-25.
31. Chmiela M, Kupcinkas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl. 1):e12638.
32. Gu H. Role of flagella in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol*. 2017;74(7):863-869.
33. Waskito LA, Salama NR, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl. 1):e12516.
34. Roshrosh H, Rohana H, Azrad M, Leshem T, Masaphy S, Peretz A. Impact of *Helicobacter pylori* virulence markers on clinical outcomes in adult populations. *World J Gastroenterol*. 2023;29(1):190-199.
35. Prada CF, Casadiego MA, Freire CC. Evolution of *Helicobacter* spp: variability of virulence factors and their relationship to pathogenicity. *PeerJ*. 2022;10:e13120. doi: 10.7717/peerj.13120.
36. Sharndama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol*. 2022;53(1):33-50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
37. Becker KW, Skaar EP. Metal limitation and toxicity at the interface between host and pathogen. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38(6):1235-1249.
38. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017;22:e12405.
39. Ha NC, Oh ST, Sung JY, Cha KA, Lee MH, Oh BH. Supramolecular assembly and acid resistance of *Helicobacter pylori* urease. *Nat Struct Biol*. 2001;8(6):505-509.
40. Javed S, Skoog EC, Solnick JV. Impact of *Helicobacter pylori* Virulence Factors on the Host Immune Response and Gastric Pathology. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;421:21-52. doi: 10.1007/978-3-030-15138-6_2.
41. Dore MP, Pes GM. What Is New in *Helicobacter pylori* Diagnosis. An Overview. *J Clin Med*. 2021;10(10):2091.
42. Yan H, Hu B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection and Recent Advances. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1305. doi: 10.3390/diagnostics11081305.
43. Dore MP, Graham DY. Modern approach to the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55 Suppl 1: S14-S21.
44. Lee YC, Dore MP, Graham DY. Diagnosis and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Annu Rev Med*. 2022;73:183-195.
45. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, *et al.* Meta-analysis: Can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med*. 2009;151:121-8.
46. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD005583. doi: 10.1002/14651858.CD005583.pub3.
47. Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, Yen AM, Fann JC, Chiu SY, *et al.* Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2021;70(2):243-250.
48. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, *et al.* Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150:1113-24.
49. Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of *Helicobacter pylori* infection: A large cohort study. *Gastroenterology*. 2020;158:527-36.
50. Lin Y, Kawai S, Sasakabe T, Nagata C, Naito M, Tanaka K, *et al.* Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer incidence in the Japanese population: a systematic evidence review. *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51(7):1158-1170. doi: 10.1093/jjco/hyab055.
51. Otero W, Buitrago J, Otero L. *Helicobacter pylori*: ¿Cómo tratarla en América Latina en el 2019? *Revista GEN*. 2019;73(3):90-98.
52. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4). doi: 10.1111/hel.12392.
53. Morcillo JA, Otero W, Gómez M. *Helicobacter pylori*: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación. *Rev Col Gastroenterol*. 2018;33(4):437-47.

54. Rugge M, Sugano K, Scarpignato C, Sacchi D, Oblitas WJ, Naccarato AG. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12571.
55. Graham DY. Transitioning of *Helicobacter pylori* therapy from trial and error to antimicrobial stewardship. *Antibiotics* (Basel). 2020;9(10):671. doi: 10.3390/antibiotics9100671.
56. Graham DY, Megraud F. Classification system for *Helicobacter pylori* therapies: Compared and contrasted to traditional infectious disease therapy. *Helicobacter*. 2021;26(1):e12773.
57. Graham DY, Liou JM. Primer for Development of Guidelines for *Helicobacter pylori* Therapy Using Antibiotic Stewardship. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):973-983.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.026.
58. Food and Drug Administration. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes [Internet]. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2018 [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>
59. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. *European Medicines Agency*; 2018 [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-and-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-and-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-or-restrictions-quinolone-and-fluoroquinolone-antibiotics_en.pdf
60. Gisbert JP. Rifabutin for the Treatment of *Helicobacter Pylori* Infection: A Review. *Pathogens*. 2020;10(1):15.
61. Food and Drug Administration. FDA Approves Talicia (omeprazole magnesium, amoxicillin and rifabutin) for the Treatment of *H. pylori* Infection in Adults. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2019 [citado el 2 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-talicia-omeprazole-magnesium-amoxicillin-rifabutin-h-pylori-infection-adults-5098.html>
62. Graham DY, Canaan Y, Maher J, Wiener G, Hulten KG, Kalfus I. Rifabutin-Based Triple Therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* Eradication: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(12):795-802.
63. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4). doi: 10.1111/hel.12392.
64. Morcillo JA, Otero W, Gómez M. *Helicobacter pylori*: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación. *Rev Col Gastroenterol*. 2018;33(4):437-47.
65. Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF, Principi M, Barone M, Leo AD. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J Gastroenterol*. 2019;25(34):5097-5104.
66. Graham DY, Lu H, Dore MP. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. *Helicobacter*. 2019;24:e12554.
67. Villoria A, García P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara. Meta-analysis: High-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:868-877.
68. De Francesco V, Ridola L, Hassan C, Bellesia A, Alvaro D, Vaira D, *et al.* Two-week Triple Therapy with either Standard or High-dose Esomeprazole for First-line *H. pylori* Eradication. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2016;25:147-150.
69. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39:465-80.
70. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Roubay N, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1417-1423.
71. Arévalo-Galvis A, Otero-Regino WA, Ovalle-Celis GN, Rodríguez-Gómez ER, Trespalacios-Rangel AA. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogotá, Colombia: The first report of allele *17. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245401.
72. Howden CW, Graham DY. Recent Developments Pertaining to *H. pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):1-3
73. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, *et al.* Effectiveness and Safety of Vonoprazan versus Proton Pump Inhibitors for Second-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion*. 2021;102(3):319-325.
74. Miftahussurur M, Pratama Putra B, Yamaoka Y. The Potential Benefits of Vonoprazan as *Helicobacter pylori* Infection Therapy. *Pharmaceuticals* (Basel). 2020;13(10):276.
75. Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. *Gastroenterology*. 2022;163(3):608-619.
76. Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:922-33.
77. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65:870-8.
78. Han Z, Li Y, Kong Q, Liu J, Wang J, Wan M, *et al.* Efficacy of bismuth for antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* strains eradication: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2022;27(6):e12930.
79. Cao Z, Chen Q, Zhang W, Liang X, Liao J, Liu W, *et al.* Fourteen-day optimized levofloxacin-based therapy versus classical quadruple therapy for *Helicobacter pylori* treatment failures: a randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:1185-90.
80. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, *et al.* *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:768-75.
81. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Fernandez MC, Voynovan I, *et al.* Combination of Bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):89-98
82. Cho J, Prashar A, Jones NL, Moss SF. *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin N Am*. 2021;50:261-282.
83. Gao W, Xu Y, Liu J, Wang X, Dong X, Teng G, *et al.* A real-world exploratory study on the feasibility of vonoprazan and tetracycline dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in special populations with penicillin allergy or failed in previous amoxicillin-containing therapies. *Helicobacter*. 2023;28(2):e12947. doi: 10.1111/hel.12947.
84. Graham DY, Moss SF. Antimicrobial Susceptibility Testing for *Helicobacter pylori* Is Now Widely Available: When, How, Why. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):524-528.
85. Chen Q, Long X, Ji Y, Liang X, Li D, Gao H, Xu B, *et al.* Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(11):1385-1394.

86. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Chen Q, *et al.* Susceptibility-guided therapy for *Helicobacter pylori* infection treatment failures. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819874922. doi: 10.1177/1756284819874922.
87. Nyssen OP, Espada M, Gisbert JP. Empirical vs. Susceptibility-Guided Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Microbiol.* 2022;13:913436. doi: 10.3389/fmicb.2022.913436.
88. Rokkas T, Ekmektzoglou K, Graham DY. Current role of tailored therapy in treating *Helicobacter pylori* infections. A systematic review, meta-analysis and critical analysis. *Helicobacter.* 2023;28(1):e12936.
89. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Graham DY, *et al.* High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: A randomized trial. *Helicobacter.* 2019;24(4):e12596.
90. O'Connor A, Liou JM, Gisbert JP, O'Morain C. Review: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2019. *Helicobacter.* 2019;24 Suppl 1:e12640.
91. Gao CP, Zhang D, Zhang T, Wang JX, Han SX, Graham DY, *et al.* PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: An update based on a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2020;25(4): e12692.
92. Eto H, Suzuki S, Kusano C, Ikehara H, Ichijima R, Ito H, *et al.* Impact of body size on first-line *Helicobacter pylori* eradication success using vonoprazan and amoxicillin dual therapy. *Helicobacter.* 2021;26(2):e12788.
93. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet.* 2010;375:248-251.
94. Laudanno O, Ahumarán G, Thomé M, Gollo P, Khoury M. Erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes obesos pre-cirugía bariátrica. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2020;50(1):40-4.
95. Laudanno O, Gollo P, Ahumarán G, Khoury M, Thomé M, González P. Tratamiento individualizado de erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes obesos precirugía bariátrica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(5):345-7.
96. Laudanno O, Riquelme A, Ahumaran G, Thome M. 268 Efficacy and safety of a tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on high-dose amoxicillin in obese patients. a post-hoc analysis of two multicenter prospective cohort studies. *Gastroenterology.* 2023;164(6):S-47.
97. Moss SF, Shah SC, Tan MC, El-Serag HB. Evolving Concepts in *Helicobacter pylori* Management. *Gastroenterology.* 2024;166(2):267-283
98. Arancibia A, Guttmann J, González G, González C. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980;17:199-202,
99. Aumpan N, Issariyakulkarn N, Mahachai V, Graham D, Yamaoka Y, Vilaichone R. Management of *Helicobacter pylori* treatment failures: A large population-based study (HP treatment failures trial). *PLoS One.* 2023;18(11):e0294403.
100. Buitrago Laguado J, Ruiz Linares C, Otero Regino W. Eficacia de la terapia dual, para erradicar *Helicobacter pylori* en una población colombiana. *Acta Med Col.* 2021;46(4):1-7 doi: 10.36104/amc.2021.2091.
101. Reyes D, Ortiz J, Fuentes-López E, Budnik S, Gándara V, Gallardo A, *et al.* Quadruple therapies are superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* first-line eradication in Chile. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(7):515-23.
102. Tursi A, Franceschi M, Allegretta L, Savarino E, De Bastiani R, Elisei W, *et al.* Effectiveness and safety of Pylera® in patients infected by *Helicobacter pylori*: a multicenter, retrospective, real life study. *Dig Dis.* 2018;36(4):264-8.
103. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: expert review. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1831-41.
104. Viialalón A, Reyes D, Ortiz J, Gándara V, Díaz LA, Chahuán J, *et al.* Tratamiento y manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Latinoam.* 2020;31(3):136-146.
105. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, Castro-Fernandez M, Kupcinskas J, Jonaitis L, *et al.* Adverse Event Profile During the Treatment of *Helicobacter pylori*: A Real-World Experience of 22,000 Patients from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol.* 2021;116(6):1220-1229. doi: 10.14309/ajg.000000000001246.
106. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, *et al.* Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology.* 1992;102:493-6.
107. Kotilea K, Mekhael J, Salame A, Mahler T, Miendje-Deyi VY, Cadranel S, *et al.* Eradication rate of *Helicobacter pylori* infection is directly influenced by adherence to therapy in children. *Helicobacter.* 2017;22:e12383.
108. Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, Kupcinskas L, Bordin D, Pérez-Aisa Á, *et al.* Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: Lessons from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol.* 2022;56(2):e98-e108. doi: 10.1097/MCG.0000000000001482.
109. McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Calleja JL, Pérez-Aisa Á, Modolell I, *et al.* Probiotic supplementation with *Lactobacillus plantarum* and *Pediococcus acidilactici* for *Helicobacter pylori* therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter.* 2018;23(5):e12529.
110. Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, Gravina AG, Panarese A, Grande G, *et al.* The "three-in-one" Formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: efficacy and safety in daily clinical practice. *Helicobacter.* 2018;23(4):e12502.
111. Graham DY. Editorial--Avoiding Unethical *Helicobacter pylori* Clinical Trials: Susceptibility-Based Studies and Probiotics as Adjuvants. *Helicobacter.* 2015;20(5):321-325.
112. Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo MT, Torres Amaya M, Pardo R, *et al.* Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Rev Col Gastroenterol.* 2015;30(Suppl. 1):17-33.
113. Corral JE, Mera R, Dye CW, Morgan DR. *Helicobacter pylori* recurrence after eradication in Latin America: Implications for gastric cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2017;9(4):184-193.
114. Otero W, Trespalacios AA, Mercado M. Tasa de reinfección por *Helicobacter pylori* en una cohorte de pacientes colombianos tratados exitosamente con seguimiento superior a 2 años. *Rev Col Gastroenterol.* 2015;30:53-59.
115. Zhao JB, Yuan L, Yu XC, Shao QQ, Ma J, Yu M, *et al.* Whole family-based *Helicobacter pylori* eradication is a superior strategy to single-infected patient treatment approach: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2021;26(3):e12793. doi: 10.1111/hel.12793.
116. Leung WK, Wong IOL, Cheung KS, Yeung KF, Chan EW, Wong AYS, *et al.* Effects of *Helicobacter pylori* Treatment on Incidence of Gastric Cancer in Older Individuals. *Gastroenterology.* 2018;155(1):67-75
117. Matsushima R, Matsushima S, Kobayashi M, Fujimori K, Sakamoto N, Asaka M. An increasing trend of gastric cancer deaths and inadequate preventive measures in elderly adults. *Helicobacter.* 2023;28(4):e12988
118. Ferreccio C, Rollán A, Harris PR, Serrano C, Gederlini A, Margozzini P, *et al.* Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:662-667.

Helicobacter pylori and its role in the pathogenesis of follicular gastritis: an overview

Helicobacter pylori y su rol en la patogénesis de la gastritis folicular: una visión general

Yeison Carlosama-Rosero¹⁻³ , Gonzalo Latorre⁴ , Arnoldo Riquelme^{4,5} , José Darío Portillo-Miño^{6,7} 

¹ Interdisciplinary Research Group on Health-Disease (GIISE), Universidad Cooperativa de Colombia. Campus Pasto. Nariño. Colombia.

² Department of Pathology, Universidad Cooperativa de Colombia, Campus Pasto. Nariño. Colombia.

³ Health Sciences Doctoral Program, Universidad Autónoma de Manizales, Manizales. Colombia.

⁴ Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago. Chile.

⁵ Centro para la Prevención y Control del Cáncer (CECAN), Santiago. Chile.

⁶ Infectious Diseases and Cancer Research Group, Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Hospital San Pedro, Pasto, Nariño, Colombia.

⁷ Colombian Research Group on *Helicobacter pylori*, Bogotá D.C., Colombia.

Received: 20/8/2024

Accepted: 11/11/2024

Online: 30/12/2024

Author contribution

The authors contributed equally in this manuscript.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

FONIS SA19/0188, European Union's Horizon 2020 research and innovation program grant agreement No 825832, FONDAP 152220002, FONDECYT 1231773 (AR), FONDECYT 1230504 (AR, and GL).

Cite as

Carlosama-Rosero Y, Latorre G, Riquelme A, Portillo-Miño JD. *Helicobacter pylori* and its role in the pathogenesis of follicular gastritis: an overview. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):374-87. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1791

Correspondence:

José Darío Portillo Miño,
Street 16 Av. 43, Neighborhood San Pedro, San Juan de Pasto.
520003. Nariño. Colombia
Telephone: PBX (602) 7 336000 Ext 4250
E-mail: cic.investigaciones@hospital-sanpedro.org

ABSTRACT

The role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of peptic ulcers and gastric adenocarcinoma is widely known; however, it is not entirely understood how bacterial infection is closely related to the genesis of follicular gastritis and some types of gastric lymphoma. Diagnosing and pathogenic mechanisms follicular gastritis remain challenging. Therefore, this article aims to examine the role of *H. pylori* in the development of follicular gastritis. In addition, it emphasizes the clinical and histopathological fundamentals. A broader overview of follicular gastritis is presented, and implementing preventive strategies, such as *H. pylori* eradication remains the standard treatment.

Keywords: *Helicobacter pylori*; *Pseudolymphoma*; *Lymphoid Hyperplasia*, *Follicles* (source: MeSH NLM).

RESUMEN

El papel de *Helicobacter pylori* en la patogénesis de las úlceras pépticas y el adenocarcinoma gástrico es ampliamente conocido; sin embargo, no se entiende por completo cómo la infección bacteriana está estrechamente relacionada con la génesis de la gastritis folicular y algunos tipos de linfoma gástrico. El diagnóstico y los mecanismos patogénicos de la gastritis folicular siguen siendo un desafío. Por lo tanto, este artículo tiene como objetivo examinar el papel de *H. pylori* en el desarrollo de la gastritis folicular. Además, enfatiza los fundamentos clínicos e histopatológicos. Se presenta una visión general más amplia de la gastritis folicular y la implementación de estrategias preventivas, como la erradicación de *H. pylori*, que sigue siendo el tratamiento estándar.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; *Pseudolinfoma*; *Hiperplasia Linfoide*, *Foliculos* (fuente: DeCS Bireme).

INTRODUCTION

Follicular gastritis (FG) consists of a particular chronic persistent inflammatory process, which is preceded by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection^(1,2). These bacteria are estimated to have infected more than 50% of the global population⁽³⁻⁶⁾. Likewise, it has been proposed that the acquisition and colonization of *H. pylori* begin in childhood and are established as a chronic infection. This triggers perpetual and progressive gastric inflammation, leading to clinical complications in about 1-10% of patients^(7,8). In this sense, *H. pylori* has been associated with diseases such as peptic ulcer, atrophic gastritis, intestinal gastritis, gastric cancer, and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT)^(1,8). In addition, the International Agency for Research on Cancer⁽⁹⁾ of the World Health Organization (WHO) has classified it as a type I carcinogen⁽¹⁰⁾. It is also worth mentioning that *H. pylori* infection has been included as an infectious disease in the update of the International Classification of Diseases (ICD-11)⁽¹¹⁾. Therefore, all infected patients must receive adequate treatment, generating a paradigm shift since treatment is no longer only reserved for patients with clinical manifestations of infection⁽¹²⁾.

Although some studies associate *H. pylori* infection with FG⁽¹³⁻¹⁹⁾, a high prevalence of gastric MALT lymphoma has also been observed in patients without

H. pylori infection⁽²⁰⁾; Therefore, its role in the FG progression to MALT lymphoma has not yet been completely clarified. Given this scenario, an enormous interest and research on *H. pylori* infection has been aroused, primarily motivated by the need to reexamine this problem and elucidate the pathogenic mechanisms involved, the multiple conditions associated with the bacteria, virulence factors, and the heterogeneity of the disease. Therefore, it is pertinent to carry out this Article Review that aims to expose the critical role that *H. pylori* play in the development of FG, the histopathological findings, etiopathogenesis, and diagnostic methods to provide a comprehensive overview of FG. Therefore, we suggest implementing strategies such as monitoring, and *H. pylori* eradication for the treatment of FG.

Definition

FG is a particular type of chronic gastritis characterized by the presence of a mononuclear inflammatory infiltrate and the formation of lymphoid follicles with a germinal center^(21,22). Although several studies have made a closer approximation of the macroscopic findings of FG, the microscopic definition is not well-established⁽²³⁾. This limitation has led to the lack of an acceptable definition of histopathological findings. Therefore, the use of confusing definitions and the absence of standardization between studies has made it difficult to establish the cause-effect relationship and delay the diagnosis⁽²³⁾. At least, for most relevant studies, FG is characterized by follicular lymphoid hyperplasia of lymphoid nodules with intraepithelial lymphocytosis⁽²³⁾. In Eastern countries, the definition is more rigorous, which includes the identification of at least two secondary lymphoid follicles in an area of 1 cm of gastric mucosa in the lesser curvature of the antrum⁽¹⁴⁾. This definition is compatible with the premise that the antral mucosa is the most common location where lymphoid follicles are found. It is necessary to specify that the presence of the germinal center differentiates FG from lymphoid aggregates. In addition, there are multiple descriptions in the literature of the disease, such as follicular lymphoid hyperplasia, pseudolymphoma, nodular gastritis, nodular antritis, and lymphofollicular gastritis.

Epidemiology

The prevalence of *H. pylori* infection varies worldwide; it ranges between 19% and 88%, mainly influenced by socioeconomic conditions, geographical location, age, and hygiene conditions^(3,24,25). Regarding the prevalence of FG, there is dissimilar data across different countries. Miyamoto *et al.*⁽¹⁵⁾, reported in Japan, a prevalence of 0.2%. Data provided by Greek and French researchers show a prevalence of 13% and 14%, respectively⁽²⁶⁾. Unlike Korea, a study reveals a prevalence of 51%⁽²⁷⁾. In similar studies, prevalences have been shown to range between 27% and 80%⁽²⁸⁻³¹⁾. While other authors have estimated a prevalence of 0.7%-2.9%^(15,32-34).

In Colombia, a study carried out by Martínez-Henao *et al.* determined a prevalence of 8.4%⁽³⁵⁾. In the recent study by Melo-Peñalosa *et al.*⁽³⁶⁾, a FG prevalence rate of

34% was reported in patients with *H. pylori* infection and 10% without *H. pylori* infection. These heterogeneous data are likely explained by the histopathological definition, the number of gastric biopsies taken in the studies, and the site from which the was collected⁽³¹⁾. Therefore, an underdiagnosis of FG has been related to an insufficient number or inappropriate site of gastric samples, given that lymphoid follicles are greater by up to 44% when samples are taken from the antral mucosa compared to the findings from the body mucosa^(29,37). Additionally, the definition of FG in some studies does not discriminate between lymphoid aggregates and lymphoid follicles with a germinal center, the latter being the histopathological condition that defines the diagnosis of FG⁽²¹⁻²³⁾.

Risk factors

In the risk factors for FG, a higher frequency has been determined in pediatric patients with persistent symptoms of dyspepsia, while in females; apparently, there is a particular risk for the development of this condition^(17,18,22,37-42). The higher incidence of functional dyspepsia in females suggests a hormonal influence on the development of the condition despite the prevalent *H. pylori* infection in both genders. However, this pattern has not been consistently observed in Colombia⁽³⁵⁾. Additionally, age and sex are not the sole predisposing factors for the development of FG. This condition has been observed more frequently in patients with other states related to *H. pylori* infection, such as gastric ulcers. Furthermore, it has been suggested that the host's immune factors may contribute to the development of FG. A study conducted by Mansilla *et al.*⁽⁴³⁾, demonstrated when matching patients with FG by age and sex, no differences were observed in the OLGA staging. However, patients with FG had a higher bacterial load in the gastric mucosa. The role of *H. pylori* infection and the development of FG is well-established^(1,16,18,44). It has been proposed that chronic inflammation related to chronic superficial gastritis associated with *H. pylori* infection leads to FG^(44,45).

Another part discusses the foundation histopathological observation that supports the central role of *H. pylori* infection in the pathogenesis of MALT lymphoma. In this sense, it has been postulated that it is the induction of gastric lymphoid follicles, representing the first stage in cancer progression in expanding lymphoid hyperplasia^(44,46). Additionally, in a systematic review conducted by Asenjo *et al.*⁽⁴⁷⁾, they reported an overall prevalence of *H. pylori* infection among patients with gastric MALT lymphoma of 75% and a contrast of 60% among patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Although the prevalence of *H. pylori* infection among MALT lymphoma patients depends mainly on the diagnostic methods used, histological grade, and tumor invasion⁽⁴⁷⁾. These studies suggest that *H. pylori* infection is essential in the pathogenesis of early lymphoma. Furthermore, before the progression to MALT lymphoma, B cell clonality can be identified in chronic gastritis before the development of overt lymphoma⁽³⁹⁾. However, not current evidence that supporting FG and MALT lymphoma.

Etiopathogenesis

H. pylori infection is the most common chronic infection worldwide and the leading cause of gastroduodenal disease, including chronic gastritis, peptic ulcer, gastric carcinoma, and MALT lymphoma^(2,7,8,48-51). Furthermore, a possible association between chronic autoimmune atrophic gastritis and FG has been proposed. This is due to the infiltration and destruction of the gastric mucosa by cross-reactive cytotoxic-specific T cells targeting epitopes of *H. pylori* bacteria⁽⁴⁹⁾. Although the bacteria can colonize all stomach regions, the highest bacterial density has been seen in the antrum and cardia⁽⁵²⁾, probably because in these anatomical locations, the production of hydrochloric acid is decreased⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Understanding bacterial density is essential as it has been associated with the severity of chronic stomach inflammation^(55,56). However, in the study conducted by Mansilla *et al.*⁽⁴³⁾ demonstrated increased bacterial load without a concomitant rise in mucosal inflammatory cytokine responses in *H. pylori* infection with FG. These findings suggest that the immune response is variable or an additional mechanism of *H. pylori*'s active immune evasion response. Thus, further research is necessary in this context. Aside is considered to be part of the immune response to *H. pylori* infection, which is mediated by the virulence factor cytotoxin-associated gene A (CagA)⁽⁴⁵⁾. Thus, CagA is linked to significant mucosal inflammation, severe atrophic gastritis, and the development of GC^(50,57,58) (see Figure 1). It has been proposed that CagA is essential in epithelial tumorigenesis since it is phosphorylated by intracellular proteins, particularly by the protein tyrosine phosphatase-2 (SHP2) that contains the Src-2 and Abl homologous domain, and induces phenotypic plasticity and oncogenesis through the phosphorylation of SHP2, MDM2, p53, NF- κ B, ERK and the constitutive activation of the canonical phosphatidylinositol 3 kinase/AKT/mTOR pathway, considered essential in cell apoptosis and proliferation^(50,59,60). Likewise, CagA is a highly immunogenic protein that stimulates the production of interleukin-8 (IL-8) and leads to the infiltration of neutrophils in the inflammatory area, the production of free radicals, and DNA damage^(59,61,62), increasing the risk of gastric lymphomagenesis⁽⁶³⁾. Indeed, *in vitro* experiments have shown that the immune response in extranodal marginal zone B cell lymphoma is mainly produced by T cell-mediated immunity⁽⁶⁴⁾. Studies have shown that CagA antigen can translocate to B cell after destruction of the gastric mucosa during chronic gastritis^(65,66). In B cells, this antigen prevents apoptosis through extracellular signal-regulated kinase, leading to the proliferation and immortalization of B cells⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. CagA antigen can induce proinflammatory responses, such as neutrophil infiltration, reactive oxygen species (ROS) production, and polyclonal B cell activation in the gastric lumen, causing gastric damage and genetic instability^(59,68,69).

On the other hand, the bacteria's spiral shape allows it to be mobilized through the viscous gastric mucus using flagella and to avoid peristaltic sweep by attaching to the mucin through a hook-shaped protein, adhesins (BabA, SabA, OipA), and Sialyl-Lewis X antigens⁽⁷⁰⁾. The

bacteria to evade the acidic microenvironment, through the enzyme urease, establish an environment formed by a cloud of ammonium plus carbon dioxide, increasing the pH^(2,50,70,71), which temporarily improves the hostile acidophilic microenvironment^(52,72). Monochloramine is an intermediate metabolite result of the combination of ammonium release of the bacterium with chloro ion of the polymorphonuclear (PMN) cells, whose harmful effects include mitochondrial damage, increased gastrin secretion, inhibition of epidermal growth factor, stasis, and alterations in microcirculation⁽⁷³⁻⁷⁷⁾. The cytotoxic effect of monochloramine produces the release of cytokines, which are responsible for differentiating Th0 lymphocytes into Th1 and Th2 lymphocytes. Th1 lymphocytes produce IL-2 and gamma interferon (IFN- γ), promoting cellular immunity, while Th2 lymphocytes produce IL-4 and IL-5, which are involved in the activation of B cells, which allows differentiation into plasma cells and production of immunoglobulins; especially, IgG and IgM antibody⁽⁷⁸⁾. It has been shown that MALT lymphomas are infiltrated by Th2-polarized T lymphocytes, which favor tumor proliferation and are intensified by intratumoral CD4+ T cells⁽⁷⁹⁾. Many of these CD4+ T cells are suppressors of CD25+ lymphocytes, FOXP3+ T cells, and regulatory T cells (Treg) recruited by tumor B cells. A high level of FOXP3+ expression in cells confers a better response to therapy for *H. pylori* eradication^(52,79-81). It has been shown that the immune response of patients is variable, and intricate Th1 and Th2 polarization profiles are found, which explains the heterogeneous histopathological findings in patients with *H. pylori* infection^(52,82). The result of these processes benefits the recruitment of multiple cell types, such as inflammatory cells, T cells, B cells, and plasmacytes, the formation of germinal centers, and the production of antibodies and numerous expression factors and cytokines. This evokes the extraordinary orchestration of the immune system in processes that include tumor growth, survival, progression, invasion, and metastasis^(52,79-82) (see Figure 2).

Unlike Lipopolysaccharide (LPS) from other species, LPS of *H. pylori* is recognized by Toll-like receptors (TLR) such as TLR-2 instead of TLR-4⁽⁷¹⁾. Normal lymphocyte function depends on regulating the transcriptional activity of nuclear factor kappa β (NF- κ B). The bacteria interacts with epithelial cells through TLR, which activates the NF- κ B pathway, altering the regulation of signaling pathways and contributing to lymphomagenesis^(83,84), inducing release of interleukin-8 (IL-8) and stimulating the expression of intercellular adhesion molecules ICAM-1⁽⁸⁵⁾. The NF- κ B pathway is a primary transcription factor usually sequestered in the cytoplasm. It is a point of convergence of several signaling pathways activated at cell surface receptors, including the BCR, which leads to transformations in the expression of genes that modify the immune response, cell survival, proliferation, and apoptosis^(84,86). On the other hand, gastric epithelial cells express high levels of HLA-DR during chronic *H. pylori* infection, with the recruitment of T cells that express CD40 ligand (CD40L) molecules. B cells are stimulated by the CD40L-CD40 interaction associated

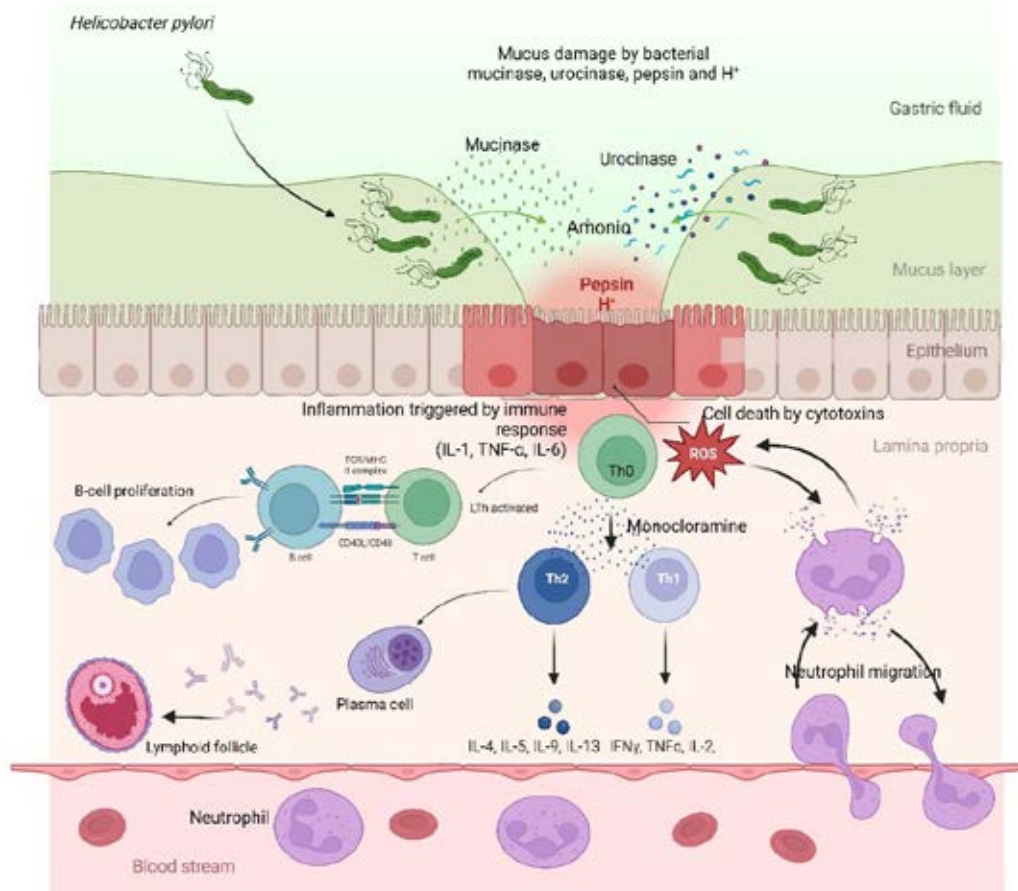


Figure 2. The mechanisms of chronic inflammatory response by which *H. pylori* induces FG. It is observed how the bacteria, through mucinase, urokinase, pepsin, and H⁺, generate a decrease in the protective layer of mucus and how urokinase forms an ammonium cloud to improve the hostile environment of the bacteria. This, in turn, produces injury and cell death of the gastric epithelium, triggering chronic inflammation and a perpetual immune response with the migration of neutrophils that release proinflammatory cytokines (IL-1, TNF-α, IL-6) that activate LT. In turn, they express CD40L and TCR on their surface to interact with MHC and CD40 receptors, causing sustained and uncontrolled proliferation of BL. On the other hand, Th0, through monochloramine, is polarized into Th1, which releases molecules (IL-2, IFN-γ, TNF-α) and Th2 (IL-4, IL-5). Polarization to a Th2-type immune response allows the activation of LB and differentiates into plasma cells that produce immunoglobulins, leading to the formation of essential lymphoid follicles in FG. Source: The authors.

with the action of various cytokines and chemokines ^(87,88). Furthermore, elevated expression of the APRIL ligand, a cytokine that is essential for sustained B cell proliferation, has been observed ⁽⁸⁹⁾, which is produced by macrophages through the induction of *H. pylori* and *H. pylori*-specific T cells ⁽⁹⁰⁾. Likewise, APRIL is produced by eosinophils, B cells located near lymphoid infiltrates, and tumor cells, which suggests the protumorigenic potential of APRIL ⁽⁹¹⁾.

On the other hand, *Gastrokinase gene (GKN1)*, which is a tumor suppressor gene that inhibits inflammation ⁽⁹²⁾, it has been proven that its transcript and protein are decreased in the mucosa of patients with FG with *H. pylori* infection ^(93,94). As mentioned above, the hormonal factor may participate in the evolution of the disease, which acts exclusively on a Th2-type response; therefore, a significant reduction in inflammatory activity during pregnancy has been demonstrated ⁽⁹⁵⁾. This phenomenon would explain,

to some extent, the greater prevalence of FG in the female population.

The *H. pylori* bacteria constitute the main inducing factor of an immune response that stimulates the proliferation of lymphoid tissue in the lamina propria, especially MALT, whose function is to protect the surface of the gastrointestinal tract and other exposed mucosa to the external environment. It is currently under discussion whether the activation of B cells with monoclonal proliferation results from an autoimmune response or is an intermediary of persistent stimulation by *H. pylori* antigens. In this order of ideas, it has been shown that MALT lymphoma B cells express polyreactive surface immunoglobulins (BCR) such as IgG and direct stimulation by alloantigens and autoantigens recognized by surface antibodies that lead to the proliferation of tumor cells. After this oligoclonal expansion, a dominant clonal proliferation can be exposed to the surface through

selective pressure^(16,44,87). This postulate suggests a possible explanation for the high regression rates in patients with FG and even cases of MALT lymphoma when treatment is instituted to eradicate *H. pylori* infection. Besides, the development of monoclonal MIB-1 antibodies, a reactive epitope of the nuclear antigen ki67 involved in the proliferation of epithelial cells, has been considered an indicator of cell proliferation in biopsy⁽⁹⁶⁾.

A hypothesis has emerged regarding the relationship between bacterial genotypes and certain diseases. The genotypes CagA+ and vacAs1m1 are the most virulent strains associated with peptic ulcers, GC, and severe inflammation⁽⁹⁷⁾, while the s2m2 strain generates limited inflammation. In this order of ideas, CagA has been frequently detected in MALT lymphomas, and the response to *H. pylori* eradication is faster in patients who express CagA⁽⁹⁸⁾. However, in a recent systematic review and meta-analysis, they were able to determine that there is no significant association between CagA and the development of MALT lymphoma (extranodal marginal zone B cell lymphoma) (OR: 1.30; 95% CI: 0.906-1.866) and an inverse association between VacA and the risk of gastric MALT lymphoma (OR: 0.92, 95% CI: 0.57-1.50)⁽⁵⁹⁾; Interestingly, CagA translocated into B cells plays a crucial role in the development of DLBCL, and a significant association was observed with this type of lymphoma (OR: 6.43; 95% CI: 2.45-16-84)⁽⁵⁹⁾. The role of bacterial genotypes in the pathogenesis of FG remains unclear. This study demonstrated an association between FG and *H. pylori* infection (OR: 13.41, 95% CI: 1.7-103, $p=0.07$), and the iceA1 genotype was more frequent in FG⁽⁹⁹⁾.

On the other hand, it is possible that the epigenetic mechanisms may contribute to transforming FG into malignancy⁽¹⁰⁰⁾. MicroRNAs (miRNAs) are non-coding RNAs that can bind to messenger RNA (mRNA) molecules, induce RNA degradation, and lead to post-transcriptional gene silencing⁽¹⁰¹⁾. miR-150 can modulate the c-Myb transcription factor and influence B cell differentiation⁽¹⁰²⁾, and its capacity as a tumor suppressor in DLBCL⁽¹⁰³⁾. miR-203 has also been linked to the transformation of gastritis to MALT lymphoma due to promoter methylation that leads to the deregulation of ABL1⁽¹⁰⁴⁾. ABL1 serves as a receptor in B cells, signaling through direct interaction with the BCR and the co-receptor CD19⁽¹⁰⁵⁾. Overexpression of ABL1 has been associated with hematopoietic malignancies such as chronic lymphocytic leukemia⁽¹⁰⁶⁾. ABL1 overexpression has been linked to constitutively active BCR signaling and NF- κ B activation⁽¹⁰⁶⁾; that is, this signaling pathway contributes crucially to the genesis of MALT⁽⁶⁴⁾.

For another part, the role played by the activation of cytidine deaminase (AID) has been raised, some studies have clarified its role in developing low-grade MALT lymphomas because AID is necessary for developing germinal centers^(107,108). AID is recognized as the enzyme responsible for regulating the immunoglobulin gene to initiate class switch recombination (CSR), resulting in immunological diversity and chromosomal translocation of the c-MYC transcription factor^(109,110). Unfortunately, AID's

function as a genome mutator may target the generation of somatic mutations in several host genes from non-lymphoid and lymphoid tissues, contributing to tumorigenesis⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾. In particular, aberrant AID expression can be triggered by several pathogenic factors, including *H. pylori* infection and stimulation of proinflammatory cytokines, while AID expression is absent under physiological conditions^(111,112). Therefore, aberrant AID activity in epithelial tissues may provide the critical link between inflammation, somatic mutations, and cancer development⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾ (see Figure 3). *H. pylori* infection increases AID expression through the NF- κ B pathway in gastric cells, and with the accumulation of the p53 mutation⁽¹¹¹⁾. Likewise, AID activity contributes to lymphomagenesis through the aberrant somatic hypermutation of five other circumscribed proto-oncogenes, such as PIM1, PAX5, RhoH/TTF, and c-MYC⁽¹¹⁴⁻¹¹⁸⁾.

Additionally, some genetic abnormalities associated with MALT lymphomas have been identified, the most common being the t(11;18), (q21;q21) translocation, which generates a chimeric protein product of the API-MALT2 fusion that can increase inhibition of apoptosis conferring more remarkable survival to MALT lymphomas. This translocation should be considered after treatment failure or remission following *H. pylori* eradication⁽¹¹⁹⁾. Other alterations have been described such as the translocation (p22;q32), t(14;18), (q32;q21), t(3;14), (p14.1;q32)⁽⁸⁷⁾. Similarly, there is a high prevalence of HLA-DQA1*0103, HLADQB1*0601 and the R702W mutation in the NOD2/CARD15 gene^(120,121). Additionally, the presence of TNF-857T has been linked⁽¹²²⁾, and one TLR type 4 allele (TLR4 Asp299Gly)⁽⁸⁷⁾.

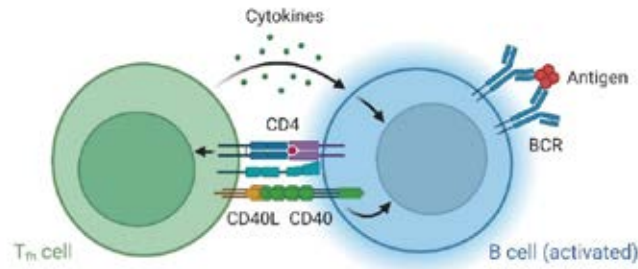
Similarly, at the pathological level, mutations of the p53 protein and the BCL-10 gene are described, which are acquired by the capacity for constitutive activation of NF- κ B signal pathway independent of antigenic stimulation when they are overexpressed through the control of promoter regions or hyperactive enhancers from chromosomal translocations^(52,70,81,123-128). The BCL-10 gene, located on chromosome 1, is regulated by the IgH immunoglobulin gene on chromosome 14 and results in anarchic expression of the BCL-10 gene⁽¹²⁹⁾. In that order, the expression of the BCL-10 protein, which is found at the intracellular level, is essential for the development, differentiation, and function of mature B and T cells⁽⁸⁷⁾. Likewise, BCL-10 (B-cell lymphoma 10) protein may be involved in resistance to antimicrobial therapy. A study conducted by Yepes *et al.*⁽¹²⁴⁾. In a study of a Colombian population, the significance of t(11;18)(q21;q21), BCL-10 expression, and *H. pylori* infection in MALT lymphoma was evaluated. The study found that MALT lymphoma cases positive for the translocation and those with nuclear BCL-10 overexpression showed a 66% eradication rate of *H. pylori*.

Diagnosics

FG diagnosis can be made through endoscopic study and histopathological analysis, considered the standard diagnostic methods to confirm the pathology^(23,130). During upper endoscopy, gastric mucosa with multiple nodular formations of a uniform spectrum, predominantly in the

Somatic Hypermutation in Germinal Center B-cells

1. B cell activation



2. Somatic hypermutation of immunoglobulin V regions in rapidly proliferating germinal center B cells

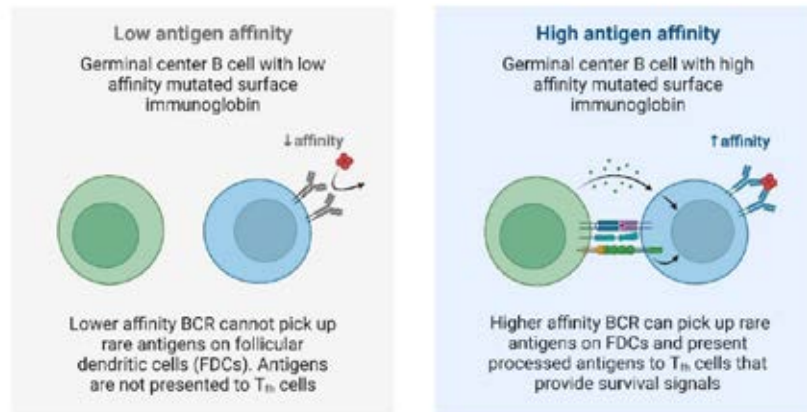


Figure 3. Somatic hypermutation and class recombination for its activation by activated cytidine deaminase (AID) in lymphoid proliferation. In the first phase, the activation of B cells through the interaction of CD40-CD40L and MHC-TCR allows the release of cytokines. The B cell, when active, recognizes the antigens of the foreign agent through the BCR. In the second phase, somatic hypermutation of the V regions of the immunoglobulin in the proliferation of the germinal centers of B cells, which the germinal centers are divided by a low and high antigen affinity of the immunoglobulin of the mutated surface for the antigen, which leads to the BCR can pick up rare antigens on follicular dendritic cells (FDC) and present processed antigens to Th cells, that provides survival signals. Source: The authors.

antral location, is observed. However, it can extend to other regions of the gastric body, such as small elevations with superficial erosions and, eventually, ulcerations^(23,131,132) (see Figure 4). These findings have been documented in both adults and the pediatric population^(133,134). Although FG is a designation that is not found in the Sydney classification system for gastritis^(23,135). In the Kyoto classification, if the term "nodularity" has been added, which is described with the findings in *H. pylori* infection^(6,131,136,137). It must also be considered that FG and MALT lymphoma may overlap and cause difficult endoscopic diagnosis, mainly when FG is present in the body^(31,131,138). Similarly, the histopathological obstacle in differentiating FG and MALT lymphoma has been described⁽¹³⁹⁻¹⁴²⁾. According to this, Hummel et al.⁽¹⁴¹⁾, they investigated B cell clonality in cases of chronic

gastritis (Wotherspoon scores 1 and 2, N=53), gastric MALT lymphoma (Wotherspoon score 5, N=26), and ambiguous histology (Wotherspoon scores 3 and 4, N= 18). The authors noted that B cell clonality was found in 1/53 cases of chronic gastritis (1.9%), 24/26 cases of lymphoma (92.3%), and 4/18 cases with ambiguous histology (22.2%). These similarities and overlaps in pathological, cellular, and molecular features between FG and MALT lymphoma entities are interesting for further research^(131,141).

The confirmative diagnosis of the disease depends on the histopathological study of the gastric mucosa in which a mixed inflammatory aggregate and lymphoid follicles with a germinal center are recognized. It is expected to find PMN cells such as neutrophils, ulceration, erosion, and extensive

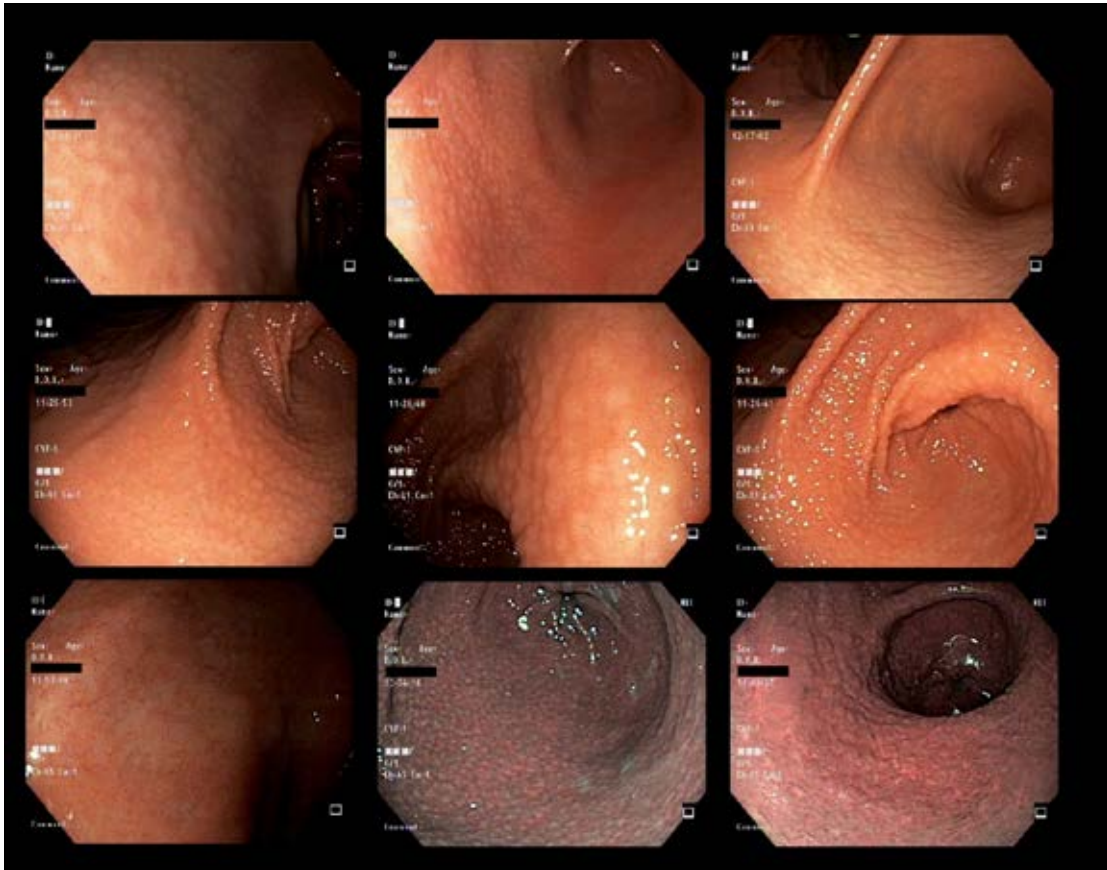


Figure 4. Endoscopic findings of FG.

Source: Provided by the authors Arnoldo Riquelme and Gonzalo Latorre at Pontificia Universidad Catolica de Chile.

fibrosis^(143,144). The histological findings of a low-grade MALT lymphoma are expressed with cell proliferation in the presence of the centrocyte, cellular infiltration of plasma, and lymphoepithelial lesions defined as an invasion and partial destruction of the gastric glands and crypts, which are the main characteristics of lymphoma^(145,146). However, differentiating between low-grade MALT lymphoma and FG sometimes represents a real diagnostic challenge. Furthermore, immunohistochemistry, cytogenetics, and molecular biology studies are helpful in these cases⁽¹⁴⁷⁾. Furthermore, the analysis of aberrant genes for heavy chain immunoglobulins and polymerase chain reaction (PCR) is widely used as a complementary method⁽¹⁴¹⁾.

It is worth mentioning that lymphomas exhibit microsatellite instability, allelic imbalance, and trisomy, mainly from chromosome 3, which has been related to the expression of BCL6, FOXP1, and CCR4 in the development^(87,114,148,149). Likewise, this abnormality can be determined by immunofluorescence in situ hybridization (FISH) in paraffin blocks⁽¹⁵⁰⁾. Approximately 50% of MALT lymphoma have the chimeric fusion protein API2-MALT1, a product of the t(11:18) translocation that allows constitutive activation of the NF- κ B signal pathway; however, this alteration is absent in FG^(83,151).

Immunohistochemical studies allow determining the nature of the lymphoid infiltrate and the origin of the MALT lymphoma. However, it is not possible at some point with the tests to distinguish with certainty between a malignant process and a reactive condition. Besides, the combination of the panel of B antigens such as CD3, CD19, CD20, CD79a, and anti-pan cytokeratins has been recommended, in addition to the absence of CD5, CD10, CD23, and the expression of cyclin D1, they are helpful in the detection of infiltration of the mucosal epithelium by B lymphocytes, a condition that defines the lymphoepithelial lesion and establishes the diagnosis of MALT lymphoma^(147,152). The use of immunohistochemical markers to determine the cellular monoclonality of neoplasms has a limited contribution, given that this finding is also shared with some lymphoid follicles of FG⁽¹²⁵⁾. It has been shown that in this pathology, cells can show variable proliferation, such as polyclonal, monoclonal, and oligoclonal⁽²⁶⁾. From what was mentioned above, pseudolymphoma, the name of this entity, is derived. For the reasons previously stated, the Committee for the Classification of Tumors of the Digestive System of the WHO establishes the histopathological study as the gold standard for the differentiation between reactive and neoplastic infiltrate, while additional studies

may represent valuable tools in some instances⁽¹⁵³⁾. The findings that favor the diagnosis of pseudolymphoma in the biopsy are the proliferation of blood vessels, lymphoid follicles with evident germinal centers, and the absence of lymphoepithelial lesions. A grading system for lesions has been created from 0 to 5 to provide greater security in the diagnosis, with grade 0 being normal and stage 5 defining low-grade lymphoma. This system includes parameters such as lymphoid aggregates, secondary lymphoid follicles, immature lymphocytes, and infiltration of the epithelium^(140,154).

Treatment

H. pylori eradication is the standard initial treatment for MALT lymphomas in all stages. However, 70-80% of the pathological condition in stage I is remitted long-term^(1,155,156). On the other hand, in patients who are negative for *H. pylori* after routine diagnostics exclude infection, the cure is obtained in 30% of patients, so it should always be considered a first step in management^(1,157). However, in MALT lymphomas that transform into DLBCL, in some cases, the same benefit is obtained, mainly when they are dependent on positive *H. pylori*⁽¹⁵⁸⁾. Unlike DLBCL, which lacks histological evidence of MALT lymphoma or negative-*H. pylori*, it has been proven that they are entities with different biological and molecular behaviors⁽¹⁵⁹⁾, insofar as DLBCL that do not respond to *H. pylori* eradication, chemotherapy remains the standard therapeutic option⁽¹⁵⁸⁾. One study found that patients with MALT lymphoma negative for *H. pylori* had a more advanced clinical stage than patients with positive-*H. pylori* ($p=0.023$). The t(11;18)/API2-MALT1 frequency did not differ between positive-*H. pylori* cases (45.5%) and negative-*H. pylori* cases (55.6%) and only 38/51 (74.5%) positive-*H. pylori* cases achieved complete regression after eradication, while 40% were negative-*H. pylori* cases achieved regression, which allows us to infer that the evaluation of t(11;18)/API2-MALT1 should be considered after failure of remission due to *H. pylori* eradication⁽¹¹⁹⁾.

Although more studies are required in this regard, recent literature indicates that *H. pylori* eradication is helpful in reversing FG with the usual treatments^(154,160). In a clinical trial on 66 patients with FG associated with *H. pylori* (31 with FG vs 35 with NFG), triple therapy for *H. pylori* eradication was administered. At two weeks of follow-up, 44 patients completed treatment (21 with FG vs. 23 with NFG), of which the *H. pylori* eradication in the FG group was 43% and in the NFG group, it was 74%⁽¹⁵⁴⁾. Furthermore, lymphoid follicles in 43% of FG patients disappeared after eradication therapy. The above highlights the importance of corroborating bacterial eradication after treatment⁽¹⁵⁴⁾.

Conclusions

FG is a form of chronic gastritis characterized by a dense mixed inflammatory infiltrate with the formation of secondary lymphoid follicles in the lamina propria. The incidence in Colombia is 8.4%, and its etiopathogenesis is

influenced by factors such as age, gender, immune response, and *H. pylori* infection.

The diagnosis is established by upper digestive endoscopy and careful histopathological analysis of the gastric mucosa. The most common site is the antrum, so taking biopsies by the gastroenterologist must include representative sampling at this level.

The disease's importance derives from *H. pylori*'s fundamental role in the FG. On the other hand, the bacterial load is not matched with cytokines levels in the inflammatory response, which suggests an alternative mechanism of immune evasion. Further research is crucial for resolving these enigmatic questions.

Treatment for *H. pylori* eradication is the backbone of managing FG, and its elimination must be verified for UBT (urea breath test), RUT (rapid urea test), or stool antigen tests according to available resources and geographic differences.

The field of research is broad and requires knowledge of the entity. In this sense, cellular and molecular mechanisms studies of *H. pylori* and FG are necessary. Furthermore, prospective studies must be carried out to demonstrate the association between FG and progression to MALT lymphoma.

REFERENCES

- Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, et al. Helicobacter pylori infection. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):19. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8.
- Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. Helicobacter pylori: perspectives and time trends. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11:628-638. doi: 10.1038/nrgastro.2014.99.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017;153:420-429.
- Tang Y, Tang G, Pan L, Zhu H, Zhou S, Wei Z. Clinical factors associated with initial Helicobacter pylori eradication therapy: a retrospective study in China. Scientific Reports. 2020;10:15403. doi: 10.1038/s41598-020-72400-0.
- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2014;19(Suppl 1):1-5.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64:1353-1367.
- Yamaoka Y. How to eliminate gastric cancer-related death worldwide? Nat Rev Clin Oncol. 2018;15:407-408.
- Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance — from biology to clinical implications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18:613-629. doi: 10.1038/s41575-021-00449-x.
- Humans IWGotEoCRt. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Red Meat and Processed Meat. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2018.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.

11. World Health Organization. ICD-11 Revision [Internet]. Ginebra: WHO; 2019. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/revision/en/>
12. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022;gutjnl-2022-327745.
13. Mejia CR, Vera CA, Huiza-Espinoza L. Association between follicular gastritis and Helicobacter pylori in children seen at a public hospital in Peru. Rev Gastroenterol Mex. 2016;81(2):80-5.
14. Ma Z-Q TT, Nihei Z, Sugihara K, Nakamura K. Follicular gastritis associated with Helicobacter pylori. J Med Dent Sci. 2001;1:39-47.
15. Miyamoto M, Haruma K, Hiyama T, Kamada T, Masuda H, Shimamoto F, et al. High incidence of B-cell monoclonality in follicular gastritis: a possible association between follicular gastritis and MALT lymphoma. Virchows Arch. 2002;440(4):376-80.
16. Sagaert X, Van Cutsem E, De Hertogh G, Geboes K, Tousseyn T. Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(6):336-346. doi: 10.1038/nrgastro.2010.58
17. Bujanover Y, Konikoff F, Baratz M. Nodular gastritis and Helicobacter pylori. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1990;11:41-44.
18. Bahú Mda G, da Silveira TR, Maguilnick I, Ulbrich-Kulczynski J. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with Helicobacter pylori. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;36(2):217-222.
19. Carlson SJ, Yokoo H, Vanagunas A. Progression of gastritis to monoclonal B-cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of Helicobacter pylori. JAMA. 1996;275(12):937-9.
20. Asano N, Iijima K, Koike T, Imatani A, Shimosegawa T. Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A review. World J Gastroenterol. 2015;21(26):8014-20.
21. De Giacomo FR, Villani L, Lisato L, Diegoli N, Donnadini A, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis: clinical, serological and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuto subcitrate. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;11: 310-316.
22. Raymond J, Bergeret MBP, Mensah K, Dupont C. A 2-year study of Helicobacter pylori in children. J Clin Microbiol. 1994;32:461-3.
23. Romero-Flores JL, Fernandez-Rivero JA, Marroquín-Fabian E, Téllez-Ávila FI, Sánchez-Jiménez BA, Juárez-Hernández E, et al. Diagnostic accuracy of nodular gastritis for H. pylori infection. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:9-14.
24. Kalali B, Formichella L, Gerhard M. Diagnosis of Helicobacter pylori: Changes towards the Future. Diseases. 2015;3(3):122-35.
25. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol. 2017;112(2):212-39.
26. Lo WY LJ, Chan YK, Lai LS, Yeung YW, Lo ST, Tsui WM, Ng CS. Instability of clonality in gastric lymphoid infiltrates: a study with emphasis on serial biopsies. Am J Surg Pathol. 2005;29:1582-92.
27. Hong K, Tae Wong N, Seuong -Yon B. Nodular Gastritis A Pathologic Findings In Children And Young Adults With Helicobacter Pylori Infection. Yonsei Med J. 2007;48(2):240-246.
28. Wyatt JJ, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to Campylobacter pylori. Scand J Gastroenterol. 1988;142:44-9.
29. Eidt S, Stolte M. Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in Helicobacter pylori gastritis in antral and body mucosa. J Clin Pathol. 1993;46:832-5.
30. Genta RM, Hammer HW. The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. Arch Pathol Lab Med. 1994;118:740-3.
31. Chen XY, Liu WZ, Shi Y, Zhang DZ, Xiao SD, Tytgat GN. Helicobacter pylori associated gastric diseases and lymphoid tissue hyperplasia in gastric antral mucosa. J Clin Pathol. 2002;55(2):133-7. doi: 10.1136/jcp.55.2.133
32. Chen MJ, Wang TE, Chang WH, Liao TC, Lin CC, Shih SC. Nodular gastritis: an endoscopic indicator of Helicobacter Pylori infection. Dig Dis Sci. 2007;52(10):2662-6.
33. Shimatani T, Inoue M, Iwamoto K, Hyogo H, Yokozaki M, Saeki T, et al. Gastric acidity in patients with follicular gastritis is significantly reduced, but can be normalized after eradication for Helicobacter pylori. Helicobacter. 2005;10(3):256-65.
34. Choi HJ, Lee SY, Lee JH, Seol DC, Kim SY, Choi HJ, et al. Two Atypical Cases of Nodular Gastritis: A Poorly Differentiated Gastric Adenocarcinoma and a Pseudo-Low Grade Gastric MALT Lymphoma. Gastroenterology Res. 2010;3(1):41-5.
35. Martínez-Marín JD, Henao-Riveros SC. Hiperplasia linfóide folicular gástrica e infección por Helicobacter pylori en adultos colombianos. Rev Col Gastroenterol. 2009;24(2): 148-156.
36. Melo-Peñalosa MA, Mendoza-Rodríguez A. Frequency of morphological changes in gastric biopsies associated with Helicobacter pylori infection. Acta Med Colomb. 2021;46(3):25-31. doi: 10.36104/amc.2021.1987.
37. Zaitoun AM. The prevalence of lymphoid follicles in Helicobacter pylori associated gastritis in patients with ulcers and non-ulcer dyspepsia. J Clin Pathol. 1995;48:325-9.
38. Zerbib F, Vialette G, Cayla R, Rudelli A, Sauvet P, Bechade D, Seurat PL, Lamouliatte H. Follicular gastritis in adults. Relations with Helicobacter pylori, histological and endoscopic aspects. Gastroenterol Clin Biol. 1993;17(8-9):529-34.
39. Bedoya A, Arcos M, Sansón F, del Castillo G. Helicobacter pylori y cambios histológicos de la mucosa gástrica en menores de diez años. Pasto, 1999. Rev Colomb Gastroenterol. 2002;17: 36-42.
40. Martínez JD, Henao SC, Granados C. La Gastritis crónica atrófica y la edad. Rev Colomb Gastroenterol. 2007;22: 17-22.
41. Ladas S, Rokkas T, Georgopoulos S, Kitsanta P, Liatsos C, Eustathiadou P, et al. Predictive factors and prevalence of follicular gastritis in adults with peptic ulcer and nonulcer dyspepsia. Dig Dis Sci. 1999;44(6):1156-60.
42. Rafeey M, Jafari Rouhi AH, Gassemi BA, Rouhi AJ. Relationship between endoscopic nodular gastritis and Helicobacter pylori infection in children. Indian J Gastroenterol. 2004;23(4):138-139.
43. Mansilla-Vivar R, Serrano CA, Palma C, Vera M, Hernandez C, Pizarro M, et al. High Helicobacter pylori Bacterial Load and Low Cytokine Expression Levels Are Associated with Nodular Gastropathy. Dig Dis Sci. 2020;65(2):565-75.
44. Marcellis L, Tousseyn T, Sagaert X. MALT Lymphoma as a Model of Chronic Inflammation-Induced Gastric Tumor Development. Curr Top Microbiol Immunol. 2019;421:77-106. doi: 10.1007/978-3-030-15138-6_4
45. Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. Best Pract Res Clin Haematol [Internet]. 2005;18(1):57-68. doi: 10.1016/j.beha.2004.08.003.
46. Bardhan PK. Epidemiological features of Helicobacter pylori infection in developing countries. Clin Infect Dis. 1997;25(5):973-978. doi: 10.1086/516067.
47. Asenjo LM, Gisbert JP. [Prevalence of Helicobacter pylori infection in gastric MALT lymphoma: a systematic review]. Rev Esp Enferm Dig. 2007;99(7):398-404.
48. Garhart C, Czinn S. Helicobacter pylori infection: Review of pathogenesis and immunity. Int Semin Paediatr Gastroenterol Nutr. 2004;12:3-7.

49. Bergman MP, D'Ellos MM. Cytotoxic T cells in H. pylori-related gastric autoimmunity and gastric lymphoma. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:104918. doi: 10.1155/2010/104918.
50. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:629-641. doi: 10.1038/nrgastro.2010.154.
51. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;71:1724-1762. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
52. Araújo GRL, Marques HS, Santos MLC, da Silva FAF, da Brito BB, Correa Santos GL, et al. Helicobacter pylori infection: How does age influence the inflammatory pattern? *World J Gastroenterol.* 2022;28(4):402-11.
53. Onal IK, Gokcan H, Benzer E, Bilir G, Oztas E. What is the impact of Helicobacter pylori density on the success of eradication therapy: a clinico-histopathological study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(6):642-6.
54. Elitsur Y, Lawrence Z, Triest WE. Distribution of Helicobacter pylori organisms in the stomachs of children with H. pylori infection. *Hum Pathol.* 2002;33(11):1133-5.
55. Camorlinga-Ponce M, Aviles-Jimenez F, Cabrera L, Hernández-Pando R, Muñoz O, Soza J, et al. Intensity of inflammation, density of colonization and interleukin-8 response in the gastric mucosa of children infected with Helicobacter pylori. *Helicobacter.* 2003;8(5):554-60.
56. Xu XQ, Wang ZH, Liao JX, Chen XY, Liu WZ, Xiao SD, et al. Predictive value of neutrophil infiltration as a marker of Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol.* 2012;18(36):5101-5.
57. Hatakeyama M, Higashi H. Helicobacter pylori CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2005;96(12):835-843. doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00130.x.
58. Li SP, Chen XJ, Sun AH, Zhao JF, Yan J. CagA(+) H. pylori induces Akt1 phosphorylation and inhibits transcription of p21(WAF1/CIP1) and p27(KIP1) via PI3K/Akt1 pathway. *Biomed Environ Sci.* 2010;23(4):273-278. doi: 10.1016/S0895-3988(10)60063-3.
59. Keikha M, Sahebkar A, Yamaoka Y, Karbalaie M. Helicobacter pylori cagA status and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Health Popul Nutr.* 2022;41:2.
60. Yong X, Tang B, Li BS, Xie R, Hu CJ, Luo G, et al. Helicobacter pylori virulence factor CagA promotes tumorigenesis of gastric cancer via multiple signaling pathways. *Cell Commun Signal.* 2015;13:30.
61. Machado AMD, Figueiredo C, Touati E, Máximo V, Sousa S, Michel V, et al. Helicobacter pylori infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. *Clin Cancer Res.* 2009;15(9):2995-3002.
62. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest.* 2007;117(1):60-9.
63. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood.* 2008;112(12):4384-99.
64. Lim KH, Yang Y, Staudt LM. Pathogenetic importance and therapeutic implications of NF- κ B in lymphoid malignancies. *Immunol Rev.* 2012;246(1):359-78.
65. Lin WC, Tsai HF, Kuo SH, Wu MS, Lin CW, Hsu PI, et al. Translocation of Helicobacter pylori CagA into Human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res.* 2010;70(14):5740-8.
66. Umehara S, Higashi H, Ohnishi N, Asaka M, Hatakeyama M. Effects of Helicobacter pylori CagA protein on the growth and survival of B lymphocytes, the origin of MALT lymphoma. *Oncogene.* 2003;22(51):8337-42.
67. Krisch LM, Posselt G, Hammerl P, Wessler S. CagA Phosphorylation in Helicobacter pylori-Infected B Cells Is Mediated by the Nonreceptor Tyrosine Kinases of the Src and Abl Families. *Infect Immun.* 2016;84(9):2671-80.
68. Bagheri V, Memar B, Momtazi AA, Sahebkar A, Gholamin M, Abbaszadegan MR. Cytokine networks and their association with Helicobacter pylori infection in gastric carcinoma. *J Cell Physiol.* 2018;233(4):2791-803.
69. Touati E, Michel V, Thiberge JM, Wuscher N, Huerre M, Labigne A. Chronic Helicobacter pylori infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1408-19.
70. Traci L, Testerman JM. Beyond the stomach: An updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;28(36):12781-808.
71. Backert S, Clyne M. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2011;16 Suppl 1:19-25.
72. Bagheri N, Salimzadeh L, Shirzad H. The role of T helper 1-cell response in Helicobacter pylori-infection. *Microb Pathog.* 2018;123:1-8.
73. Imlay JA. Cellular defenses against superoxide and hydrogen peroxide. *Annu Rev Biochem.* 2008;77:755-76.
74. Spiro S, D'Autr aux B. Non-heme iron sensors of reactive oxygen and nitrogen species. *Antioxid Redox Signal.* 2012;17(9):1264-76.
75. Vázquez-Torres A. Redox active thiol sensors of oxidative and nitrosative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2012;17(9):1201-14.
76. Iseki K, Tatsuta M, Iishi H, Baba M, Mikuni T, Hirasawa R, et al. Attenuation by methionine of monochloramine-enhanced gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *Int J Cancer.* 1998;76(1):73-6.
77. Iishi H, Tatsuta M, Baba M, Mikuni T, Yamamoto R, Iseki K, et al. Enhancement by monochloramine of the development of gastric cancers in rats: A possible mechanism of Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol.* 1997;32:435-441. doi: 10.1007/BF02934080.
78. Romagnani S, Parronchi P, D'Ellos MM, Romagnani P, Annunziato F, Piccinni MP, et al. An update on human Th1 and Th2 cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;113:153-156.
79. Craig VJ, Cogliatti SB, Arnold I, Gerke C, Balandat JE, W undisch T, et al. B-cell receptor signaling and CD40 ligand-independent T cell help cooperate in Helicobacter-induced MALT lymphomagenesis. *Leukemia.* 2010;24(6):1186-96.
80. García M, Bellosillo B, Sánchez-González B, García-Payarols F, Seoane A, Ferrer AM, et al. Study of regulatory T-cells in patients with gastric malt lymphoma: influence on treatment response and outcome. *PLoS One.* 2012;7(12):e51681.
81. Uhl B, Prochazka KT, Fechter K, Pansy K, Greinix HT, Neumeister P, et al. Impact of the microenvironment on the pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J Gastrointest Oncol.* 2022;14(1):153-62.
82. D'Ellos MM, Manghetti M, Almerigogna F, Amedei A, Costa F, Burroni D, et al. Different cytokine profile and antigen-specificity repertoire in Helicobacter pylori-specific T cell clones from the antrum of chronic gastritis patients with or without peptic ulcer. *Eur J Immunol.* 1997;27:1751-1755.
83. Rosebeck S, Madden L, Jin X, Gu S, Apel IJ, Appert A, et al. Cleavage of NIK by the API2-MALT1 fusion oncoprotein leads to noncanonical NF- κ B activation. *Science.* 2011;331(6016):468-72.
84. Jardin F. NF- κ B Pathway and Hodgkin Lymphoma. *Biomedicines.* 2022;10:2153. doi: 10.3390/biomedicines10092153.
85. Bauer B, Moese S, Bartfeld S, Meyer TF, Selbach M. Analysis of cell type-specific responses mediated by the type IV secretion system of Helicobacter pylori. *Infect Immun.* 2005;73(8):4643-4652.

86. Nishikori M. Classical and alternative NF- κ B activation pathways and their roles in lymphoid malignancies. *J Clin Exp Hematopathol.* 2005;45:15-24.
87. Ronchi A, Montella M, Panarese I, Costanzo RMA, Aquino G, De Chiara A, et al. MALT gastric lymphoma: An pathogenetic features. *WCRJ.* 2016;3(2):e715.
88. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev.* 2009;229(1):152-72. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x.
89. Chan JK C, Ng CS, Isaacson PG. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol.* 1990;136:1153-1164.
90. Villuendas R, Piris MA, Orradre JL, Mollajo M, Rodriguez R, Morente M. Different bcl-2 protein expression in high-grade B-cell lymphomas derived from lymph node or mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol.* 1991;139:989-993.
91. Blosser A, Peru S, Levy M, Marteyn B, Floch P, Sifré E, et al. APRIL-producing eosinophils are involved in gastric MALT lymphomagenesis induced by Helicobacter sp infection. *Sci Rep.* 2020;10(1):14858.
92. Yoon JH, Choi WS, Kim O, Park WS. The role of gastrokine 1 in gastric cancer. *J Gastric Cancer.* 2014;14:147-55.
93. Nardone G, Ripa E, Martin G, Rocco A, Siciliano RA, Fiengo A, et al. Gastrokine 1 expression in patients with and without Helicobacter pylori infection. *Dig Liver Dis.* 2007;39:122-9.
94. Alarcón-Millán, J., Lorenzo-Nazario, S.I., Jiménez-Wences, H. et al. Women with chronic follicular gastritis positive for Helicobacter pylori express lower levels of GKN1. *Gastric Cancer.* 2020;23:754-759. doi: 10.1007/s10120-020-01049-5.
95. Cappell M. S., Garcia A. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998;27:169-195.
96. Havarad TJ, Sarsfield P, Wotherspoon AC, Steer HW. Increased gastric epithelial cell proliferation in Helicobacter pylori associated follicular gastritis. *J Clin Pathol.* 1996;49(1):68-71.
97. Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastric diseases. *BMJ.* 1998;316(7143):1507-10.
98. Kuo SH, Chen LT, Lin CW, Wu MS, Hsu PN, Tsai HJ, et al. Detection of the Helicobacter pylori CagA protein in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma cells: clinical and biological significance. *Blood Cancer J.* 2013;3(7):e125.
99. Carlosama-Rosero YH, Bolaños-Bravo H, Sierra-Tórres CH, Rosero EA. Association of the Helicobacter pylori cagA, vacA, and iceA genotypes with chronic follicular gastritis in a Colombian population at high risk for gastric cancer. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2019;84(2):158-64.
100. Thorns C, Kuba J, Bernard V, Senft A, Szymczak S, Feller AC, et al. Deregulation of a distinct set of microRNAs is associated with transformation of gastritis into MALT lymphoma. *Virchows Arch.* 2012;460:371-377. doi: org/10.1007/s00428-012-1215-1.
101. Belair C, Darfeuille F, Staedel C. Helicobacter pylori and gastric cancer: possible role of microRNAs in this intimate relationship. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:806-812. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02960.x
102. Xiao C, Calado DP, Galler G, Thai TH, Patterson HC, Wang J, et al. MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-Myb. *Cell.* 2007;131:146-159. doi: 10.1016/j.cell.2007.07.021.
103. Roehle A, Hoefig KP, Reipsilber D, Thorns C, Ziepert M, Wesche KO, et al. MicroRNA signatures characterize diffuse large B-cell lymphomas and follicular lymphomas. *Br J Haematol.* 2008;142:732-744. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07237.x.
104. Craig VJ, Cogliatti SB, Rehrauer H, Wündisch T, Müller A. Epigenetic silencing of microRNA-203 dysregulates ABL1 expression and drives Helicobacter-associated gastric lymphomagenesis. *Cancer Res.* 2011;71(10):3616-24.
105. Zipfel PA, Grove M, Blackburn K, Fujimoto M, Tedder TF, Pendergast AM. The c-Abl tyrosine kinase is regulated downstream of the B cell antigen receptor and interacts with CD19. *J Immunol.* 2000;165: 6872-9.
106. Lin K, Glenn MA, Harris RJ, Duckworth AD, Dennett S, Cawley JC, et al. c-Abl expression in chronic lymphocytic leukemia cells: clinical and therapeutic implications. *Cancer Res.* 2006;66:7801-9.
107. Greeve J, Philipsen A, Krause K, Klapper W, Heidorn K, Castle BE, et al. Expression of activation-induced cytidine deaminase in human B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Blood.* 2003;101(9):3574-80.
108. Pasqualucci L, Bhagat G, Jankovic M, Compagno M, Smith P, Muramatsu M, et al. AID is required for germinal center-derived lymphomagenesis. *Nat Genet.* 2008;40(1):108-12.
109. Zhang J, Shi Y, Zhao M, Hu H, Huang H. Activation-induced cytidine deaminase overexpression in double-hit lymphoma: potential target for novel anticancer therapy. *Sci Rep.* 2020;10:14164. doi: 10.1038/s41598-020-71058-y.
110. Shikata H, Yakushijin Y, Matsushita N, Sakai A, Sugita A, Nakamura N, et al. Role of activation-induced cytidine deaminase in the progression of follicular lymphoma. *Cancer Sci.* 2012;103(3):415-21.
111. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, et al. Helicobacter pylori infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat Med.* 2007;13(4):470-476. doi: 10.1038/nm1566.
112. Marusawa H, Chiba T. Helicobacter pylori-induced activation-induced cytidine deaminase expression and carcinogenesis. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(4): 442-447.
113. Marusawa H. Aberrant AID expression and human cancer development. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(8):1399-402.
114. Deutsch AJA, Aigelsreiter A, Staber PB, Beham A, Linkesch W, Guelly C, et al. MALT lymphoma and extranodal diffuse large B-cell lymphoma are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood.* 2007;109(8):3500-4.
115. Halldórsdóttir AM, Frühwirth M, Deutsch A, Aigelsreiter A, Beham-Schmid C, Agnarsson BA, et al. Quantifying the role of aberrant somatic hypermutation in transformation of follicular lymphoma. *Leuk Res.* 2008;32:1015-1021.
116. Gaidano G, Pasqualucci L, Capello D, Berra E, Deambroggi C, Rossi D, et al. Aberrant somatic hypermutation in multiple subtypes of AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003;102:1833-1841.
117. Dijkman R, Tensen CP, Buettn er M, Niedobitek G, Willemze R, Vermeer MH. Primary cutaneous follicle center lymphoma and primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type, are both targeted by aberrant somatic hypermutation but demonstrate differential expression of AID. *Blood.* 2006;107:4926-4929.
118. Bödör C, Bognár A, Reiniger L, Szepesi A, Tóth E, Kopper L, et al. Aberrant somatic hypermutation and expression of activation-induced cytidine deaminase mRNA in mediastinal large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2005;129:373-376.
119. Choi YJ, Kim N, Paik JH, Kim JM, Lee SH, Park YS, et al. Characteristics of Helicobacter pylori-positive and Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and their influence on clinical outcome. *Helicobacter.* 2013;18(3):197-205.

120. Rosenstiel P, Hellmig S, Hampe J, Ott S, Till A, Fischbach W, et al. Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of Helicobacter pylori infection. *Cell Microbiol.* 2006;8(7):1188–1198.
121. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, et al. Effects of Helicobacter pylori Eradication on Early Stage Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(2):105–110.
122. Kuo SH, Yeh KH, Chen LT, Lin CW, Hsu PN, Hsu C, et al. Helicobacter pylori-related diffuse large B-cell lymphoma of the stomach: A distinct entity with lower aggressiveness and higher chemosensitivity. *Blood Cancer J.* 2014;4(6):e220. doi: 10.1038/bcj.2014.40.
123. Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N, et al. Helicobacter pylori SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science.* 2002;297(5581):573–8.
124. Yepes S, Torres MM, Saavedra C, Andrade R. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas and Helicobacter pylori infection: A Colombian perspective. *World J Gastroenterol.* 2012;18(7):685–91.
125. Wundiisch T, Neubauer A, Stolte M, Ritter M, Thiede C. B-cell monoclonality is associated with lymphoid follicles in gastritis. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:882–887.
126. Yeh KH, Kuo SH, Chen LT, Mao TL, Doong SL, Wu MS, et al. Nuclear expression of BCL10 or nuclear factor kappa B helps predict Helicobacter pylori-independent status of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas with or without t(11;18)(q21;q21). *Blood.* 2005;106(3):1037–41.
127. Morales-Fuentes GA, Zarate-Osorno A, Quiñónez-Urrego EE, Antonio-Manrique M, Martínez-García CL, Figueroa-Barojas P, et al. p53 expression in the gastric mucosa of patients infected with Helicobacter pylori. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78(1):12–20.
128. Strehl JD, Hoegel J, Hornicek I, Hartmann A, Riener MO. Immunohistochemical expression of IMP3 and p53 in inflammatory lesions and neoplastic lesions of the gastric mucosa. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(5):2091–101.
129. Ruland J, Duncan GS, Elia A, Del Barco Barrantes I, Nguyen L, Plyte S, et al. Bcl-10 is a positive regulator of antigen receptor-induced activation of NF-kappaB and neural tube closure. *Cell.* 2001;104: 33–42.
130. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, Hiyama T, Sumioka M, Nishisaka T, et al. Nodular gastritis in adults is caused by Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci.* 2003;48(5):968–975.
131. Iwamuro M, Tanaka T, Nishida K, Kanzaki H, Kawano S, Kawahara Y, et al. Two cases of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma masquerading as follicular gastritis. *Ecancermedalscience.* 2019;13:933.
132. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(1):1–8.
133. Rosh JR, Kurfist LA, Benkov KJ, Toor AH, Bottone EJ, LeLeiko NS. Helicobacter pylori and gastric lymphonodular hyperplasia in children. *Am J Gastroenterol.* 1992;87(1):135–9.
134. Sbei F, Abdullah A, Sullivan S, Merenkov Z. Antral nodularity, gastric lymphoid hyperplasia, and Helicobacter pylori in adults. *J Clin Gastroenterol.* 1996;22(3):227–30.
135. Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 1:31–4.
136. Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H, Sahara S, Otsuka T, Inatomi O, et al. Efficacy of the Kyoto Classification of Gastritis in Identifying Patients at High Risk for Gastric Cancer. *Intern Med.* 2017;56(6):579–86.
137. Kamada T, Haruma K, Inoue K, Shiotani A. [Helicobacter pylori infection and endoscopic gastritis -Kyoto classification of gastritis]. *NihonShokakibyogakkaiZasshi.* 2015;112(6):982–93.
138. Lee KS, Yang HR, and Ko JS, Seo JK, Lee HS. A case of gastric MALT lymphoma presenting as nodular gastritis in a child. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;11(2):187–192.
139. Cheng TI, Tsou MH, and Tsai MP. Early gastric MALT lymphoma. *J Chin Med Assoc.* 2004;67(3):145–148.
140. Wotherspoon Ac, Doglioni C, Isaacson PG. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). A multifocal disease. *Histopathology.* 1992;20:29–34.
141. Hummel M, Oeschger S, Barth TF, Loddenkemper C, Cogliatti SB, Marx A, et al. Wotherspoon criteria combined with B cell clonality analysis by advanced polymerase chain reaction technology discriminates covert gastric marginal zone lymphoma from chronic gastritis. *Gut.* 2006;55(6):782–787. doi: 10.1136/gut.2005.080523.
142. Doglioni C, Ponzone M, Ferreri AJM, Savio A, Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD), Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Gastric lymphoma: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011;43 Suppl 4:S310–318.
143. Perez CA, Dorfman RF. Benign lymphoid hiperplasia of the stomach and duodenum. *Radiology.* 1966;87:505–510.
144. Hyjek E, Kelényi G. Pseudolymphoma of the stomach. A lesion characterized by progressively transformed germinal centers. *Histopathology.* 1982;6:61–68.
145. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press; 2008.
146. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology.* 1987;11(5):445–62.
147. Chan J. K. Gastrointestinal lymphomas: an overview with emphasis on new findings and diagnostic problems. *Semin Diagn Pathol.* 1996;13(4):260–96.
148. Dierlamm J, Wlodarska I, Michaux L. Genetic abnormalities in marginalzoneB-celllymphoma. *HematolOncol.* 2000;18:1–13.
149. Deutsch AJA, Aigelsreiter A, Steinb auer E, Neumeister, P. Distinct signatures of B-cell homeostatic and activation-dependent chemokine receptors in the development and progression of extragastric MALT lymphomas. *J Pathol.* 2008;215:431–444.
150. Blanco R, Lyda M, Davis B, Kraus M, Fenoglio C. Trisomy 3 in gastric lymphomas of extranodal marginal zone B- cell (mucosa-associated lymphoid tissue) origin demonstrated by FISH in intact paraffin tissue sections. *Hum Pathol.* 1990;30:706–711.
151. Baens M, Maes B, Steyls A, Geboes K, Marynen P, De Wolff-Peters C. The product of the t(11-18), an AP12-MLT fusion, marks nearly half of the gastric MALT type lymphomas without large cell proliferation. *An J Pathol.* 2000;156:1433–1439.
152. Pileri SA, Sabattini E. A rational approach to immunohistochemical analysis of malignant lymphomas on paraffin wax sections. *J Clin Pathol.* 1997;50(1):2–4.
153. Wotherspoon A, Chot A, Gascoyne RD, Muller-Hermelinck HK. Lymphoma of the stomach. In Hamilton SR, Aaltonen LA (eds): Pathology and genetics of tumours of the digestive system, World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2000. p. 57–61.
154. Mehmet S, Ozdal E, Kamil O, Beşir K, Huseyin D, Nihat A, Cigdem EY, Nusret E. Eradication of Helicobacter pylori in

- follicular and nonfollicular gastritis. *Hepatology*. 2009;56(91-92):930-4.
155. Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Megraud F, et al. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*. 2011;60:747-758.
 156. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin*. 2016;66:153-171.
 157. Jung K, Kim DH, Seo HI, Gong EJ, Bang CS. Efficacy of eradication therapy in *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2021;26(2):e12774.
 158. Paydas S. *Helicobacter pylori* eradication in gastric diffuse large B cell lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3773-6.
 159. Kuo SH, Cheng AL. *Helicobacter pylori* and mucosa-associated lymphoid tissue: what's new. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:109-17.
 160. Dwivedi M, Misra SP, Misra V. Nodular gastritis in adults: clinical features, endoscopic appearance, histopathological features, and response to therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(6):943-947.

Ringed esophagus: all that glitters is not gold

Anillos esofágicos: no todo lo que brilla es oro

Jeffrey Freidenson-Bejar¹, Alvaro Bellido-Caparó¹, Martin Tagle¹

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Received: 23/07/2024

Accepted: 16/12/2024

Online: 30/12/2024

Author contribution

JFB: Development of the manuscript concept. Literature review. Draft writing and final version. ABC: Development of the manuscript concept. Literature review. Writing of the final version. Format and style evaluation. MT: Development of the manuscript concept. Literature review. Writing of the final version. Format and style evaluation.

Conflict of interest

None.

Funding

None.

Cite as

Freidenson-Bejar J, Bellido-Caparó A, Tagle M. Ringed esophagus: all that glitters is not gold. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):388-90. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1776

ABSTRACT

We report the case of an elderly patient with progressive dysphagia to solids and later to liquids, and weight loss. The patient underwent an upper endoscopy, which showed multiple stenoses and trachealization. Biopsies were taken and a diagnosis of lymphocytic esophagitis was made. Pneumatic dilation to 12 mm was performed, and the patient recovered with no recurring symptoms. Dysphagia in the elderly should not be overlooked, and physicians should consider lymphocytic esophagitis as a differential diagnosis.

Keywords: Esophagitis; Dysphagia; Intraepithelial Lymphocytes; Endoscopy (source: MeSH NLM).

RESUMEN

Reportamos el caso de un paciente adulto mayor con disfagia a sólidos que progresó a líquidos, con pérdida de peso asociada. Se hizo una endoscopia alta, que mostró múltiples estenosis y traquealización del esófago. La evaluación anatómo-patológica contribuyó a un diagnóstico de esofagitis linfocítica. Se hizo una dilatación neumática hasta 12 mm, y el paciente se recuperó sin recurrencia de síntomas. La disfagia en el adulto mayor no debe pasarse por alto, y los médicos deben considerar la esofagitis linfocítica como un diagnóstico diferencial.

Palabras clave: Esofagitis; Disfagia; Linfocitos Intraepiteliales; Endoscopia (fuente: DeCS Bireme).

INTRODUCTION

Since its recognition in 2006, lymphocytic esophagitis has emerged as a cause of chronic dysphagia in the elderly. It is important that treating physicians consider it as a differential diagnosis in the evaluation of dysphagia and be familiar with the clinical presentations, gross endoscopic findings, the need for biopsy for histopathological evaluation, and management of common complications. Also, they should consider the similarities and differences with eosinophilic esophagitis, which have implications in evaluating and managing these conditions. We present the case of a patient with lymphocytic esophagitis.

CASE REPORT

An 81-year-old male patient with a history of hypertension and benign prostatic hyperplasia was seen in the clinic complaining of progressive and worsening dysphagia for the last 18 months. The dysphagia was first for solid foods and over the previous 6 months, it included liquids too. The patient complained of a 10 kg weight loss for the previous 4 months. History was negative for heartburn, gastroesophageal reflux, chest pain, rash, arthralgia, fever, and respiratory or systemic symptoms. His only medications were losartan 50 mg and tamsulosin 0.4 mg, both taken once daily. There is no history of allergies. The patient denied the use of alcohol or tobacco. There is no family history of neoplasia or autoimmune conditions.

At the first evaluation, the patient was hemodynamically stable and without any relevant findings in the physical exam. Laboratory results showed no abnormalities. Hemoglobin was 13.1 g/dL.

Correspondence:

Jeffrey Freidenson
Universidad Peruana Cayetano
Heredia
Av. Honorio Delgado 430, San Martín
de Porres. Lima, Perú.
E-mail: jeffrey.freidenson.b@upch.pe

Given his age, symptoms, and weight loss, an esophagogastroduodenoscopy (EGD) was performed (Figure 1 A, B, and C). The EGD revealed multiple stenoses in the lower half of the esophagus, partial trachealization with ring formation, and edema. Proximal stenosis allowed endoscope passage with moderate resistance and minimal bleeding. A distal stenosis 36 cm from the dental arch, less than 10 mm wide, prevented endoscope passage.

During the EGD, two biopsies from the middle and distal esophagus were taken. Histopathological analysis revealed squamous epithelium with multiple intraepithelial lymphocytes in both samples (Figure 1 D and E). Figure 1 E shows a magnified view of the biopsy, with intraepithelial lymphocytes indicated by the black arrows, and dyskeratotic cells of the esophageal epithelium inside the blue circles.

The stenosis was pneumatically dilated until passage to the stomach was achieved at 12 mm. The stomach and duodenum showed no significant alterations. The patient tolerated the procedure well, including the pneumatic dilation. A month following the procedure, the patient was asymptomatic.

DISCUSSION

Dysphagia can be considered a geriatric syndrome, as it affects 10-33% of older adults ⁽¹⁾. Aging is associated with structural and physiological changes impairing swallowing,

including reduced contraction of esophageal smooth muscle, nonperistaltic contractions, and delayed esophageal emptying, among other processes ⁽¹⁾. However, dysphagia should not be considered normal, and its presence in the context of other symptoms warrants investigations by the treating physician.

Complaints of retrosternal sensation of bolus, chest pain, and dyspepsia after swallowing point towards esophageal dysphagia. Esophageal dysphagia has a variety of etiologies. Intrinsic mechanical causes include esophageal rings and webs (Shatzki, Plummer-Vinson), strictures from multiple causes (GERD, scleroderma, caustic injury, post-surgical), neoplasm (squamous cell carcinoma, adenocarcinoma), diverticula, benign masses, among others. Extrinsic mechanical causes include mediastinal mass (lymph nodes, thyromegaly, lung cancer) and vascular compression (enlarged left atrium, aberrant right subclavian artery, right-sided aorta). Neuromuscular causes include achalasia, scleroderma, hypercontractile peristalsis (nutcracker esophagus), hypertensive lower esophageal disorder, Chagas disease, paraneoplastic syndromes; etc. Inflammatory causes include eosinophilic esophagitis (EoE), radiation esophagitis, pill-induced esophagitis, and infectious etiologies (cytomegalovirus, candidiasis, herpes simplex, or HIV-associated esophagitis) ⁽²⁾.

In our case, the patient had progressive dysphagia to solids and later to liquids, suggesting a worsening mechanical obstruction, and a 10-kg weight loss over 4

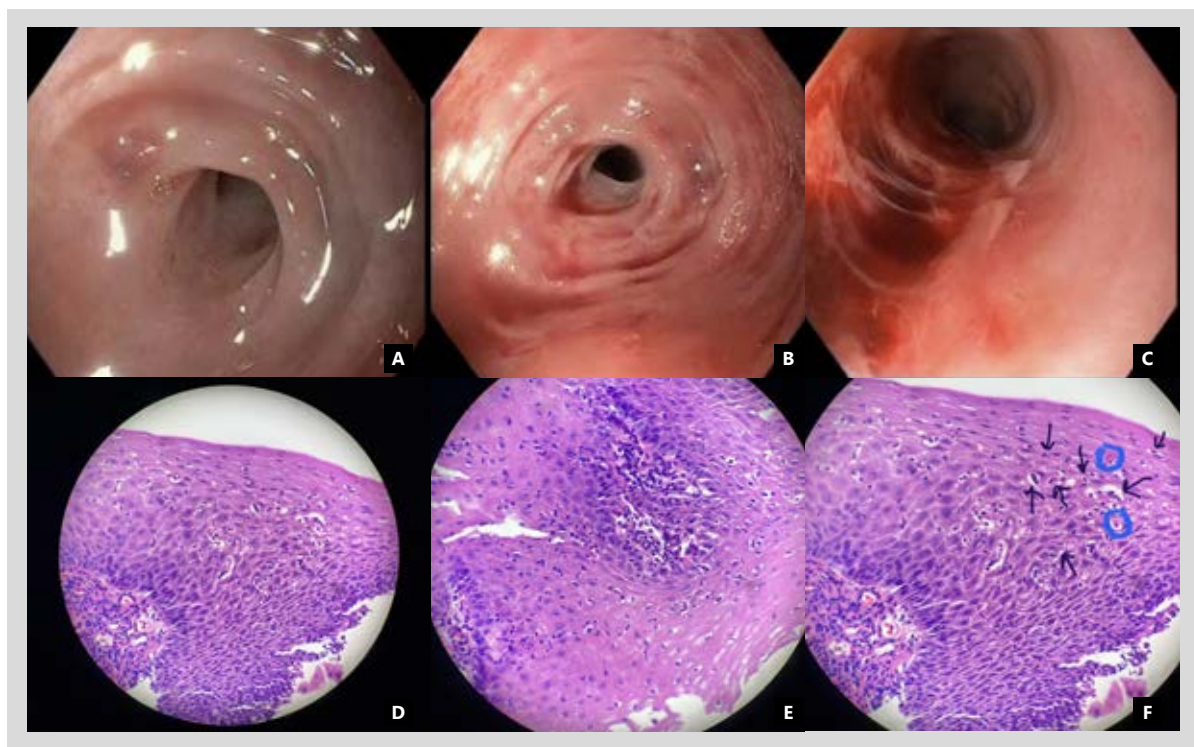


Figure 1. Pictures of esophagogastroduodenoscopy and histopathology analysis of esophageal biopsy samples. **A)** middle esophageal stenosis with edema. **B)** severe stenosis in the distal esophagus before pneumatic dilation. **C)** distal esophagus after pneumatic dilation. Of note, a mild esophageal laceration resulted from the procedure. (Courtesy of Dra Mariam Alsharif, GastroHealth EEUU).

months. This was particularly concerning for a possible neoplasm causing mechanical obstruction, and therefore an EGD was performed. The gross evaluation showed ring formation with multiple stenoses. Esophageal rings are mostly asymptomatic but can sometimes cause intermittent dysphagia to solids that slowly progress to liquids after years. Symptoms are present when the luminal diameter is less than 12 mm⁽³⁾. Esophageal rings are associated with hiatal hernia, chronic irritation caused by GERD, and eosinophilic esophagitis⁽³⁾.

Eosinophilic esophagitis is an immune-mediated condition that affects males and young people more often but can also appear in the elderly⁽⁴⁾. Dysphagia is the main symptom, and can also cause food impaction, chest pain, refractory heartburn, and upper abdominal pain⁽⁵⁾. Endoscopic findings include furrows (vertical lines in the mucosa), concentric rings with esophageal narrowing (trachealization), exudates, edema and strictures⁽⁵⁾. The International consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis established specific criteria to diagnose EoE. This consists of symptoms of esophageal dysfunction and at least 15 eosinophils per high-powered field (or ~60 eosinophils per mm²) on esophageal biopsy, and after evaluation of other disorders that could cause esophageal eosinophilia⁽⁶⁾. In this case, the patient had recalcitrant dysphagia, which represents esophageal dysfunction, and the biopsy showed multiple intraepithelial lymphocytes and no eosinophils, ruling out EoE, and confirming lymphocytic esophagitis.

Lymphocytic esophagitis is a chronic inflammatory disorder of the esophagus, characterized by the presence of peripapillary intraepithelial lymphocytes in the absence or minimal presence of intraepithelial granulocytes⁽⁷⁾. It is more prevalent in older women, and is associated with GERD, motility disorders (i.e. achalasia), tobacco use, allergies, hypothyroidism and the use of certain medications like aspirin or statins⁽⁸⁾. Patients usually present with dysphagia, heartburn, chest pain, and upper abdominal pain, similar to EoE. Endoscopic findings are varied, ranging from a normal-appearing esophagus to strictures, rings, furrows, erosive esophagitis, edema, and white plaques⁽⁹⁾. Even though the diagnosis is made by histopathological evaluation, in contrast to EoE, there are no standardized criteria and no agreement on the number of intraepithelial lymphocytes required for diagnosis. However, the criteria most accepted involves a pattern of 20 intraepithelial lymphocytes per high-power field, few or absent granulocytes, and spongiosis⁽¹⁰⁾. A study by Cohen *et al.* identified strictures in 8.3% of patients with lymphocytic esophagitis⁽¹¹⁾. In our case, the patient presented with many gross endoscopic findings including rings, edema, and a stricture with a luminal diameter of less than 10 mm (Figure 1). Therefore, endoscopic dilation was performed, and the patient recovered fully. Based on reported cases, dilation can be repeated if needed⁽¹⁰⁾. Of

note, there is a lack of evidence-based clinical guidelines to treat lymphocytic esophagitis, and treatment alternatives usually mimic those for EoE, with high-dose proton-pump inhibitors (PPIs) being the first alternative. Currently, it is unclear if the reported improvement with PPIs is due to an improvement of lymphocytic esophagitis, or an improvement of concomitant GERD⁽¹²⁾.

In conclusion, lymphocytic esophagitis as a cause of dysphagia must be considered when evaluating patients for dysphagia, particularly in the elderly. It is necessary to take biopsies when doing an EGD to look for this condition. Patients can present with esophageal strictures and pneumatic dilation may be required.

REFERENCES

1. Thiyaalingam S, Kulinski AE, Thorsteinsdottir B, Shindelar KL, Takahashi PY. Dysphagia in Older Adults. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(2):488-97. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.001.
2. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(5):259-70. doi: 10.1038/nrgastro.2015.49.
3. Ghazaleh S, Patel K. Esophageal Webs and Rings. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
4. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(4):589-96.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.008.
5. Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA*. 2021;326(13):1310-1318. doi: 10.1001/jama.2021.14920.
6. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, *et al.* Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1022-1033.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.009.
7. Aleem A, Tian C. Lymphocytic Esophagitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
8. Zaver HB, Ghaz H, Malviya BJ, Brahmabhatt B, Palmer WC, Lacy BE, *et al.* Lymphocytic Esophagitis: Assessing Risk Factors and Clinical Outcomes. *Dig Dis Sci*. 2021;66(11):3976-84. doi: 10.1007/s10620-020-06706-4.
9. Pittman ME. Lymphocytic Esophagitis: Current Understanding and Controversy. *Am J Surg Pathol*. 2022;46(1):e55-e63. doi: 10.1097/PAS.0000000000001667.
10. Rouphael C, Gordon IO, Thota PN. Lymphocytic esophagitis: Still an enigma a decade later. *World J Gastroenterol*. 2017;23(6):949-956. doi: 10.3748/wjg.v23.i6.949.
11. Cohen S, Saxena A, Waljee AK, Piraka C, Purdy J, Appelman H, *et al.* Lymphocytic Esophagitis: A Diagnosis of Increasing Frequency. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(10):828-32. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182500de8.
12. Islam S, Lee A, Lampe G. Lymphocytic esophagitis: An Australian (Queensland) case series of a newly recognized mimic of eosinophilic esophagitis. *JGH Open*. 2019;3(5):400-4. doi: 10.1002/jgh3.12175.



REPORTE DE CASO

Complicaciones infrecuentes en un solo paciente: perforación esofágica, lesión vascular cervical e infección de tejidos blandos causadas por una espina de pescado

Infrequent complications in a single patient: esophageal perforation, cervical vascular injury, and soft tissue infection caused by a spine

Hernando Marulanda Fernández^{1,2} , Juan Sebastián Frías Ordoñez³ , Zoraida Contreras⁴ , Jorge Peñafiel Ruiz⁴ , William Otero Regino^{1,3,5} 

¹ Centro de Gastroenterología, Bogotá, Colombia.

² Gastroenterología y endoscopia digestiva, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia.

³ Gastroenterología y endoscopia digestiva, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

⁴ Cirugía general, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia.

⁵ Gastroenterología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Recibido: 19/6/2024
Aprobado: 11/11/2024
En línea: 30/12/2024

Contribución de los autores

Todos los autores analizaron e interpretaron los datos del paciente, escribieron el manuscrito, analizaron e interpretaron la imagen y contribuyeron a la preparación del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Conflicto de intereses

Los autores no declararon conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores no recibieron apoyo financiero.

Citar como

Marulanda Fernández H, Frías Ordoñez JS, Contreras Z, Peñafiel Ruiz J, Otero Regino W. Complicaciones infrecuentes en un solo paciente: perforación esofágica, lesión vascular cervical e infección de tejidos blandos causadas por una espina de pescado. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):391-5. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1753

Correspondencia:

William Otero-Regino
Unidad de Gastroenterología,
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, Colombia. Calle 44 # 59-75,
Bogotá 220246, Colombia.
E-mail: waoteror@gmail.com

RESUMEN

En este artículo, presentamos un caso clínico excepcionalmente raro y desafiante. Se trata de una mujer de 65 años que, mientras comía, ingirió accidentalmente una espina. Este cuerpo extraño, tras ser ingerido, migró desde el esófago proximal, hasta penetrar en la vena yugular interna izquierda. Este fenómeno inusual presentó como síntoma principal, disfagia alta de curso agudo, acompañada de un hematoma en el hemicuello izquierdo. Este caso no solo destaca la gravedad potencial de la ingesta accidental de cuerpos extraños, sino también la posibilidad de migración a localización infrecuentes potencialmente graves que conlleva a retos diagnósticos y terapéuticos. La migración de cuerpos extraños a través de los tejidos blandos y su posterior impacto en estructuras vasculares críticas son eventos extremadamente raros y requieren una intervención médica inmediata y especializada.

Palabras clave: Migración de Cuerpo Extraño; Cuerpos Extraños; Esófago; Tracto Gastrointestinal Superior; Tomografía; Urgencias Médicas (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

In this article, we present an exceptionally rare and challenging clinical case. It concerns a 65-year-old woman who, while eating, accidentally ingested a thorn. This foreign body, after being swallowed, migrated from the proximal esophagus, until it penetrated the left internal jugular vein. This unusual phenomenon presented as the main symptom, high dysphagia of acute course, accompanied by a hematoma in the left hemicolllar. This case not only highlights the potential seriousness of accidental foreign body ingestion, but also the possibility of migration to potentially serious infrequent locations leading to diagnostic and therapeutic challenges. Foreign body migration through soft tissue and subsequent impact on critical vascular structures are extremely rare events and require immediate and specialized medical intervention.

Keywords: Foreign-Body Migration; Foreign Bodies; Esophagus; Upper Gastrointestinal Tract; Tomography; Emergencies (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Los cuerpos extraños (CE) migratorios que perforan la mucosa del tracto aero-digestivo, y posteriormente atraviesan la pared esofágica para migrar extraluminalmente, representan un desafío clínico significativo ⁽¹⁾. Esta condición, aunque poco frecuente, puede manifestarse con una amplia variedad de síntomas desde leves hasta complicaciones potencialmente mortales. ⁽²⁾ La sospecha clínica se fundamenta en una historia compatible, hallazgos radiológicos específicos y la exclusión endoscópica del cuerpo extraño en el lumen ⁽³⁾. La presentación clínica puede ser engañosa, dificultando el diagnóstico precoz, aumentando el riesgo de complicaciones graves como la perforación esofágica, trombosis vascular e infecciones del cuello ^(4,5). La detección temprana mediante técnicas de imagen,

particularmente la tomografía computarizada, juega un papel crucial en el diagnóstico preciso y la planificación del manejo terapéutico ⁽⁶⁾. Este artículo revisa un caso particularmente complejo de CE migratorio, destacando las complicaciones asociadas como la perforación esofágica, la trombosis de la vena yugular interna y la infección de tejidos profundos del cuello. A continuación, se discutirá en detalle la presentación clínica, los métodos diagnósticos utilizados, el manejo quirúrgico y los resultados de este caso, con el objetivo de proporcionar información valiosa para el abordaje de situaciones similares en la práctica clínica.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 65 años edéntula parcial, usuaria de prótesis dental removible, consulta por un cuadro clínico de una semana de evolución que comenzó con disfagia alta aguda mientras comía pescado. Ante la sospecha de haber ingerido un cuerpo extraño, intentó maniobras con alimentos y un cepillo de dientes para extraerlo como mejoría parcial de los síntomas. Tres días después, ante la persistencia de la disfagia decide consultar a urgencias, el examen clínico fue normal, y se realizó una endoscopia digestiva alta en la cual no se identificó un cuerpo extraño endoluminal, con lo cual se decide dar egreso médico. Luego de siete días del inicio de los síntomas ingresa nuevamente a urgencias tras desarrollar un hematoma en el hemicuello izquierdo. En esta oportunidad el examen reveló un hematoma doloroso de 2×2 cm, ubicado en la región anterior al esternocleidomastoideo en el lado izquierdo. Ante la sospecha de cuerpo extraño migratorio se realizó una tomografía de cuello con contraste en donde se observa cuerpo extraño puntiagudo (espinas) de 15 mm, en la pared lateral izquierda del tercio superior del esófago que penetra hasta la yugular interna (Figura 1), condicionando la presencia de un trombo que ocupa

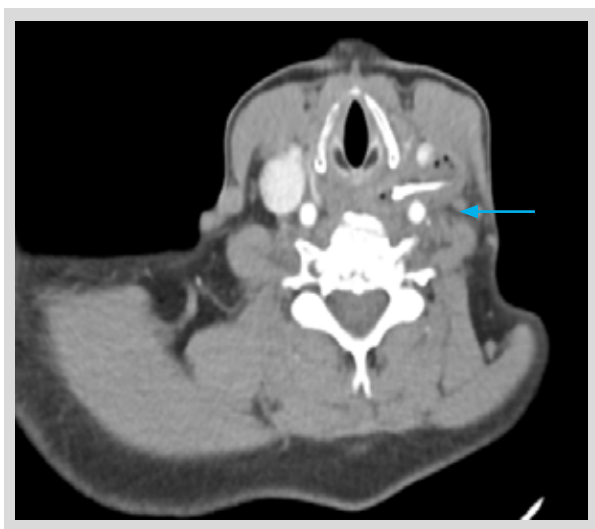


Figura 1. Tomografía de cuello con contraste, en donde se observa cuerpo extraño (flecha) en la pared lateral izquierda del tercio superior del esófago que penetra hasta la yugular interna.

más del 90 % de la luz y enfisema (Figura 2). La paciente fue llevada inmediatamente a cirugía, donde se realizó una cervicotomía. Se logró identificar la presencia del CE (Figura 3A), que había causado una perforación de 8 mm en el esófago (Figura 3B) y de aproximadamente 4 mm en la cara medial de la vena yugular interna izquierda, con fibrosis y trombosis (Figura 3C). Durante la disección del segmento esofágico comprometido, se logra la extracción del cuerpo extraño (Figura 3D), observando la salida de pus. Se ligo la vena yugular interna y se realizó un cierre primario del esófago, se utilizó un colgajo pediculado del músculo esternocleidomastoideo como refuerzo. Se indicó nutrición enteral por sonda durante el postoperatorio. La paciente evolucionó favorablemente, completó el tratamiento antibiótico y no presentó complicaciones durante la observación clínica ni en el seguimiento tomográfico. Tras garantizar la tolerancia a la vía oral, se continuó con el manejo y seguimiento ambulatorio.

Consideraciones éticas

Aprobación ética y consentimiento para participar: Este informe fue aprobado por el paciente y la familia.

Consentimiento para publicación: Se tomó el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de este Informe de caso y las imágenes que lo acompañan.

Disponibilidad de datos y materiales: El intercambio de datos no es aplicable a este artículo ya que no se generaron ni analizaron conjuntos de datos durante el estudio actual.



Figura 2. Tomografía de cuello con contraste, en donde se observa la presencia de trombo que ocupa más del 90 % de la luz (A) y enfisema (B).

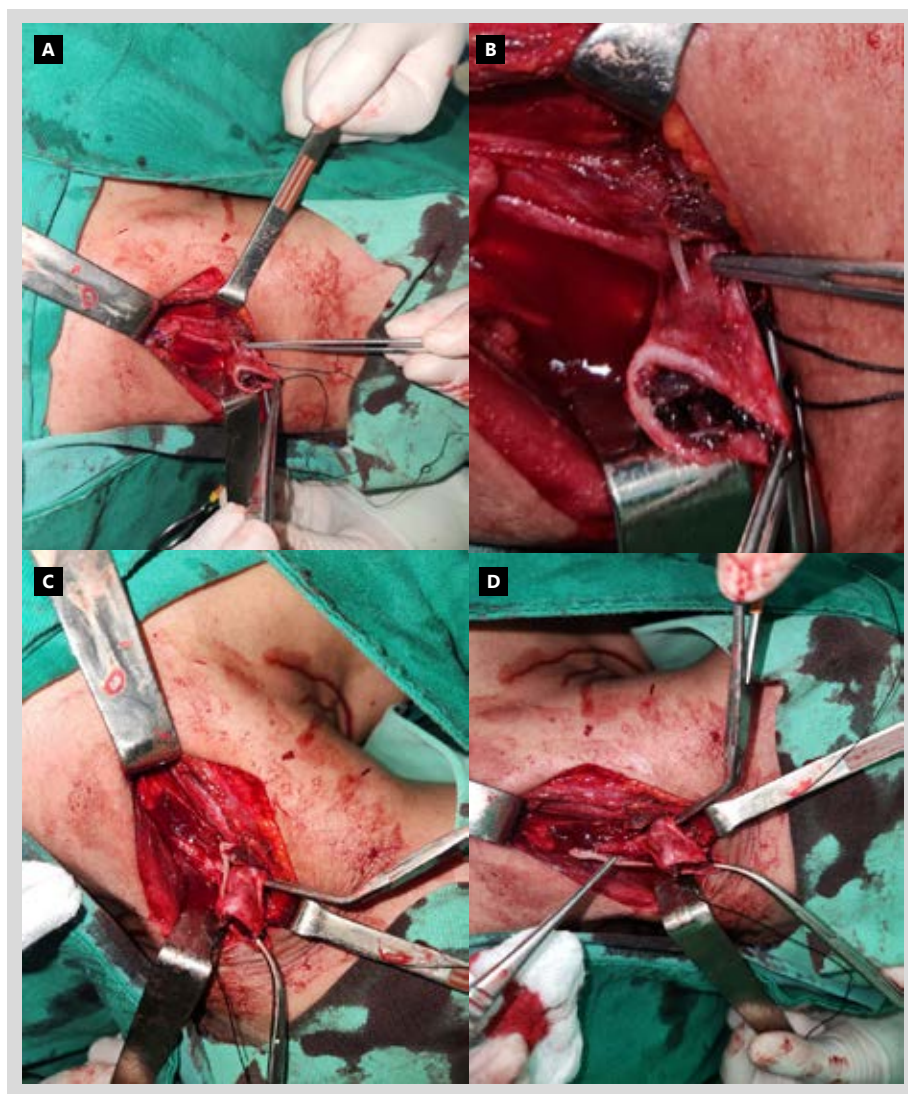


Figura 3. A) Hallazgos quirúrgicos, disección del segmento esofágico comprometido. B) Perforación de la vena yugular interna izquierda. C) Identificación del cuerpo extraño. D) Extracción del cuerpo extraño.

DISCUSIÓN

Se denomina como cuerpo extraño (CE) migratorio a aquel CE que ha sido ingerido y perfora la mucosa del tracto aero-digestivo, con migración extraluminal⁽⁷⁾. Su sospecha clínica se fundamenta en: 1 una historia clínica sugestiva, 2 hallazgo positivo en la radiografía o tomografía del cuello, y 3 hallazgos negativos en la endoscopia⁽⁸⁾. Los síntomas en su presentación pueden ser engañosos, e incluyen odinofagia, disfagia, sensación de globo, sialorrea y emesis, hasta síntomas respiratorios como disnea, tos, asfixia y estridor, hasta ser completamente asintomático⁽⁹⁾. En cuanto a las características demográficas, se sabe que la migración de CE ocurre comúnmente en adultos sin predilección de sexo, que puede ocurrir después de las 24 horas de ingestión, y puede haber falta de concepción por

parte de los pacientes acerca esta condición, y asumir que sus síntomas iniciales son triviales y que pueden disminuirse con el paso de los días. Este retraso en la presentación es uno de los probables factores responsables de la migración. Se ha encontrado mayor riesgo en alcoholismo crónico, pacientes edéntulos, uso de prótesis dentarias e historia de enfermedad psiquiátrica⁽¹⁰⁾. El presente caso se caracterizó por haber presentado características clínicas para sospecha de migración extraluminal, presentando un espectro de síntomas, como disfagia aguda alta persistente y posterior desarrollo de un hematoma en el hemicuello izquierdo, en una paciente edéntula parcial usuaria de prótesis dental removible.

De acuerdo a la literatura, la mayoría de cuerpos extraños (CE) ingeridos se incrustan en las amígdalas, la base de la

lengua o la valleculea y pueden extraerse fácilmente por vía endoscópica. En una minoría de casos, el CE penetra la mucosa esofágica y migra a través de esta ⁽¹¹⁾. En algunos casos, el cuerpo extraño puede migrar completamente a través de la pared esofágica e impactar en estructuras cervicales, e incluso asociarse a complicaciones infecciosas o vasculares ⁽¹²⁾. Los cuerpos extraños (CE) con mayor tendencia a migrar corresponden a huesos afilados y agujas. Los sitios más comunes de perforación son la pared lateral del esófago hacia el espacio paraesofágico y la dehiscencia de Killian ⁽¹³⁾ mientras que se han descrito migraciones inusuales a hígado ⁽¹⁴⁾, bazo ⁽¹⁵⁾, peritoneo ⁽¹⁶⁾, páncreas ⁽¹⁷⁾, glándula submandibular y tiroides ⁽¹⁸⁾. La migración puede ser espontánea debido a ondas peristálticas o por contracciones repetidas del cricofaríngeo en la parte proximal del cuerpo extraño. Otras causas de migración pueden ser la endoscopia, especialmente cuando el paciente lucha durante los intentos de extracción al ser realizada bajo anestesia local ⁽¹⁹⁾. El presente caso corresponde al primer caso descrito de tres complicaciones asociadas a la migración del (CE) cada una de ellas potencialmente fatales, como lo son: la perforación esofágica, la disección de la vena yugular interna, e infección de tejidos profundos del cuello, con necesidad de cirugía, y supervivencia de la paciente tras los procedimientos realizados.

Las características propias del CE son un factor importante que llevan a migración. A partir de estudios previos se ha encontrado que los CE afilados y lineales son aquellos con mayor riesgo de penetración en la mucosa y migración extraluminal. Otro aspecto de interés es el tamaño más relacionado con la migración, como tal, no se encontraron medidas absolutas, y estas varían entre 4mm a 20mm. ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ También, se ha descrito si el CE presenta un extremo afilado con dureza puede ser suficiente para penetrar en el esófago, y aquellos CE con orientación horizontal son más propensos a migrar extraluminalmente ⁽²⁰⁾. Y los sitios de mayor penetración corresponden a la hipofaringe y el esófago cervical, la cual se ve facilitada por la contracción de los músculos hipofaríngeos y cricofaríngeos ⁽²¹⁾. Muchos de estos factores se encontraban en el caso presentado tratándose de un objeto afilado, lineal, con tamaño menor a 2 cm, con orientación horizontal, y que llevó a penetración en pared de esófago cervical.

El manejo de la perforación esofágica sigue siendo un desafío, la tasa de mortalidad por perforación esofágica es del 33% ⁽²²⁾. Las complicaciones graves, como el absceso mediastínico o las lesiones vasculares, pueden duplicar la tasa de mortalidad, el diagnóstico tardío también aumenta el riesgo ⁽²³⁾. Diagnosticar la perforación esofágica puede ser difícil debido a que en un tercio de los casos se presentan síntomas atípicos, lo que lleva a un diagnóstico tardío y a un aumento en las tasas de mortalidad ⁽²⁴⁾. Actualmente, la tomografía computarizada (TC) está ampliamente disponible y permite un diagnóstico rápido, a pesar que no se obtiene de modo rutinario en la evaluación de CE, permite definir la localización del cuerpo extraño migrante y diagnosticar las complicaciones, así como planificar la estrategia terapéutica ⁽²⁵⁾. Además, en comparación a la radiografía simple se ha demostrado superioridad para

brindar detalles en relación a localización y orientación, así como demostrar la migración ⁽²⁶⁾, y costo-efectividad ⁽²⁷⁾.

La trombosis de la vena yugular interna es un evento vascular raro que se puede definir como la formación de un trombo ubicado intraluminalmente en la vena yugular interna. Las etiologías más comunes incluyen el uso de catéter venoso central de forma prolongada, el uso de drogas intravenosas ⁽²⁸⁾, el síndrome de hiperestimulación ovárica ⁽²⁹⁾, infecciones y malignidades ⁽³⁰⁾. Esta afección puede resultar en complicaciones graves como embolia pulmonar y síndrome postrombótico. El mecanismo de la trombosis venosa se atribuye a la tríada de Virchow: daño endotelial, hipercoagulabilidad y alteración del flujo sanguíneo ⁽³¹⁾. En nuestro caso tenemos daño endotelial por una espina y alteración del flujo sanguíneo resultante de una infección profunda del cuello que activa factores de coagulación iniciando el proceso trombótico.

Para los pacientes con trombosis de la vena yugular, la mayoría de los autores recomiendan un tratamiento conservador con antibióticos intravenosos y drenaje quirúrgico de las infecciones profundas del cuello ⁽³²⁾. No se ha recomendado de forma rutinaria la escisión de la vena yugular interna ni el tratamiento anticoagulante ⁽³³⁾. La trombectomía quirúrgica en venas centrales es técnicamente difícil y estaría reservada para casos refractarios a antibióticos intravenosos y tratamiento anticoagulante ⁽³⁴⁾. En nuestro caso ligamos la vena yugular interna izquierda, para evitar la extensión del trombo y los riesgos de sangrado.

En conclusión, se requiere de un índice alto de sospecha clínica para reconocer la migración de un CE. La intervención temprana es de importancia para la prevención de complicaciones. Las características principales son incluyen objetos afilados, lineales, con tamaño variable, de disposición horizontal. La migración de CE se ve facilitada por movimientos voluntarios e involuntarios de músculos cervicales y a nivel visceral durante la deglución. La endoscopia digestiva alta es el estudio de elección. La imposibilidad de identificar un cuerpo extraño ingerido mediante la endoscopia no descarta su presencia. La persistencia de los síntomas y la aparición de signos de alarma deben alertar sobre la posibilidad de un cuerpo extraño migratorio, por lo que nuestra recomendación es que debe realizar una tomografía como estudio complementario necesario para descartar completamente la presencia de CE migratorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kavitha AK, Pinto O, Moras K, Lasrado S. An unusual migrated foreign body. *J Clin Diagn Res.* 2010;4:2903-2906.
2. Divya G, Hameed AS, Ramachandran K, Vinayak KV. Extraluminal migration of foreign body: a report of two cases. *Int J Head Neck Surg.* 2013;4(2):98-101. doi: 10.5005/jp-journals-10001-1150.
3. Jayachandra S, Eslick GD. A systematic review of paediatric foreign body ingestion: Presentation, complications, and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(3):311-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.11.025.

4. Pelucchi S, Bianchini C, Ciorba A, Pastore A. Unusual foreign body in the upper cervical oesophagus: case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27(1):38-40.
5. Benmansour N, Ouattassi N, Benmlih A, Elalami MN. Vertebral artery dissection due to an esophageal foreign body migration: A case report. *Pan Afr Med J.* 2014;17:1-2. doi: 10.11604/pamj.2014.17.96.3443.
6. Salil Kumar K, Rajan P, Muraleedharan Nampoothiri P, Jalaludhin J. Penetrating oesophageal foreign body. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;55(3):194-5. doi: 10.1007/BF02991953.
7. Koh WJ, Lum SG, Al-Yahya SN, Shanmuganathan J. Extraluminal migration of ingested fish bone in the upper aerodigestive tract: A series of three cases with broad clinical spectrum of manifestations and outcomes. *Int J Surg Case Rep.* 2021;89:106606. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106606.
8. Grayson N, Shanti H, Patel AG. Liver abscess secondary to fishbone ingestion: Case report and review of the literature. *J Surg Case Reports.* 2022;2022(2):rjac026. doi: 10.1093/jscr/rjac026.
9. Sierra-Ruiz M, Sáenz-Copete JC, Enriquez-Marulanda A, Ordoñez CA. Extra luminal migration of ingested fish bone to the spleen as an unusual cause of splenic rupture: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2016;25:184-7. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.06.028.
10. Fan T, Wang CQ, Song YJ, Wu WY, Wei YN, Li XT. Granulomatous Inflammation of Greater Omentum Caused by a Migrating Fishbone. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2022;32(8):S124-6. doi: 10.29271/jcpsp.2022.Supp2.S124.
11. Mulita F, Kehagias D, Tchabashvili L, Iliopoulos F, Drakos N, Kehagias I. Laparoscopic removal of a fishbone migrating from the gastrointestinal tract to the pancreas. *Clin Case Reports.* 2021;9(3):1833-4. doi: 10.1002/ccr3.3822.
12. Lee T-H, Park S-W, Ryu S, Cho KJ, Won SJ, Park JJ. Two cases of extraluminal migration of fishbones into the thyroid gland and submandibular gland. *Ear, Nose Throat J.* 2022;14556132210987. doi: 10.1177/01455613221098787.
13. Goh YH, Tan NG. Penetrating oesophageal foreign bodies in the thyroid gland. *J Laryngol Otol.* 1999;113(8):769-71. doi: 10.1017/s0022215100145165.
14. Chee LWJ, Sethi DS. Diagnostic and therapeutic approach to migrating foreign bodies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(2 Pt 1):177-80. doi: 10.1177/000348949910800213.
15. Remsen K, Biller HF, Lawson W, Som ML. Unusual presentations of penetrating foreign bodies of the upper aerodigestive tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1983;92(4 Suppl. 105):32-44. doi: 10.1177/00034894830920s403.
16. Sekar R, Raja K, Ganesan S, Alexander A, Saxena SK. Migrated Foreign Body of Upper Digestive Tract—A Ten-Year Institutional Experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74:5577-83. doi: 10.1007/s12070-021-02890-5.
17. Vadhera R, Gulati SP, Garg A, Goyal R, Ghai A. Extraluminal hypopharyngeal foreign body. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;61(1):76-8. doi: 10.1007/s12070-009-0039-z.
18. Zohra T, Ikram M, Iqbal M, Akhtar S, Abbas SA. Migrating foreign body in the thyroid gland, an unusual case. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2006;18(3):65-6.
19. Osinubi OA, Osiname AI, Pal A, Lonsdale RJ, Butcher C. Foreign body in the throat migrating through the common carotid artery. *J Laryngol Otol.* 1996;110(8):793-5. doi: 10.1017/s0022215100134991.
20. Lue AJ, Fang WD, Manolidis S. Use of plain radiography and computed tomography to identify fish bone foreign bodies. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2000;123(4):435-8. doi: 10.1067/mhn.2000.99663.
21. Drakos P, Ford BC, Labropoulos N. A systematic review on internal jugular vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020;8(4):662-666. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.03.003.
22. Agha R.A., Franchi T., Sohrabi C., Mathew G., Kerwan A., SCARE Group The SCARE 2020 guideline: updating consensus Surgical CAse REport (SCARE) guidelines. *Int. J. Surg.* 2020;84:226-230. doi: 10.1016/j.ijso.2020.10.034.
23. Lin D, Reeck JB, Murr AH. Internal jugular vein thrombosis and deep neck infection from intravenous drug use: management strategy. *Laryngoscope.* 2004;114(1):56-60. doi: 10.1097/00005537-200401000-00009.
24. Kim JE, Ryoo SM, Kim YJ. Incidence and clinical features of esophageal perforation caused by ingested foreign body. *Korean J. Gastroenterol.* 2015;66(5):255-260. doi: 10.4166/kjg.2015.66.5.255.
25. ASGE Standards of Practice Committee; Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, Appalaneeni V, Banerjee S, *et al.* Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest. Endosc.* 2011;73(6):1085-1091. doi: 10.1016/j.gie.2010.11.010.
26. Ambe P, Weber SA, Schauer M. Swallowed foreign bodies in adults. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2012;109(50):869-875. doi: 10.3238/arztebl.2012.0869.
27. Shrimel MG, Johnson PE, Stewart MG. Cost-effective diagnosis of ingested foreign bodies. *Laryngoscope.* 2007;117(5):785-93. doi: 10.1097/MLG.0b013e31803c568f.
28. D'Costa H, Bailey F, McGavigan B, George G, Todd B. Perforation of the oesophagus and aorta after eating fish: An unusual cause of chest pain. *Emerg Med J.* 2003;20(4):385-6. doi: 10.1136/emj.20.4.385.
29. Brinster CJ, Singhal S, Lee L, Marshall MB, Kaiser LR, Kucharczuk JC. Evolving options in the management of esophageal perforation. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(4):1475-83. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.08.037.
30. Joshi AA, Bradoo RA. A foreign body in the pharynx migrating through the internal jugular vein. *Am J Otolaryng.* 2003;24(2):89-91. doi: 10.1053/ajot.2003.20.
31. Peng A, Li Y, Xiao Z, Wu W. Study of clinical treatment of esophageal foreign body-induced esophageal perforation with lethal complications. *Eur Arch Oto-Rhino-L.* 2012;269(9):2027-36. doi: 10.1007/s00405-012-1988-5.
32. Sengupta S, Kalkonde Y, Khot R. Idiopathic bilateral external jugular vein thrombosis—a case report. *Angiology.* 2001;52(1):69-71. doi: 10.1177/000331970105200110.
33. Chowdhury K, Bloom J, Black MJ. Spontaneous and nonspontaneous internal jugular vein thrombosis. *Head Neck.* 1990;12(2):168-173. doi: 10.1002/hed.2880120214.
34. Lee SH, Park JW, Han M. Internal jugular vein thrombosis with OHSS. *J. Clin. Ultrasound.* 2017;45(7):450-452. doi: 10.1002/jcu.22423.

Rotura esplénica espontánea posterior a estudios endoscópicos: a propósito de un caso

Spontaneous splenic rupture following endoscopic studies: a case report

Sara Patiño-Franco^{1,a} , Sergio Luis Jaramillo-Escobar^{2,a} , Miguel Andrés Neira-Rincón^{1,3,b} ,
María Clara Mendoza-Arango^{2,3,b} 

¹ Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

² Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Servicio de Cirugía General, Clínica Las Vegas, Medellín, Colombia.

^a Residente de cirugía general.

^b Cirujano general.

Recibido: 21/4/2024
Aprobado: 10/12/2024
En línea: 30/12/2024

Contribución de los autores

SPF, SLJE, MANR, MCMA: Concepción del trabajo; SPF, SLJE: Metodología; MANR, MCMA: Supervisión; SPF: Redacción, Preparación del borrador original; SLJE: Redacción, Revisión y edición.

Conflicto de intereses

Los autores no declararon conflictos de interés.

Financiamiento

No se recibió ningún tipo de financiamiento o subvención

Citar como

Patiño-Franco S, Jaramillo-Escobar SL, Neira-Rincón MA, Mendoza-Arango MC. Rotura esplénica espontánea posterior a estudios endoscópicos: a propósito de un caso. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):396-9. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1723

Correspondencia:

Sergio Luis Jaramillo Escobar
Calle 65 #80A-95, apto 2102, Medellín,
Colombia
Teléfono (+57) 3137001591
E-mail: sergiolje@gmail.com

RESUMEN

Los estudios endoscópicos, en la actualidad, se caracterizan por ser métodos diagnósticos y terapéuticos mínimamente invasivos, que permiten el manejo de un amplio número de patologías y que de la mano de un buen operador presentan pocas complicaciones. La rotura esplénica tanto traumática como espontánea es una entidad poco frecuente, asociada principalmente a traumatismos abdominales o esplenomegalia debido a enfermedades hematológicas respectivamente. La rotura esplénica secundaria a estudios endoscópicos es una complicación con una mortalidad cercana al 5%, de la cual se han reportado solo 100 casos hasta la fecha, ninguno de ellos en Colombia. A continuación, se presenta el caso de un paciente que posterior a una endoscopia digestiva superior y colonoscopia presentó una rotura esplénica, en quien fue fallido el manejo no operatorio propuesto inicialmente, requiriendo esplenectomía emergente, con resultados satisfactorios.

Palabras clave: Rotura del Bazo; Endoscopia; Colonoscopia; Choque; Hipovolemia (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Endoscopic procedures, currently, are characterized by being minimally invasive diagnostic and therapeutic methods, which allow the management of a wide number of pathologies and in the hands of a good operator, present few complications. Both traumatic and spontaneous splenic rupture is a rare entity, mainly associated with abdominal trauma or splenomegaly due to hematological diseases, respectively. Splenic rupture secondary to endoscopic studies is a complication with a mortality close to 5%, of which only 100 cases have been reported to date, none of them in Colombia. Thereafter is the case of a patient who, after an upper digestive endoscopy and colonoscopy, presented a splenic rupture, in whom the non-operative management initially proposed failed, requiring emergent splenectomy, with satisfactory results.

Keywords: Splenic Rupture; Endoscopy; Colonoscopy; Shock; Hypovolemia (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El primer caso de rotura esplénica asociada a estudios endoscópicos fue reportado en la década de los 70^(1,2), sin embargo es una entidad que en todas las latitudes se presenta de forma más frecuente secundaria a traumatismos abdominales, a malignidades hematológicas o incluso a infecciones virales, bacterianas o por parásitos^(3,4).

Desde 1970 se han reportado en la literatura cerca de 100 casos de rotura esplénica debido a estudios endoscópicos^(1,2), lo cual confirma que se trata de una complicación rara, teniendo un poco más clara su fisiopatología cuando es secundaria a una colonoscopia debido a la tracción del ligamento esplenocólico, en especial cuando se trata de un ligamento muy corto y de consistencia firme^(1,5,6).

Si bien los estudios endoscópicos están disponibles desde el siglo XIX, con el paso del tiempo han logrado convertirse no solo en métodos diagnósticos sino también terapéuticos para múltiples patologías⁽⁷⁾. En términos generales, las complicaciones posteriores a estudios endoscópicos se presentan en 1 de

cada 1000 procedimientos, siendo la perforación de víscera hueca la más común ^(7,8). Respecto a la rotura esplénica, es una complicación con una incidencia menor al 0,02% y con una mortalidad cercana al 5% ⁽¹⁻⁶⁾, se presenta más frecuentemente en mujeres entre la sexta y séptima década de la vida ⁽²⁾, cursando con signos y síntomas propios de la hipovolemia como lo son hipotensión, taquicardia, palidez, alteración del estado de consciencia; además se asocian a dolor abdominal que puede ser moderado o presentarse francamente como un abdomen agudo ⁽¹⁾.

Se presenta un caso correspondiente a un paciente atendido en un hospital de mediana complejidad en la ciudad de Medellín, Colombia; y adicionalmente una revisión narrativa de la literatura.

El presente reporte de casos se hizo siguiendo los lineamientos de la guía internacional para reportes de caso CARE. Los datos fueron obtenidos del sistema de historia clínica digital de la institución con previa aprobación del paciente y el comité de ética de la institución.

CASO CLÍNICO

Hombre de 59 años, residente en área urbana, portador de cardiodesfibrilador implantable debido a un evento de muerte súbita en 2020. Tiene antecedentes de hipertensión, prediabetes y tabaquismo activo. Consultó por cuadro clínico de 1 día de evolución caracterizado por dolor en el hombro e hipocondrio izquierdo, posterior a un esfuerzo físico, con una intensidad de 8/10 en la escala análoga del dolor. El dolor se asocia a disnea, frialdad y diaforesis, y se exacerba con el decúbito y la inspiración profunda. Además, relata que un día antes del inicio del dolor se le realizó una endoscopia digestiva superior y colonoscopia. En el examen físico de ingreso presentó taquicardia, palidez, diaforesis y dolor a la palpación profunda de hipocondrio izquierdo, sin masas palpables ni signos de irritación peritoneal.

En laboratorios de ingreso con hemoglobina 18,4 g, hematocrito 55,6%, leucocitos 13 080/mm³, valor absoluto de neutrófilos 11 484/mm³, plaquetas 226 000/mm³,

proteína C reactiva 0,15 mg/dL, creatinina 0,84, gases arteriales con acidosis metabólica compensada y troponina negativa.

Luego de haber descartado un síndrome coronario agudo, se solicitó una tomografía de abdomen contrastada en la que se evidenció líquido libre perihepático, periesplénico, interasas y en el fondo de saco rectovesical ligeramente denso sin evidenciar algún sitio de sangrado activo o de perforación de víscera hueca, bazo disminuido de tamaño y con cambios en su morfología (Figura 1 A, B y C), y aneurisma de arteria ilíaca interna izquierda con signos de trombosis mural con un diámetro de 26 mm.

Dados los resultados de laboratorio y los hallazgos imagenológicos se decidió solicitar paraclínicos de control encontrando una hemoglobina de 15 (caída de 3gr respecto a la previa), en gases arteriales con lactato en 4,4 y bicarbonato 17, y realizar una angiografía por tomografía (AngioTC) de abdomen en la que se evidenció dilatación aneurismática previamente conocida y nuevamente encontrando líquido libre perihepático, periesplénico, interasas descrito como de posibles características hemáticas, y bazo disminuido de tamaño, rotado medialmente y comprimido por un hematoma rotocapsular agudo sin sangrado activo (Figura 2 A, B y C), considerando como diagnóstico presuntivo una rotura esplénica espontánea.

Se decide trasladar a la unidad de cuidados especiales donde ingresa con cifras tensionales en límite inferior, frecuencia cardíaca en rango de normalidad, y nuevo descenso de hemoglobina (12,7 g, caída de 6 g respecto a la de ingreso), por lo que se ordena transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos, gluconato de calcio y ácido tranexámico; sin adecuada respuesta, hemoglobina que continuaba en descenso y con necesidad de inicio de soporte vasopresor por lo cual trasladan a la unidad de cuidados intensivos y programan para esplenectomía emergente.

En el procedimiento requirió manejo con líquidos endovenosos y administración hemocomponentes ante sangrado considerable en la cavidad, se realizó la esplenectomía. En las 12 horas postoperatorias siguientes tuvo



Figura 1. Tomografía de abdomen contrastada. Las imágenes A, B y C corresponden a los cortes axial y coronal respectivamente, se evidencia líquido libre perihepático y periesplénico.

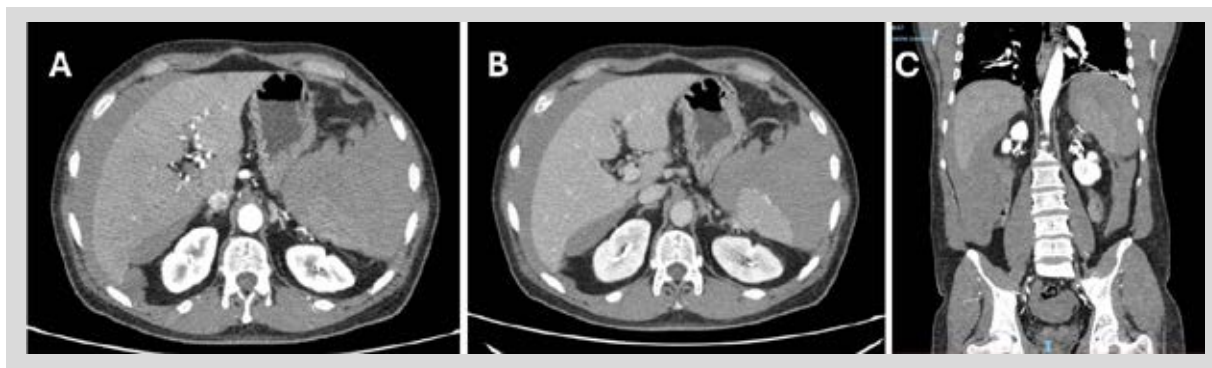


Figura 2. Angiografía por tomografía. Las imágenes A, B y C corresponden a los cortes axial y coronal respectivamente, se evidencia líquido libre perihepático, bazo disminuido de tamaño, con hematoma periesplénico y sin sangrado activo.

nuevo descenso de hemoglobina y mayor requerimiento vasopresor por lo que se llevó a segunda mirada quirúrgica, se controló el sangrado en el lecho esplénico y se empaquetó. Posteriormente, la hemoglobina se estabilizó y se retiró el empaquetamiento sin complicaciones, cerrando la cavidad definitivamente.

Finalmente, el paciente fue dado de alta luego de 10 días de hospitalización durante los cuales adicionalmente presentó una lesión renal aguda que requirió manejo con hemodiálisis de forma transitoria.

Consideraciones éticas

Se contó con el consentimiento informado por parte del paciente. Adicionalmente la institución hospitalaria avaló la realización de este reporte con el visto bueno del comité de ética.

DISCUSIÓN

El bazo es un órgano intraperitoneal que puede pesar entre 80 y 300 g, cubierto por una cápsula fibroelástica la cual da lugar a las trabéculas que dividen el bazo en su interior^(9,10). Anatómicamente se relaciona con el diafragma, estómago, páncreas, riñón izquierdo y ángulo esplénico del colon; protegido por las costillas 9°-10°-11° y suspendido en la cavidad peritoneal por los ligamentos esplenofrénico, gastroesplénico, esplenorenal y esplenocólico⁽¹⁰⁾.

Es irrigado por la arteria esplénica, rama directa del tronco celíaco, la cual varía en su distribución dando lugar a dos tipos de irrigación esplénica: magistral y distributiva, siendo esta última más frecuente y encontrándose hasta en el 70% de las personas. El drenaje venoso está dado por la vena esplénica, la cual discurre posterior al páncreas y se une a la vena mesentérica superior para dar origen a la vena porta⁽¹⁰⁾.

Se conoce como el principal y más grande filtro de sangre del cuerpo, además de ser un órgano fundamental para el sistema inmune⁽⁹⁾.

La endoscopia, un método disponible desde el siglo XIX inicialmente con fines diagnósticos, ha ganado con el paso del tiempo más adeptos quienes se han interesado no solo en su papel diagnóstico sino que han logrado convertirla en un método terapéutico que permite actualmente realizar tratamientos mínimamente invasivos para múltiples patologías⁽⁷⁾. No obstante y pese a ser eventos poco frecuentes, las complicaciones asociadas a los estudios endoscópicos varían según el segmento corporal a evaluar; particularmente en el caso de la endoscopia digestiva superior y la colonoscopia se presentan en aproximadamente 1 de cada 1000 procedimientos, siendo las más comunes la perforación de víscera hueca, la disección submucosa, el sangrado, infecciones, efectos adversos de la sedación^(7,8), y otros mucho menos frecuentes como la rotura esplénica⁽¹¹⁾ con una incidencia menor al 0,02% según los reportes de la literatura⁽¹⁻⁶⁾.

La principal causa de rotura esplénica es la traumática, no obstante un gran porcentaje de roturas esplénicas se producen secundario a malignidades hematológicas e infecciones como Epstein-Barr, *Bartonella henselae* y malaria^(3,4).

La primera rotura esplénica asociada a estudios endoscópicos reportada en la literatura data del año 1974, desde ese momento se han descrito aproximadamente 100 casos hasta la fecha^(1,2). Particularmente y sin tener una razón clara, es una complicación más frecuente en mujeres entre la sexta y séptima década de la vida⁽²⁾, cursando en las primeras 24 horas con síntomas como hipotensión, taquicardia y dolor abdominal⁽¹⁾; en la literatura se describe que cerca del 40% de los pacientes cursan con dolor en hombro izquierdo, 7,8% con mareo, 5,2% presentan colapso súbito y aproximadamente 50% dolor abdominal⁽⁶⁾.

Dado que es una complicación poco frecuente, es de vital importancia que sea sospechada al ingreso del paciente debido a que en pocos minutos puede fallecer por choque hipovolémico⁽¹⁾. Teniendo en cuenta lo previamente mencionado, el primer paso siempre será definir el estado hemodinámico del paciente y la presencia o no signos de irritación peritoneal, en caso de cursar con

choque o abdomen agudo requerirá reanimación hídrica intravenosa y/o hemocomponentes según la disponibilidad de la institución donde se encuentre, además de ser llevado a laparotomía emergente; de lo contrario el estudio diagnóstico inicial será una tomografía de abdomen contrastada, que es el *Gold Standard* ⁽²⁾, para identificar sangrado de origen esplénico u otros diagnósticos diferenciales ⁽¹⁾.

La mayoría de los pacientes cursan con anemia y leucocitosis, sin embargo, al inicio pueden tener valores de hemoglobina normales, presentando descenso solo luego de 6 a 24 horas luego de la rotura ⁽²⁾.

En la actualidad con la facilidad de realizar múltiples procedimientos mediante radiología intervencionista, esta patología no se escapa de sus beneficios; es por esto que siempre que se considere viable luego de la realización de la tomografía, la embolización de la arteria esplénica es una alternativa segura y con buenos resultados, lo cual permite conservar la función del órgano ⁽⁶⁾.

Si bien se han descrito múltiples mecanismos que pueden explicar la rotura esplénica luego de un estudio endoscópico, en el caso de la endoscopia digestiva superior parece ser secundario a la tracción de la curvatura mayor del estómago con la movilización de la sonda y la posterior rotura de los vasos gástricos cortos ⁽³⁻¹²⁾; por su parte en el caso de la colonoscopia es explicado por la tracción del ligamento esplenocólico que puede generar desgarros capsulares y rotura del parénquima, siendo más susceptibles aquellas personas con ligamentos cortos ^(1,5,6). Antecedentes como cirugías intrabdominales u obstrucción intestinal, pueden catalogarse como factores de riesgo para rotura esplénica durante o posterior a una colonoscopia debido a la presencia de adherencias ⁽²⁾. Otros aspectos que pueden aumentar el riesgo de rotura esplénica son la experiencia del operador, la necesidad de toma de biopsias o de realizar polipectomía por la mayor manipulación del colon ⁽⁶⁾, género femenino, tabaquismo, anticoagulación, colon redundante ⁽²⁾, esplenomegalia y otras enfermedades esplénicas presentes al momento del estudio endoscópico ⁽⁵⁾. La mortalidad global secundaria a rotura esplénica por colonoscopia es cercana al 5% ⁽²⁾.

En conclusión, la rotura esplénica posterior a un procedimiento endoscópico es una entidad poco frecuente, que pese a tener unos factores de riesgo parcialmente claros en la literatura, no se tiene en cuenta de forma inmediata cuando un paciente se presenta con algún

signo o síntoma de alarma luego de una endoscopia o colonoscopia, debido a su baja incidencia. Su espectro de presentación puede variar desde signos y síntomas leves, hasta el choque hipovolémico. En nuestro caso no podemos concluir cual de ambos estudios endoscópicos produjo la rotura esplénica, sin embargo y teniendo en cuenta la literatura, nos inclinamos a que haya sido causada por la colonoscopia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cullinane C, Gudyma J, McArdle G. Emergency splenectomy postelective colonoscopy. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016219083. doi: 10.1136/bcr-2016-219083.
2. Barbeiro S, Atalaia-Martins C, Marcos P, Nobre J, Gonçalves C, Aniceto C. Splenic Rupture as a Complication of Colonoscopy. *GE Port J Gastroenterol.* 2017;24(4):188-92. doi: 10.1159/000452695.
3. Estevez-Boullosa P, Alonso-Aguirre PA, Couto-Worner I, Blanco-Rodríguez M, de Llano-Monelos P, Sanchez-Gonzalez F. Splenic rupture following a diagnostic upper endoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(6):235-6. doi: 10.4253/wjge.v2.i6.235.
4. Steele DC, Mohamed AM, Kaza A, McCarthy D. Splenic Rupture Following Colonoscopy. *Dig Dis Sci.* 2017;62(1):72-5. doi: 10.1007/s10620-016-4364-2.
5. Girelli CM, Pometta R, Faccioto C, Mella R, Bernasconi G. First report of splenic rupture following deep enteroscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(9):391-4. doi: 10.4253/wjge.v8.i9.391.
6. Chow BL, Zia K. Postcolonoscopy splenic rupture: the under-reporting of an unpropitious phenomena? *BMJ Case Rep.* 2019;12(9):e231047. doi: 10.1136/bcr-2019-231047.
7. Wells CD, Fleischer DE. Overtubes in gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(3):745-52. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01641.x.
8. Arribas R. Endoscopia digestiva alta. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2008;100(7):437.
9. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(8):606-16. doi: 10.1038/nri1669.
10. Nassar A, Hawn M. Capítulo 57: Bazo. En: Sabiston Tratado de cirugía Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 21ª edición. España: Elsevier; 2022. p. 1566-82.
11. ASGE Technology Committee; Varadarajulu S, Banerjee S, Barth BA, Desilets DJ, Kaul V, *et al*. GI endoscopes. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(1):1-6.e6. doi: 10.1016/j.gie.2011.01.061.
12. Mazulis A, Lakha A, Qazi B, Shapiro A. Delayed Presentation of Splenic Rupture After Endoscopy in a Patient With Hemophilia A: Case Report and Review of the Literature. *ACG Case Rep J.* 2014;1(4):175-7. doi: 10.14309/crj.2014.43.

Pancreatic adenocarcinoma during pregnancy. Case report

Adenocarcinoma pancreático durante el embarazo. Reporte de caso

César Vivian Lopes¹, César Al Alan Elias², Cláudio Mesquita Campello³,
Luis Felipe Carissimi Schmidt⁴, Lucas Torelly Filippi⁵, Eduardo Cambuzzi⁶

¹ Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Santa Casa Hospital, Porto Alegre, Brazil.

² Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Divina Providencia Hospital, Porto Alegre, Brazil.

³ Department of Obstetrics, Divina Providencia Hospital, Porto Alegre, Brazil.

⁴ Department of Clinical Oncology, Divina Providencia Hospital, Porto Alegre, Brazil.

⁵ Department of Surgical Oncology, Divina Providencia Hospital, Porto Alegre, Brazil.

⁶ Department of Pathology, Santa Casa Hospital, Porto Alegre, Brazil.

Received: 17/6/2024

Accepted: 31/10/2024

Online: 30/12/2024

Author contribution

CVL: conceptualization, data curation and analysis, manuscript writing, critical review, final approval; CAE: conceptualization, data analysis, critical review, final approval; CMC: data analysis, critical review, final approval; LFCS: data analysis, critical review, final approval; LTF: data analysis, critical review, final approval; EC: pathology analysis, data curation, critical review, final approval.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding

This study was not supported by any sponsor or funder.

Cite as

Lopes CV, Elias CA, Campello CM, Schmidt LFC, Filippi LT, Cambuzzi E. Pancreatic adenocarcinoma during pregnancy. Case report. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):400-5. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1749

Correspondence:

César Vivian Lopes
E-mail: drcvlope@gmail.com

ABSTRACT

Pancreatic ductal adenocarcinoma during pregnancy is extremely rare. Overall, including our case, only 19 cases confirmed antepartum have been reported to date. We report the case of a 37 year-old woman at 24 weeks of pregnancy in whom a pancreatic adenocarcinoma was identified during investigation of a suspected acute pancreatitis. Surgery was postponed until fetal maturity. However, chemotherapy was not tolerated, clinical condition of the mother worsened after cesarean section, and surgical findings revealed an unresectable disease. Patient died due to septic shock and multiple organ failure, but her child is in very good health. Pancreatic ductal adenocarcinoma during pregnancy carries the same poor prognosis of the general population. A pregnant with severe epigastric pain radiating to the back, in the presence of jaundice and weight loss, should rule out a pancreatic neoplasm. In case a malignancy is identified, the histology diagnosis is required, and decisions should be taken as a consensus between the mother and a multidisciplinary team in a referral center.

Keywords: Adenocarcinoma; Diagnosis; Pancreas; Pregnancy (source: MeSH NLM).

RESUMEN

El adenocarcinoma ductal pancreático durante el embarazo es extremadamente raro. En total, incluyendo nuestro caso, se han reportado hasta la fecha solo 19 casos confirmados anteparto. Se presenta el caso de una mujer de 37 años, a las 24 semanas de embarazo, fue diagnosticada con un adenocarcinoma durante la investigación de una sospecha de pancreatitis aguda. La cirugía se pospuso hasta la madurez fetal. Sin embargo, la quimioterapia no fue tolerada, la condición clínica de la madre empeoró tras la cesárea y los hallazgos quirúrgicos revelaron una enfermedad irreseccable. La paciente falleció debido a shock séptico y falla multiorgánica, pero su hijo se encuentra en muy buen estado de salud. El adenocarcinoma ductal pancreático durante el embarazo tiene el mismo mal pronóstico que en la población general. Una mujer embarazada con dolor epigástrico severo que irradia hacia la espalda, en presencia de ictericia y pérdida de peso, debe descartar una neoplasia pancreática. En caso de identificarse una malignidad, se requiere un diagnóstico histológico, y las decisiones deben tomarse de manera consensuada entre la madre y un equipo multidisciplinario en un centro de referencia.

Palabras clave: Adenocarcinoma; Diagnóstico; Páncreas; Embarazo (fuente: DeCS Bireme).

INTRODUCTION

Cancer in pregnancy comprises malignancies diagnosed during pregnancy or within 1 year after delivery ⁽¹⁾. Pancreatic neoplasms during pregnancy can be cystic or solid lesions. Pancreatic cystic neoplasms, either the mucinous or the solid pseudopapillary lesions, and neuroendocrine tumors, especially the insulinomas, are more common and have a better prognosis ⁽²⁻⁴⁾. On the other hand, pancreatic ductal adenocarcinoma is extremely rare and carries a poor prognosis. There have been a few cases of pancreatic adenocarcinoma reported during pregnancy, and only 18 of them were confirmed antepartum ⁽⁵⁻²²⁾.

Herein, we describe a new case, and review all the few cases of pancreatic adenocarcinoma diagnosed antepartum during pregnancy.

CASE REPORT

A 37 year-old pregnant woman at 24 weeks of gestation was admitted to the Obstetric Department of the Divina Providencia Hospital with a history of epigastric pain radiating to the back, vomiting, choluria, and jaundice. Previous obstetric history revealed a normal term delivery three years earlier, and routine prenatal evaluations and obstetric ultrasounds were normal.

Remarkable laboratory data on admission showed high serum levels of alanine aminotransferase (330 U/L), aspartate aminotransferase (144 U/L), total bilirubin (6.4 mg/dL), direct bilirubin (5.8 mg/dL), alkaline phosphatase (442 U/L), gamma-glutamyl-transpeptidase (348 U/L), and amylase (442 U/L). An abdominal ultrasound demonstrated a previous cholecystectomy, no residual gallstones in the biliary tract, and an ill-defined mass at the pancreatic head with dilatation of the common bile duct.

A non-contrast magnetic resonance imaging (MRI) was performed, revealing a 4-cm solid lesion at the pancreatic head, dilating biliary (18 mm) and pancreatic (4 mm) ducts, without evidence of large blood vessels involvement (Figure 1).

Serum levels of carbohydrate antigen (CA 19-9) were elevated (2,474 U/mL). A plastic biliary stent was placed by endoscopic retrograde cholangiopancreatography to relieve the jaundice. A lead shield was in place to minimize radiation exposure to the fetus. After a few days, patient was submitted to an endoscopic ultrasound evaluation with biopsy of the mass (Figure 2).

A pathologist was on site to guarantee a quick and definitive diagnosis, and the histopathology confirmed a ductal adenocarcinoma (Figure 3).

At this moment, with a pancreatic carcinoma at clinical stage IB (cT2N0M0), a collaborative decision between a multidisciplinary team and the family was to begin neoadjuvant chemotherapy during pregnancy, guaranteeing the fetal maturity and postponing surgery.

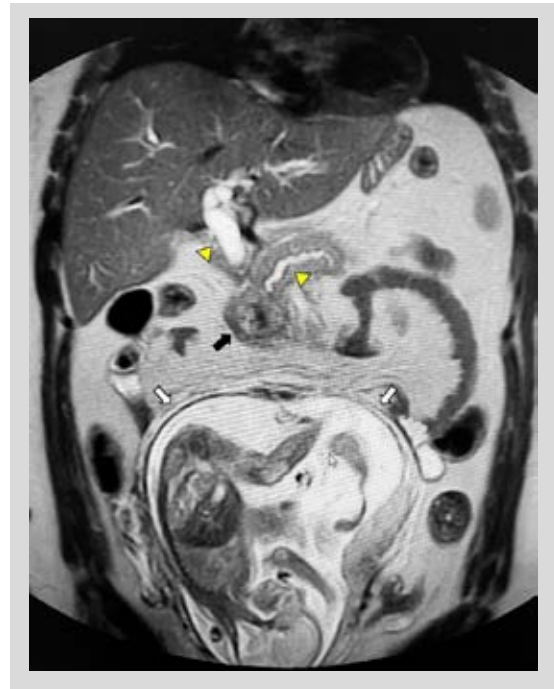


Figure 1. Non-contrast abdomino-pelvic T2-weighted coronal MRI demonstrating a 4-cm solid mass at the pancreatic head (black arrow) with marked dilatation of the common bile duct and the main pancreatic duct (yellow arrowheads). A 24-week gravid uterus with a normal fetus can also be seen (with the arrows).

Chemotherapy with folinic acid, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin (Folfirinox) was administered on an inpatient basis for a close monitoring of the mother and fetus. After 2 cycles, patient developed an afebrile neutropenia, and chemotherapy had to be interrupted. The delivery was delayed until 34 weeks of gestation, two weeks after interruption of the chemotherapy to allow the recovery of maternal bone marrow, and 2 doses of betamethasone were given at 30 weeks to promote the fetal lung maturation.

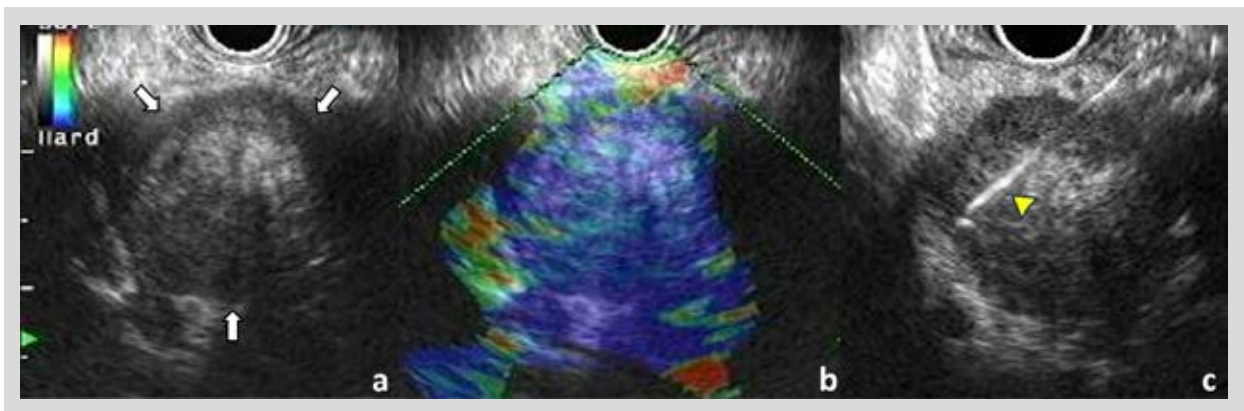


Figure 2. Linear-array endosonography. a) A hypoechoic heterogeneous mass with ill-defined borders at the pancreatic head (with the arrows). b) EUS elastography of the pancreatic lesion demonstrating the solid nature of the mass (blue color area). c) EUS-guided core-needle biopsy (yellow arrowhead).

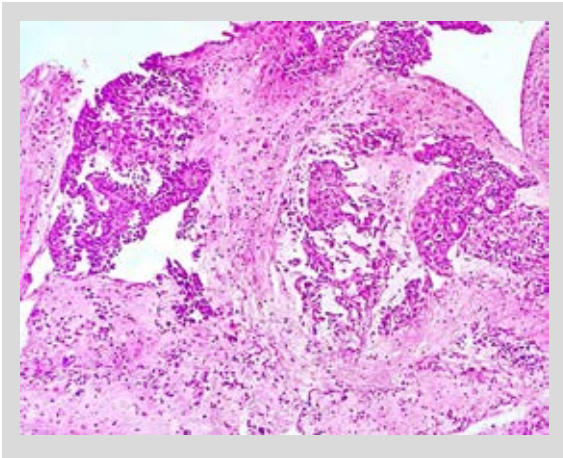


Figure 3. Histopathology findings of core-needle biopsies of the pancreatic mass demonstrating a poorly-differentiated ductal adenocarcinoma (cell block; hematoxylin and eosin; x100).

A cesarean section was performed and a baby girl was delivered weighing 3.230 g with Apgar scores 8 and 9 at 1 and 5 min. Nevertheless, four days after delivery, the clinical condition of the mother worsened critically.

Patient developed fever and severe abdominal pain. An Enterobacter sepsis was confirmed, and it was managed with antibiotics (meropenem, vancomycin, and cefepime). A few days later, the patient started vomiting profusely. Digestive endoscopy revealed tumor infiltration of the duodenum wall with severe stricture of the lumen, and a nasoenteral tube was required to ensure nutritional support.

A gadolinium-based contrast MRI was performed 2 weeks after delivery to evaluate the neoplasm. Pancreatic carcinoma had enlarged to 7 cm, common bile duct was more dilated (20 mm), medial wall of the second and third segments of duodenum were invaded by the tumor, and two 3-cm celiac lymph nodes were detected; vascular findings were encasement of the left gastric artery, invasion of the gastroduodenal artery, and abutment of superior mesenteric vein $< 180^\circ$. The imaging findings classified the neoplasm as a borderline disease with a clinical stage IIB (cT3N1M0).

Four weeks postpartum, patient was submitted to a pancreaticoduodenectomy. Surgical findings revealed an unresectable neoplasm with massive infiltration of the mesentery and retroperitoneal space, as well as small liver metastases. Only palliative surgical procedures were performed, including a decompressive gastrostomy, a feeding jejunostomy, and a biliary bypass. Patient died 6 days after surgical intervention, 5 weeks postpartum, due to septic shock and multiple organ failure. Her child is in very good health and developing normally.

Ethical considerations

Ethical approval for the report of this case was obtained from our Institutional Review Board (6.872.165).

DISCUSSION

Pancreatic adenocarcinoma during pregnancy is extremely rare. Including our report, only 19 cases have been confirmed antepartum to date. Previous reported cases are shown in Table 1⁽⁵⁻²²⁾. The median maternal age at presentation was 36 years-old (range: 25-40), and the median gestational age was 22 weeks (range: 3-30). The main site of the lesion was the pancreatic head (14 cases), and the median size was 4 cm, ranging from 2.5 to 8 cm. In our case, a 37 year-old woman at 24 weeks of pregnancy identified a pancreatic neoplasm antepartum during investigation of a suspected acute pancreatitis, and a ductal adenocarcinoma was confirmed by endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition.

Patients with pancreatic adenocarcinoma during pregnancy present multiple symptoms. The most common complaint was upper abdominal pain or back pain for all but one of these 19 cases. Disabling nausea and vomiting, and obstructive jaundice were manifested in 11 and 6 cases, respectively. Weight loss was experienced by 6 cases. Our patient presented epigastric pain radiating to the back, vomiting, choloria, acholia and jaundice. In the presence of clinical and laboratorial findings of acute pancreatitis, as was the initial presentation of our case and for other 4 cases, at least an abdominal ultrasound should be required to evaluate the pancreas and the presence of biliary lithiasis. In the absence of stones, a high index of suspicion for a neoplasm is mandatory.

Once confirmed a pancreatic neoplasm, serum levels of tumor marker CA 19-9 can define a pancreatic malignancy as the most likely lesion⁽²³⁾. The CA 19-9 level was 2.474 U/mL for our patient. Serum levels of CA 19-9 were requested for 11 of 19 cases antepartum, and the mean value was 1.506 U/mL, ranging from 1 to 4.309 U/mL.

The prompt management of pancreatic adenocarcinoma requires histological diagnosis⁽²³⁾. With the inclusion of our case, 5 of 19 cases were confirmed antepartum by endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition^(14-16,21). Other 6 cases were confirmed by ultrasound or tomography-guided biopsies of the pancreatic mass (3)^(6,17,19) or liver metastasis (3)^(9,13,18). Three cases with invasion of duodenal wall were confirmed by endoscopic biopsies^(10,12,22). A single case was confirmed after excision of a metastatic supraclavicular lymph node⁽²⁰⁾, and another case was confirmed by intraoperative biopsy of the mass at 17 weeks of gestation⁽⁷⁾. Three additional pancreatic neoplasms had been detected before the delivery, but were sampled and confirmed as adenocarcinomas during postpartum exploratory laparotomy^(5,8,11).

The deliveries for these patients were as follows: 11 cesarean and 3 vaginal deliveries were performed. Two pregnancies were interrupted at 3 and 24 weeks, and 2 intrauterine fetal deaths were confirmed at 16 and 19 weeks. Another case was at 29 weeks of gestation until publication of the report after surgical removal of the mass during pregnancy. Median gestational ages for cesarean and normal deliveries were, respectively, 31

Table 1. Reported cases of pancreatic adenocarcinoma during pregnancy with antepartum diagnosis §

Author	Year	Age (yr)	Gestation (weeks)	Symptoms and signs	Size	Location	CA 19-9 (U/mL)	Metastases	Mode of Delivery	Delivery (weeks)	Newborn situation	CHT	Timing of CHT	Surgery	Timing of surgery	Maternal Death post-delivery (weeks)
Present case	2024	37	24	Abdominal pain, vomiting, jaundice, choloria, acholia, pancreatitis	37	Head	2,474	Yes *	Cesarean	34	alive	Yes	GA at 30 wks	Palliation	GA at 38 wks	5
Gamberdella <i>et al.</i> (5)	1984	37	24	Abdominal pain, weight loss	40	Head	NR	Yes #	Cesarean	32	alive / twins	No		Palliation	PD	12
Simchuk <i>et al.</i> (6)	1995	39	16	Abdominal pain	NR	Head	NR	No	Cesarean	28	alive	No		Palliation	GA at 20 wks	4
Blackbourne <i>et al.</i> (7)	1997	32	14	Back pain, vomiting, jaundice, choloria	25	Head	NR	No	Ongoing pregnancy	29	alive fetus	No		Resection	GA at 17 wks	Alive until publication
Gojnic <i>et al.</i> (8)	2005	37	2nd term	Abdominal pain, diarrhea	NR	NR	High	No	Cesarean	NR	alive	No		Resection	NR	Alive until publication
Su <i>et al.</i> (9)	2006	37	22	Abdominal pain, jaundice	50	Head	NR	Yes #	Voluntary termination	24	dead	Yes	PD	None	None	4
Mairmoni <i>et al.</i> (10)	2006	38	27	Abdominal pain, back pain, vomiting, jaundice, pancreatitis	40	Head	240	Yes #	Cesarean	30	alive	No		None	None	7
Somoye <i>et al.</i> (11)	2008	34	30	Abdominal pain, vomiting, jaundice, choloria, acholia	30	Head	NR	Yes *	Cesarean	32	alive	Yes	PS	Palliation	PD	12
Kakozu <i>et al.</i> (12)	2009	40	24	Abdominal pain, vomiting, pancreatitis, choloria, acholia, weight loss	35	Head	4,309	No	Cesarean	28	alive	Yes	PS	Resection	GA at 30 wks	28
Perera <i>et al.</i> (13)	2011	25	20	Abdominal pain, vomiting, pancreatitis	NR	NR	NR	Yes #	Cesarean	30	alive	No		None	None	2
Lubner <i>et al.</i> (14)	2011	37	16	Back pain, vomiting, choloria, acholia	32	Head	200	Yes *	Vaginal	35	alive	Yes	GA at 24 wks	Resection	GA at 18 wks	33
Papoutsis <i>et al.</i> (15)	2012	33	16	Weight loss, anemia, weakness	NR	NR	2,750	Yes #	Intrauterine death	19	dead	NR		NR	NR	NR
Boyd <i>et al.</i> (16), case 3	2012	37	17	Back pain, vomiting, choloria, acholia	42	Head	NR	Yes *	Vaginal	34	alive	Yes	GA at 24 wks	Resection	GA at 19 wks	37
Khatsiev <i>et al.</i> (17)	2014	29	3	Abdominal pain	47	Head	NR	No	Voluntary termination	3	dead	No		Resection	NR	NR
Labarca-Acosta <i>et al.</i> (18)	2015	35	16	Abdominal pain, vomiting, weight loss	40	Tail	2,750	Yes #	Intrauterine death	16	dead	No		None	None	4
Lui <i>et al.</i> (19)	2015	35	22	Back pain, weight loss	80	Body	40	Yes *	Vaginal	30	alive	Yes	PD	None	None	20
Aker <i>et al.</i> (20)	2016	27	28	Abdominal pain, vomiting	NR	Head	2,064	Yes #	Cesarean	28	dead	No		None	None	2
Davis <i>et al.</i> (21)	2016	34	26	Abdominal pain, pancreatitis, weight loss	38	Head	1	Yes #	Cesarean	32	alive	No		None	None	16
Ayniglu <i>et al.</i> (22)	2017	36	28	Abdominal pain, back pain, vomiting, jaundice	70	Head	232	No	Cesarean	32	alive	Yes	PD	Resection	GA at 32 wks	NR

§ Carcinomas arising from mucinous cystic neoplasms or intraductal papillary mucinous neoplasms were not included.
 GA: Gestational Age (weeks); CHT: Chemotherapy; DIC: disseminated intravascular coagulation; HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet syndrome;
 PD: Post-delivery; PS: Post-surgery; NR: not reported
 * metastases confirmed in the diagnosis of pancreatic neoplasia, # metastases detected postpartum or surgery.

weeks (range: 28-34) and 34 weeks (range: 30-35). The postpartum period was uneventful for 11 babies delivered by cesarean sections (there was a twin pregnancy), and one 28-week baby died due to sepsis. The three babies delivered by vaginal deliveries left the hospital in good health. Corticotherapy with betamethasone was given to 6 of 19 pregnant women, including our case^(10,12,19,20,22). Five but one⁽²⁰⁾ of these patients delivered healthy babies. As we noticed, the fetal outcome was highly favourable, as was the situation in our case.

The treatment for the pancreatic adenocarcinoma is the surgical resection⁽²³⁾. However, less than 20% of patients present a resectable disease, and the 5-year survival for such cases reaches 11% in high-volume reference centers⁽²⁴⁾. Regarding the treatment of pancreatic adenocarcinoma during pregnancy, as the literature has only scarce case reports about pancreatic cancer during pregnancy, there are not enough data to define the best treatment. In an attempt to protect the fetus and the mother as much as possible, multidisciplinary consultations are the cornerstone to define strategies about delivery, chemotherapy, and surgical intervention.

The most suitable moment to perform an abdominal surgery in pregnant women is the second trimester of gestation⁽¹⁾. As the majority of pancreatic tumors were diagnosed during this moment, immediate surgery should have been a possible therapeutic approach for most of such cases. However, as pancreatic adenocarcinoma is one of the most aggressive malignancies of the digestive tract, unresectable disease (stage IV) was present in 12 of 19 cases. Only 5 cases submitted to surgery were amenable to curative resection^(7,8,12,17,22), and their outcomes were very disappointing regardless of their better tumoral staging. One patient was alive after distal pancreatectomy until publication of that report, but there was no information on the precise time of follow-up⁽⁸⁾, and other case at 29 weeks of an ongoing pregnancy was alive 12 weeks after pancreaticoduodenectomy⁽⁷⁾. The other 3 patients died after pancreaticoduodenectomy^(12,17,22). Liver metastases were detected during delivery in 2 other patients previously defined as resectable disease, and only palliative surgeries were performed^(14,16).

As a rule, for malignant neoplasms, distant metastases define a disease as incurable^(23,24). Metastases were detected in 13 of 19 (68%) patients, 8 cases in the moment of the diagnosis, and other 5 cases immediately postpartum or during surgery, as was our case.

In regard to chemotherapy, there is nothing defined on its value for the management of pancreatic adenocarcinoma during pregnancy. So far, including our case, 8 patients received either gencitabine or Folfirinox^(9,11,12,14,16,19,22), but only 3 of such cases during pregnancy, between 24 and 30 weeks of gestation, with no prejudice to the fetus^(14,16). Whereas, 5 cases were treated after delivery or surgery. Our patient with a potentially resectable clinical stage IB disease started chemotherapy during pregnancy, and surgery was postponed until delivery. Nonetheless, the chemotherapy regimen could not be accomplished because

of a drug-induced neutropenia, and the treatment had to be interrupted shortly after the second cycle.

The outcome of pregnant women with pancreatic adenocarcinoma is devastating. As a whole, mean survival was 13.2 +/- 11.9 weeks. Fourteen patients died between 2 and 37 weeks postpartum (11 of such cases died within five months after delivery), one patient was at 29 weeks of an ongoing pregnancy⁽⁷⁾, other patient was alive until publication of that report⁽⁹⁾, and another case was alive 4 years after surgical resection of a clear cell adenocarcinoma with low-grade differentiation⁽¹⁷⁾. The outcome was not available for other 2 patients. Median survival for 11 patients exclusively submitted to palliative care was only 5 weeks (range: 2-20). Our patient received only palliative surgical procedures. She died due to septic shock and multiple organ failure. Eventually, whether an initially resectable disease of our patient became an unresectable disease as a consequence of its more aggressive biologic behaviour or a surgical delay of 2 months cannot be clarified at this moment.

A pregnant woman with severe epigastric pain radiating to the back, especially in the presence of jaundice, should have ruled out a pancreatic neoplasm. In case a malignancy is identified, the histology diagnosis is required. In case a pancreatic adenocarcinoma is confirmed, the treatment should be taken as a consensus between the mother and a multidisciplinary team in a referral center, pursuing the best outcome for both mother and fetus.

REFERENCES

- Cubillo A, Morales S, Goni E, Matute F, Muñoz JL, Pérez-Díaz D, *et al.* Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Trans Oncol.* 2021;23(6):1054-66. doi: 10.1007/s12094-020-02491-8.
- Fogliati A, Garancini M, Uggeri F, Braga M, Gianotti L. Pancreatic Cystic Neoplasms and Pregnancy: A Systematic Review of Surgical Cases and a Case Report of a Fully Laparoscopic Distal Pancreatectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2021;32(1):133-9. doi: 10.1097/SLE.0000000000001023.
- Dhamor D, Irrinki S, Naik A, Kurdia KC, Rastogi P, Gupta P, *et al.* Pregnancy-associated mucinous cystic neoplasms of the pancreas - A systematic review. *Am J Surg.* 2023;225(4):630-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2022.11.002.
- Diaz-Sangines B, Gonzalez-Cofrades J, Vazquez-Camacho E, Malfavon-Farias M, Garcia-Lima L. Insulinoma Management in a Pregnant Woman: A Case Report. *Cureus.* 2023;15(1):e34239. doi: 10.7759/cureus.34239.
- Gamberdella FR. Pancreatic carcinoma in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149(1):15-7. doi: 10.1016/0002-9378(84)90284-9.
- Simchuk EJ 3rd, Welch JP, Orlando R 3rd. Antepartum diagnosis of pancreatic carcinoma: a case report. *Conn Med.* 1995;59(5):259-62.
- Blackbourne LH, Jones RS, Catalano CJ, Iezzoni JC, Bourgeois FJ. Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient: case report and review of the literature. *Cancer.* 1997;79(9):1776-79. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970501)79:9<1776::aid-cnrcr20>3.0.co;2-u.
- Gojnic M, Boskovic V, Fazlagic A, Mostic T, Vidakovic S, Stefanovic A, *et al.* Pancreatic tumor in a pregnant woman: a rare case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(2):221-4.

9. Su LL, Biswas A, Wee A, Sufyan W. Placental metastases from pancreatic adenocarcinoma in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(5):626-7. doi: 10.1080/00016340600608519.
10. Marinoni E, Di Netta T, Caramanico L, Tomei B, Moscarini M, Di Iorio R. Metastatic pancreatic cancer in late pregnancy: a case report and review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(4):247-9. doi: 10.1080/14767050600591407.
11. Somoye G, Praseedom RK, Hoveyda F. Adenocarcinoma of the pancreas complicated by obstructive jaundice in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(5):536-7. doi: 10.1080/01443610802234533.
12. Kakoza RM, Vollmer CM Jr, Stuart KE, Takoudes T, Hanto DW. Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient: a case report and literature review. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(3):535-41. doi: 10.1007/s11605-008-0697-2.
13. Perera D, Kandavar R, Palacios E. Pancreatic adenocarcinoma presenting as acute pancreatitis during pregnancy: clinical and radiologic manifestations. *J La State Med Soc.* 2011;163(2):114-7.
14. Lubner S, Hall B, Gopal D, Soni A, Hegeman R, Winterle N, et al. A 37 year-old pregnant woman with pancreatic adenocarcinoma treated with surgery and adjuvant chemotherapy. A case report and literature review. *J Gastrointest Oncol.* 2011;2(4):258-61. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.023.
15. Papoutsis D, Sindos M, Papantoniou N, Antsaklis A. Management options and prognosis of pancreatic adenocarcinoma at 16 weeks' gestation: a case report. *J Reprod Med.* 2012;57(3-4):167-70.
16. Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Kilic G, Kruse EJ, Weber SM, Riall TS. Pancreatic neoplasms in pregnancy: diagnosis, complications, and management. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(5):1064-71. doi: 10.1007/s11605-011-1797-y.
17. Khatsiev B, Baichorov E, Kuzminov A. Pancreatic Adenocarcinoma in a Pregnant Patient with Situs Inversus: a Case Report. *Int J BioMed.* 2014;4(2):107-8.
18. Labarca-Acosta M, Reyna-Villasmil E, Aragón-Charris J, Santos-Bolívar J. Pancreatic adenocarcinoma during pregnancy. *Cir Esp.* 2015;93(7):479-81. doi: 10.1016/j.cireng.2013.04.018.
19. Lui M-W, Lai CWS, Ong CY-T. Metastatic pancreatic adenocarcinoma presented as back pain in pregnancy: case report and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(9):1421-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1049942.
20. Aker SS, Katlan DC, Yuce T, Soylemez F. Placental, hepatic, and supraclavicular lymph node metastasis in pancreatic adenocarcinoma during pregnancy: A case report. *Turk J Obstet Gynecol.* 2016;13(3):161-3. doi: 10.4274/tjod.39327.
21. Davis J, Bashir S, Wubneh H, Borum ML. Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma During Pregnancy. *ACG Case Rep J.* 2016;3(4):e190. doi: 10.14309/crj.2016.163.
22. Aynioğlu Ö, Ergin RN, Çakıroğlu YI, Çalışkan E. Pregnancy with concomitant pancreatic cancer. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017;30(3):289-90.
23. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(4):439-57. doi: 10.6004/jnccn.2021.0017.
24. Słodkowski M, Wronski M, Karkocha D, Kraj L, Śmigielka K, Jachnis A. Current Approaches for the Curative-Intent Surgical Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2023;15(9):2584. doi: 10.3390/cancers15092584.

Cierre de fistula esófago-yeyunal post operatoria con clips endoscópicos de titanio y *over-the-scope clip*: reporte de caso

Esophago-jejunal fistula closure using an *over-the-scope clip*: a case report

Lázaro Arango Molano^{1,2,a,b,c}, Andrés Sánchez Gil^{1,c}, Gian Núñez Rojas^{1,d}, Herney Solarte Pineda^{1,e}, Santiago Salazar Ochoa^{1,d}

¹ Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

² Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva.

^a Jefe del programa de Gastroenterología.

^b Coordinador del comité de endosonografía.

^c Gastroenterólogo Clínico Quirúrgico.

^d Fellow de Gastroenterología Clínico Quirúrgica.

^e Residente primer año de gastroenterólogos clínico quirúrgica.

Recibido: 25/6/2024

Aprobado: 31/10/2024

En línea: 30/12/2024

Contribución de los autores

LAM y ASG: concepción y revisión crítica de la bibliografía y el manuscrito. GNR, HSP y SS: consecución de la bibliografía y redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en la realización de este artículo.

Financiamiento

No se recibió ninguna financiación externa para el desarrollo de este artículo.

Citar como

Arango Molano A, Sánchez Gil A, Núñez Rojas G, Solarte Pineda H, Salazar Ochoa S. Cierre de fistula esófago-yeyunal post operatoria con clips endoscópicos de titanio y *Over-the-Scope Clip*: reporte de caso. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4): 406-10. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1760

Correspondencia:

Santiago Salazar Ochoa
Avenida Santander # 47-19 (interior 907)
Celular: +57 300 200 5588
E-mail: santiago.salazar.ochoa1190@gmail.com

RESUMEN

Las fístulas de las anastomosis esófago-yeyunales postquirúrgicas pueden llegar a ser mortales. En la actualidad existe un amplio arsenal de medidas terapéuticas que van desde el manejo conservador, la terapia endoscópica, hasta la cirugía de revisión. El manejo endoscópico se ha posicionado por encima de las demás estrategias debido a la mínima invasión, lo que mejora la sobrevida y disminuye la mortalidad. El tratamiento endoscópico de las fístulas esófago-yeyunales puede ser variado con numerosas técnicas descritas para lograr el cierre de estas. Dentro de estas técnicas destacan la colocación de stents autoexpandibles recubiertos o parcialmente cubiertos, el uso de clips metálicos, solos o ayudados por la técnica del loop, el uso de la terapia de presión subatmosférica cerrada endoscópica (e-VAC) y, más recientemente, el uso de sutura endoscópica. En nuestro servicio usamos las técnicas nombradas de acuerdo a las características de la fístula. En el caso presentado se decidió, en el momento mismo de la endoscopia, el uso de clips con la ayuda de un Cap para facilitar la técnica y en el ángulo terminal de cierre, ante el tejido redundante de difícil aproximación, optamos por poner un clip tipo Padlock®; con esto se logró el cierre de la lesión en pocos días y una excelente evolución del paciente.

Palabras clave: Fístula; Neoplasias Gástricas; Gastrectomía; Endoscopia (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Esophago-jejunal anastomoses fistula could be mortal. Currently there is a wide therapeutic measure ranging from conservative management, endoscopic therapy and surgery. Endoscopic management has been positioned above other strategies due to minimal invasion which improves survival and reduces mortality. The endoscopic treatment of esophagojejunal fistulas can be varied with numerous techniques described to achieve their closure. These techniques include the placement of covered or partially covered self-expanding stents, the use of metal clips, alone or assisted by the loop technique, the use of endoscopic closed subatmospheric pressure therapy and, more recently, the use of endoscopic suture. In our service we use the techniques according to the characteristics of the fistula. In the case presented, it was decided, at the time of the endoscopy, to use clips with the help of a Cap to facilitate the technique and in the terminal closure angle, given the redundant tissue that was difficult to approach, we chose to place a clip Padlock®; With this, closure of the lesion was achieved in a few days with excellent clinical outcomes.

Keywords: Fistula; Gastric Neoplasms; Gastrectomy; Endoscopy (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico continúa siendo uno de los cánceres más comunes a nivel mundial. En Colombia es el cáncer gastrointestinal más frecuente⁽¹⁾. La gastrectomía radical, en los pacientes con malignidad gástrica resecable, continúa siendo el único procedimiento potencialmente curativo, sin embargo, las complicaciones asociadas a este procedimiento, incluyendo la filtración anastomótica, son una causa de desenlaces clínicos desfavorables. La filtración de la anastomosis esófago-yeyunal luego de una gastrectomía total con reconstrucción en Y de

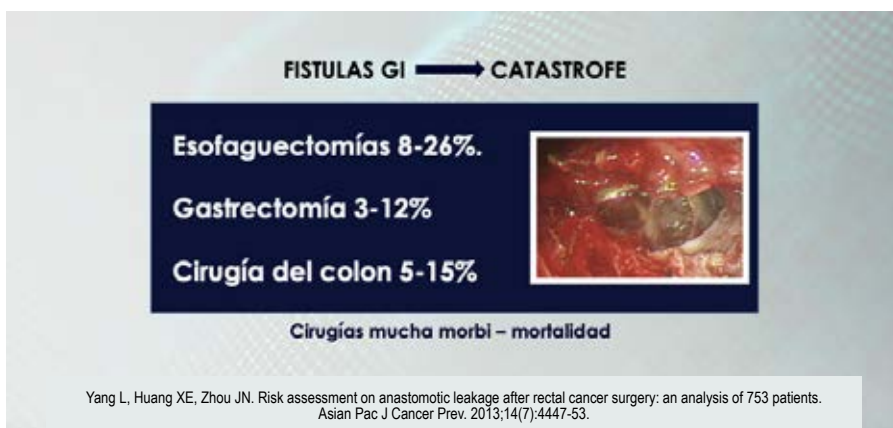


Figura 1. Porcentaje de fistulas de acuerdo a los procedimientos más realizados en el tracto gastrointestinal.
Fuente: Elaborado a partir de la referencia 3.

Roux, es una complicación grave que se presenta entre el 3-12% de los pacientes sometidos a este procedimiento, la cual lleva a un aumento en la morbilidad y mortalidad, estancia hospitalaria, costos y consumo de recursos en salud. La realización de una cirugía de revisión en estos pacientes era considerado el manejo de elección, sin embargo, ha sido relegada en la actualidad dando paso a los manejos conservadores y endoscópicos, reservando la cirugía como último recurso cuando estas estrategias han fallado ⁽¹⁻³⁾. Figura 1.

El manejo endoscópico de las filtraciones esófago-yeyunales ha demostrado ser seguro, exitoso y costo-efectivo. Existen múltiples estrategias reportadas en la literatura con diferentes resultados sin que exista un consenso sobre cuál debe ser utilizado, por lo que el manejo depende de las decisiones tomadas por un equipo

multidisciplinario y la experiencia del operador con los diferentes dispositivos disponibles.

Cuando hablamos de terapias endoscópicas para manejo de las fistulas de la esófago-yeyunostomía en pacientes sometidos a gastrectomía total, una variedad de ellas son las que se hacen con clips. De estos existen los TTS (clips que pasan dentro del canal del endoscopio) y los OTS (clips montados sobre el endoscopio). En estos últimos están los Ovesco® y los Padlock® ⁽⁴⁾. Figura 2.

Estos clips están diseñados para cierre de fistulas pequeñas menores a 2 cm y en pacientes estables hemo dinámicamente. Los TTS inicialmente aparecieron para el manejo de sangrado digestivo y para manejo de pedículos grandes en la resección de pólipos. Cuando se usan para el cierre de fistulas se debe tener en cuenta que toman solo



Figura 2. A la derecha los TTS, en el centro y la izquierda los OTS (centro: Padlock®; izquierda: Ovesco®).
Fuente: referencia comercial.



Figura 3. Fístula de la anastomosis esófago-yeyunal.



Figura 4. Fístula de la anastomosis esófago-yeyunal posterior al lavado.

la mucosa y pueden soltarse fácilmente. En el manejo de defectos, como las fístulas, se recomienda el uso de caps que permiten un mejor posicionamiento de estos. Dadas sus características físicas, los OTS toman más tejido, llegando a tomar incluso el espesor total, pero deben ser usados cautelosamente pues pueden desgarrar el tejido ⁽⁴⁾.

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 54 años diagnosticado con adenocarcinoma gástrico de cuerpo y antro gástrico a quien se le realizó una gastrectomía total con linfadenectomía y reconstrucción en Y de Roux, en una institución de salud para la atención de pacientes oncológicos en Manizales, Colombia. Al octavo día de su postoperatorio presentó anemia y taquicardia por lo que se realizó una endoscopia de vías digestivas altas en la que se documentó una fístula de la anastomosis esófago-yeyunal (Figura 3).

Dada la estabilidad hemodinámica del paciente y la ausencia de marcadores de respuesta inflamatoria sistémica en los paraclínicos efectuados, se decidió realizar lavado

endoscópico de la fístula donde se observó que la cánula avanzó hasta la cavidad abdominal (Figura 4).

Posteriormente se realizó fulguración de los bordes de la lesión, usando terapia de Argón plasma con equipo ERBE APC 300 (Figura 5).

Finalmente se realizó afrontamiento de los bordes del defecto así: en el tercio distal y medio se posicionaron 5 clips metálicos Resolution 360® (Figura 6) y en el tercio proximal se posicionó un clip Padlock® (Figura 7). El uso de Padlock® en el extremo proximal de la fístula se determinó debido al tejido redundante que dificultaba posicionar más clips TTS; esta situación es frecuente durante el cierre de defectos; Los autores de este artículo consideran que este tipo de clips pueden incluso tener un papel en el cierre de grandes defectos posterior a una resección endoscópica submucosa o en el cierre mucoso que se realiza al finalizar el POEM.

Durante la estancia hospitalaria se realizaron tres controles endoscópicos, cada tercer día, evidenciando cierre del defecto sin complicaciones (Figura 8) y sin necesidad de reintervenciones quirúrgicas por parte del grupo de cirugía oncológica.



Figura 5. Fulguración de los bordes de la lesión con Argón plasma.



Figura 6. Colocación de clips metálicos Resolution 360®.



Figura 7. Cierre del tercio proximal de la fístula usando clip Padlock®.



Figura 8. Día 10 posterior al procedimiento endoscópico inicial. Se evidencia cierre de la fístula con permanencia del clip Padlock®.

Consideraciones éticas

Al ser un artículo que contiene la presentación de imágenes tomadas de un caso clínico atendido en nuestra institución, se cuenta con la autorización escrita del paciente para la publicación de las fotografías. El presente trabajo es una revisión de la literatura por lo que no requirió aprobación por el Comité de ética.

DISCUSIÓN

El Cáncer gástrico es uno de los principales cánceres en el mundo. Según los datos del GLOBOCAN en el 2020 el porcentaje de nuevos casos y de muertes fueron del 5,6% (5to lugar) y 7,7% (4to lugar) respectivamente ⁽⁵⁾.

La tasa de complicaciones después de la gastrectomía radical por cáncer va desde el 19,9 a 40% y la mortalidad a los 30 días, se encuentra en un rango de 3,4 a 5,4% ⁽⁶⁾. La filtración anastomótica es una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes y más temidas. Un estudio francés encontró una incidencia de filtraciones anastomóticas del 7,1%; datos similares encontró otro estudio alemán con una incidencia del 7,5% ^(7,8). Dentro de las causas de filtraciones post-gastrectomía se encuentran el flujo sanguíneo insuficiente, la tensión excesiva de los tejidos, la alta presión intraluminal dada por una estenosis u obstrucción distal, falla en la técnica del grapado y la falla en la sutura ⁽⁹⁾.

Dentro del arsenal de tratamiento para las filtraciones postoperatorias, los procedimientos endoscópicos juegan un papel crucial. Estos procedimientos pueden ser categorizados en los siguientes grupos: aplicación selladores por vía endoscópica, el uso de endo-suturas, el cierre con clips endoscópicos o los clips sobre el endoscopio (OTS por sus siglas en inglés), el uso de stents parcialmente o totalmente cubiertos y la terapia de presión subatmosférica cerrada endoscópica (e-VAC). El manejo endoscópico se logra aplicando dependiendo del tamaño de la dehiscencia y el compromiso circunferencial ⁽¹⁰⁾.

Los sellantes de fibrina pueden ser aplicados por vía endoscópica cuando el trayecto fistuloso está formado

y rara vez tiene éxito cuando la filtración es temprana. Acorde a lo reportado por Rbabgo *et al.* La tasa de cierre es aproximadamente del 86,6% sin complicaciones reportadas ⁽¹¹⁾.

El uso de stents auto-expandibles completamente cubiertos ha demostrado altas tasas de éxito en el manejo de las filtraciones esófago-yeyunales, las cuales pueden llegar a ser superiores al 90% como lo reportado por Cengiz *et al.* Sin embargo, las tasas de complicaciones asociadas a este procedimientos pueden ser muy elevadas, llegando incluso al 50% según lo reportado por este mismo autor y están dadas principalmente por la migración del stent ⁽²⁾.

Con respecto a la terapia de presión subatmosférica cerrada endoscópica (e-VAC), la filtración de la anastomosis posterior a una cirugía del tracto gastrointestinal superior fue la principal indicación para el uso de esta terapia en los primeros reportes de la literatura sobre su utilización. Aunque inicialmente se usó como terapia de rescate cuando otros métodos fallaron, en la actualidad se considera terapia de primera línea con tasas de éxito variables que van desde el 78 a 100%. Esta terapia tiene limitaciones importantes pues no puede ser utilizada en filtraciones muy tempranas (<4 días) y en aquellas que presentan disrupción masiva o completa de la anastomosis o con necrosis tisular excesiva ⁽¹²⁾.

El sistema Ovesco® un sistema de clip sobre el endoscopio, aprobado en Europa en 2009 y por la FDA en 2010, consta de un clip, un capuchón, la rosca y el volante OTSC; el clip se instala en el cap y se ata a una rosca controlada por el volante ⁽¹³⁾. El borde del tejido deseado se agarra con el cap mediante succión, un ancla o una pinza, y se gira el volante en el sentido de las manecillas del reloj para liberar el clip sobre el área. El clip está hecho de nitinol (aleación de níquel y titanio) y tiene forma de "garra de oso". Este viene de diferentes tamaños de apertura (11, 12 y 14 mm) y profundidad (3 y 6 mm) ⁽¹⁴⁾.

El clip Padlock®, otro sistema de clip sobre el endoscopio consiste en un anillo de nitinol hexagonal de 11 mm, con 6 agujas dispuestas hacia el centro, ensamblado todo ello en un capuchón de plástico que se coloca en la punta del endoscopio. Para el cierre del defecto, se introduce

el tejido a tratar mediante aspiración en el capuchón, y se libera el clip presionando un mecanismo plástico Lockit®, colocado al final de un cable que se dispone paralelo al endoscopio por el exterior. Cuando se libera, instantáneamente recupera su forma original hexagonal, gracias a la gran elasticidad del anillo de nitinol, cerrando y comprimiendo el tejido produciéndose un cierre resistente a las presiones del tracto gastrointestinal que, sin embargo, sigue permitiendo el flujo sanguíneo para favorecer la cicatrización del tejido. Al liberarse el clip produce una imagen de pseudopólipo en la zona tratada. El clip Padlock®, aunque similar al clip Ovesco®, presenta una serie de ventajas que lo diferencian de este último: ausencia de ocupación del canal de trabajo que conlleva a una mejor visualización y que permite el lavado-aspiración, y un sistema de liberación independiente del endoscopio, que proporciona un margen de maniobrabilidad más amplio⁽¹⁴⁾. En el reporte de caso publicado por Reyes *et al.* manejaron dos perforaciones, una colónica y otra esofágica usando el clip endoscópico Padlock® obteniendo un cierre del defecto sin complicaciones, lo cual confirma la eficacia y seguridad del sistema⁽¹⁵⁾.

En el caso que se logró un cierre exitoso del defecto combinando los dos tipos de clips existentes lo cual nos permite afirmar que esta estrategia es una excelente alternativa especialmente en periodos agudos y pacientes hemodinámicamente estables.

En conclusión, la terapia endoscópica para el manejo de las filtraciones anastomóticas ha demostrado ser una estrategia segura, efectiva y costo-efectiva. El número aumentado de opciones terapéuticas para el manejo de la filtración anastomótica esófago-yeyunal luego de una gastrectomía total señala la ausencia de un consenso mundialmente aceptado para el manejo de esta complicación, sin embargo, la experiencia del endoscopista, el manejo multidisciplinario y la toma de decisiones caso a caso de acuerdo a las características clínicas de cada paciente permitirá la optimización del uso de las diferentes estrategias endoscópicas con el fin de impactar positivamente en los desenlaces clínicos de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- He Z, Liu H, Zhou L, Li Q, Wang L, Zhang D, *et al.* Risk factors and conservative therapy outcomes of anastomotic leakage after gastrectomy: Experience of 3,926 patients from a single gastric surgical unit. *Front Oncol.* 2023;13:1163463. doi: 10.3389/fonc.2023.1163463.
- Cengiz M, Odemis B, Durak MB. Endoscopic treatment of esophagogastric and esophagojejunal anastomotic leaks: A single tertiary center experience. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(41):e35582. doi: 10.1097/MD.00000000000035582.
- Yang L, Huang XE, Zhou JN. Risk assessment on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: an analysis of 753 patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(7):4447-53. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.7.4447.
- Watkins JR, Farivar AS. Endoluminal Therapies for Esophageal Perforations and Leaks. *Thorac Surg Clin.* 2018;28(4):541-554. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.07.002.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Papenfuss WA, Kukar M, Oxenberg J, Attwood K, Nurkin S, Malhotra U, *et al.* Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(9):3008-14. doi: 10.1245/s10434-014-3664-z.
- Seufert RM, Schmidt-Matthiesen A, Beyer A. Total gastrectomy and oesophagojejunostomy—a prospective randomized trial of hand-sutured versus mechanically stapled anastomoses. *Br J Surg.* 1990;77(1):50-2. doi: 10.1002/bjs.1800770118.
- Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, *et al.* Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg.* 1989;209(2):162-6. doi: 10.1097/0000658-198902000-00005.
- Inokuchi M, Otsuki S, Fujimori Y, Sato Y, Nakagawa M, Kojima K. Systematic review of anastomotic complications of esophagojejunostomy after laparoscopic total gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(32):9656-65. doi: 10.3748/wjg.v21.i32.9656.
- Jeong SH, Lee JK, Seo KW, Min JS. Treatment and Prevention of Postoperative Leakage after Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Clin Med.* 2023;12(12):3880. doi: 10.3390/jcm12123880.
- Rábago LR, Ventosa N, Castro JL, Marco J, Herrera N, Gea F. Endoscopic treatment of postoperative fistulas resistant to conservative management using biological fibrin glue. *Endoscopy.* 2002;34(8):632-8. doi: 10.1055/s-2002-33237.
- Kouladouros K. Applications of endoscopic vacuum therapy in the upper gastrointestinal tract. *World J Gastrointest Endosc.* 2023;15(6):420-433. doi: 10.4253/wjge.v15.i6.420.
- Mennigen R, Senninger N, Laukoetter MG. Novel treatment options for perforations of the upper gastrointestinal tract: endoscopic vacuum therapy and over-the-scope clips. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7767-76. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7767.
- Wei MT, Ahn JY, Friedland S. Over-the-Scope Clip in the Treatment of Gastrointestinal Leaks and Perforations. *Clin Endosc.* 2021;54(6):798-804. doi: 10.5946/ce.2021.250.
- Busta Nistal MR, Del Olmo Martínez L, Velayos Jimenez B, Fernández Salazar L, Durà Gil M. Endoscopic treatment of perforation using a Padlock Clip®: 2 case reports. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45 Suppl 1:99-100. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.12.007.

REPORTE DE CASO

Manejo de GIST gástrico mediante resección endoscópica por tunelización submucosa y seguimiento a 5 años. Reporte de caso

Management of gastric GIST removed through submucosal tunneling endoscopic resection and 5 year follow-up. Case report

Juan Antonio Chirinos-Vega^{1,a} , Patricia Valera-Luján^{2,a} 

¹ Clínica Angloamericana, Lima, Perú.

² Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú.

^a Médico gastroenterólogo.

Recibido: 14/2/2024
Aprobado: 31/10/2024
En línea: 30/12/2024

Contribución de los autores

Ambos autores contribuyeron en la elaboración del reporte de caso.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

Citar como

Chirinos-Vega JA, Valera-Luján P. Manejo de GIST gástrico mediante resección endoscópica por tunelización submucosa y seguimiento a 5 años. Reporte de caso. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(4):411-4. doi: 10.47892/rgp.2024.444.1690

RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente mujer de 68 años a quien se le extrajo un tumor del estroma gastrointestinal de la muscular propia del cuerpo gástrico mediante resección endoscópica por tunelización submucosa (RSET), con seguimiento favorable a los 5 años, sin signos de recidiva.

Palabras clave: Tumores del Estroma Gastrointestinal; Endoscopia; Ultrasonografía Endoscópica (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

We report the case of a 68-year-old female patient who had a gastrointestinal stromal tumor involving muscularis propria of the gastric body that was removed through submucosal tunneling endoscopic resection, with favorable follow-up after 5 years, with no signs of recurrence.

Keywords: Gastrointestinal Stromal Tumors; Endoscopy; Endoscopic Ultrasonography (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal. La edad media de diagnóstico es en la sexta década de la vida y su localización más frecuente es en el estómago (60%). La mayoría de GIST se encuentra incidentalmente en endoscopias altas y la ultrasonografía endoscópica (USE) nos permite confirmar el diagnóstico mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) donde la tinción inmunohistoquímica (IHQ) suele ser positiva para CD117 o DOG1. El manejo suele variar según localización y tamaño de la lesión ^(1,2).

Hasta hace unos años el manejo se limitaba a la vigilancia periódica o la resección quirúrgica. Sin embargo, las técnicas de resección endoscópica han evolucionado por lo que se puede optar por una disección submucosa endoscópica, resección submucosa endoscópica tunelizada y la resección endoscópica de espesor total ⁽³⁾.

CASO CLÍNICO

Se reporta el caso de una paciente mujer de 68 años, con antecedente de hipertensión arterial a quien durante una endoscopia de despistaje realizada en el 2011 se haya incidentalmente una lesión subepitelial en cuerpo gástrico (Figura 1). Dicha lesión mide 1,5 cm y se realiza una ultrasonografía endoscópica en el 2018 para un adecuado diagnóstico, donde se identifica lesión hipoecogénica heterogénea con ecos internos y se ubica en la cuarta capa ecográfica y contacta con la tercera capa, la lesión mide 1,45 cm x 0,93 cm (Figura 2), se realiza PAAF con aguja de 19G obteniendo material serohemático que se envía a citología

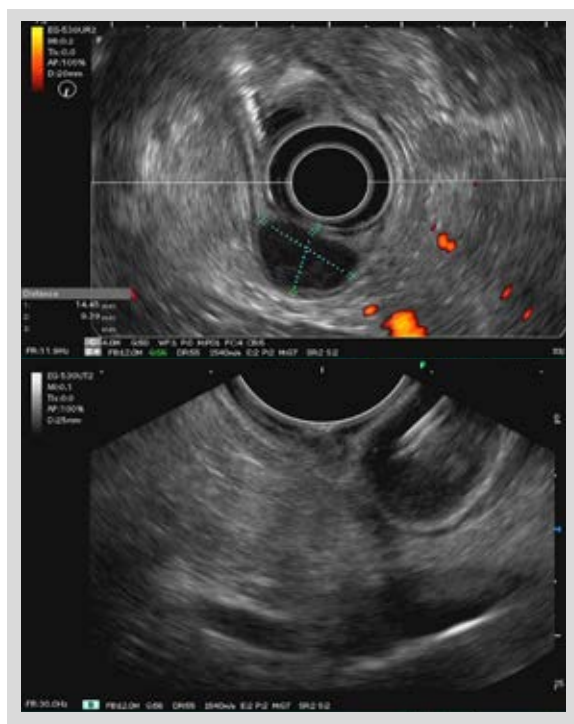
Correspondencia:

Patricia Valera Luján
Av. La Merced 647, Santiago de surco,
Lima, Perú
Teléfono: +51 992004697
E-mail: patty_valera@hotmail.com



Figura 1. Lesión subepitelial de 1,5 cm en cuerpo gástrico distal, pared posterior hacia curvatura mayor.

el resultado fue compatible con un tumor estromal gastrointestinal (GIST). Posteriormente se decide realizar la resección endoscópica por tunelización submucosa, usando un cap cónico, DH-28Gr. Se procedió a realizar un corte 2 cm proximal a la lesión con Hybridknife (Erbe, E.E.U.U.) y se inyectó ácido hialurónico para distender la submucosa para posteriormente disecar la submucosa utilizando Hybridknife y IT-Knife 2 (ENDOCUT Q, Efecto 2-3-3) creando un túnel. Se ubico la lesión a nivel de la capa muscular, comprometiendo submucosa y se diseco alrededor de la misma, una vez liberados los bordes se procedió a enlazar con asa de 20mm traccionando hacia área intraluminal antes de realizar último corte con asa caliente, para prevenir migración de tejido a cavidad peritoneal ya que se trataba



Figuras 2. A) Lesión hipoeogénica en capa ecográfica 4. B) PAAF con aguja 19G.

de una resección transmural. Se consiguió la remoción completa de la lesión que al retirarla con la Net de roth (Steris, E.E.U.U), se fragmentó. Se cerró completamente la apertura del túnel con 9 endoclips (Resolution 360, Boston Scientific, E.E.U.U.), de distal a proximal (Figura 3). La paciente

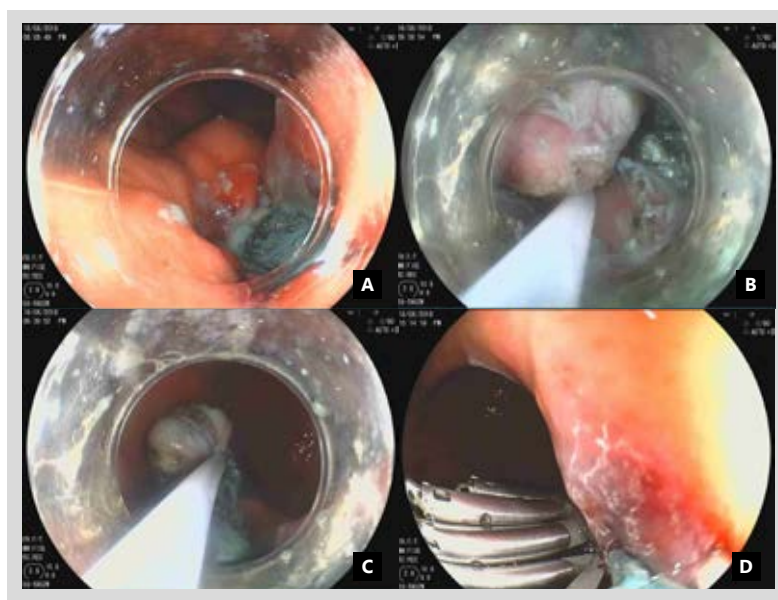
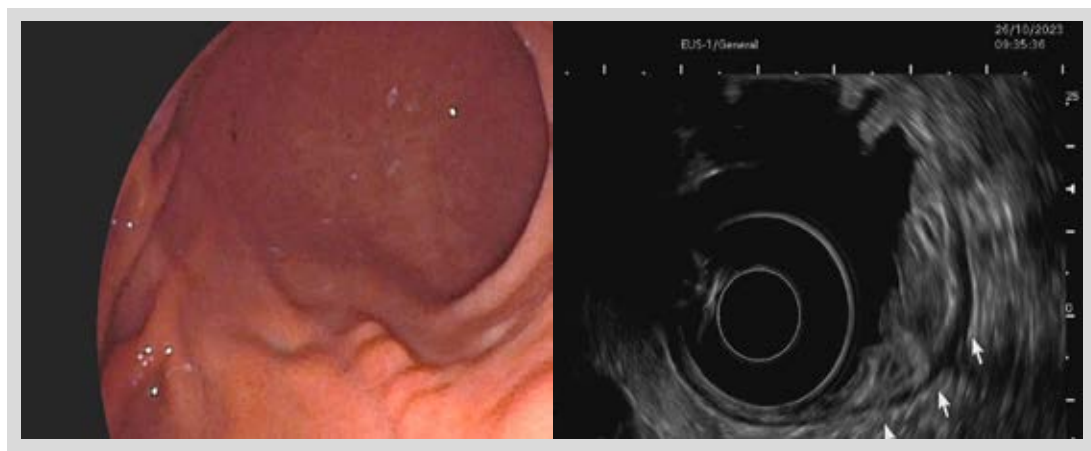


Figura 3. Resección endoscópica mediante tunelización submucosa. A) A 2 cm proximales a lesión subepitelial se realiza la apertura del túnel submucoso. B) Se liberan bordes de la lesión. C) Se realiza corte con asa caliente. D) Cierre de túnel con clips.



Figuras 4. Cicatriz posterior a resección endoscópica, sin signos ultrasonográficos de recidiva. Seguimiento a 5 años.

fue dada de alta a las 48 horas, sin molestias. El resultado histológico fue de un tumor estromal gastrointestinal (GIST), con mitosis de 1-2 x 50 HPF, grado histológico G1 (bajo grado), patrón fusocelular y bordes quirúrgicos en contacto con plano de clivaje. Tres meses posteriores a la resección se realiza seguimiento endoscópico evidenciando lesión cicatricial sésil polipoide con pliegues eritematosos y congestivos que al estudio ultrasonográfico corresponde a un leve engrosamiento de la capa mucosa y muscular, sin identificar lesiones residuales. El seguimiento a los 6 meses evidencia cicatriz residual. Finalmente, el seguimiento 5 años posteriores a la resección no identifica signos de recidiva (Figura 4).

Consideraciones éticas

Se solicitó consentimiento al paciente para la publicación.

DISCUSIÓN

El manejo de un tumor de GIST gástrico <2 cm es controversial ya que la incidencia de metástasis es del 0%, sin embargo, en estos casos se puede optar por la resección en pacientes jóvenes, en aquellos que no deseen realizar un seguimiento ultrasonográfico a largo plazo o en los que se encuentren signos ultrasonográficos sugestivos de degeneración maligna. Si se opta por el seguimiento mediante USE, en GIST <1 cm se le realizará cada 2 a 3 años, siempre y cuando no tengan características de alto riesgo (bordes irregulares, espacios quísticos, ulceración, focos ecogénicos o heterogeneidad). En GIST de 1 a 2 cm se realizará seguimiento cada 1 a 2 años. Por el contrario, GIST >2 cm deben resecarse, siendo el gold standard de manejo la resección laparoscópica en cuña y como alternativa la resección endoscópica ^(1,4,5). En el caso de nuestra paciente se decidió la resección endoscópica ya que no deseaba ser sometida a seguimiento endoscópico continuo por

antecedentes familiares de GIST de evolución tórpida. Así mismo se decidió hacer seguimiento cercano a los 3 y 6 meses por petición de paciente debido a sus antecedentes familiares.

Dentro de las técnicas endoscópicas principales tenemos a la resección submucosa endoscópica tunelizada (RSET) y la resección endoscópica de espesor total (REET). La resección submucosa endoscópica tunelizada consiste en realizar una incisión en la mucosa a cierta distancia de la lesión subepitelial y se crea un túnel submucoso que se utiliza para acceder a la lesión, que luego se enuclea y se extirpa a través del túnel, finalmente se realiza el cierre del sitio de entrada del túnel utilizando clips o suturas endoscópicas. La resección endoscópica de espesor total puede ser de dos tipos, expuesta y no expuesta. En la expuesta, primero se realiza la resección de espesor total, produciendo una exposición temporal de la cavidad peritoneal a la luz intestinal, con el cierre posterior del defecto. En la no expuesta, el segmento de la pared intestinal que contiene la lesión se invagina hacia la luz para permitir una aposición segura de serosa a serosa, logrando el cierre antes de la resección de espesor total de la lesión ⁽⁶⁾.

En estudio retrospectivo en un hospital de China entre los años 2011 y 2016 con un total de 52 pacientes, se compararon ambas técnicas, RSET versus REET. Se encontró que no hubo diferencias en la tasa de resección en bloque, tiempo de operación, complicaciones, estancia hospitalaria y costo, sin embargo, los pacientes que recibieron REET tuvieron un mayor tiempo de sutura y se necesitaron más clips para cerrar el defecto de la pared gástrica. No se generó recurrencia en ninguno de los dos grupos durante el seguimiento ⁽⁷⁾.

En otro estudio de cohortes retrospectivo entre los años 2013 y 2019 con un total de 46 pacientes, se comparó la resección endoscópica usando la técnica RSET versus REET en GIST gástricos <4 cm. Se encontró que no hubo

diferencias en el tiempo operatorio ni en eventos adversos, sin embargo, hubo una reanudación más temprana de la dieta y una estancia hospitalaria más corta en el grupo de RSET. Además, se encontró que la tasa de resección en bloque para REET fue significativamente mayor que para RSET (100 % frente a 80 %), a pesar de eso, no hubo diferencias en la recurrencia local ⁽⁸⁾.

Tener en cuenta que cada técnica es muy buena, pero puede presentar algunas limitaciones por lo cual es importante saber escoger la más adecuada según cada caso. En el caso de la REET expuesta, la fuga de CO₂ puede limitar la insuflación y la visualización endoscópica, y la fuga de contenido gastrointestinal puede promover inflamación o infección. En la REET no expuesta se requieren dispositivos especiales que pueden no estar disponibles, puede haber limitaciones en el tamaño y la ubicación anatómica de las lesiones y en la maniobrabilidad limitada de los dispositivos actuales. Finalmente, el RSET presenta limitaciones en relación al tamaño de las lesiones y a su localización, siendo factible la resección en <4 cm y abordadas más fácilmente las lesiones en cardias, curvatura menor del cuerpo y la curvatura mayor del antro gástrico. Las lesiones >4 cm siguen siendo un desafío con cualquier abordaje endoscópico por lo que se sugiere manejo quirúrgico ⁽⁶⁾.

En conclusión, los tumores GIST gástricos <20 mm pueden ser susceptibles a seguimiento endoscópico por su riesgo mínimo de metástasis, sin embargo, guías actuales propugnan la resección endoscópica como un manejo alternativo ya que se ha visto que la adherencia al seguimiento endoscópico a largo plazo es subóptima, además se ofrecerá un manejo definitivo y seguro al paciente y reducirá costos en seguimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deprez PH, Moons LMG, O'Toole D, Gincul R, Seicean A, Pimentel-Nunes P, *et al.* Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022;54(4):412-429. doi: 10.1055/a-1751-5742.
2. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol*. 2018;24(26):2806-2817. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2806.
3. Rajavelu RK, Ginsberg GG. Management of gastric GI stromal tumors: getting the GIST of it. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(4):823-825. doi: 10.1016/j.gie.2019.11.036.
4. Jacobson BC, Bhatt A, Greer KB, Lee LS, Park WG, Sauer BG, *et al.* ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Gastrointestinal Subepithelial Lesions. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):46-58. doi: 10.14309/ajg.0000000000002100.
5. Sharzei K, Sethi A, Savides T. AGA Clinical Practice Update on Management of Subepithelial Lesions Encountered During Routine Endoscopy: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(11):2435-2443.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2022.05.054.
6. ASGE Technology Committee; Aslanian HR, Sethi A, Bhutani MS, Goodman AJ, Krishnan K, *et al.* ASGE guideline for endoscopic full-thickness resection and submucosal tunnel endoscopic resection. *VideoGIE*. 2019;4(8):343-350. doi: 10.1016/j.vgie.2019.03.010.
7. Tan Y, Tang X, Guo T, Peng D, Tang Y, Duan T, *et al.* Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and endoscopic full-thickness resection for gastric stromal tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc*. 2017;31(8):3376-3382. doi: 10.1007/s00464-016-5350-7.
8. Chiu PWY, Yip HC, Chan SM, Ng SKK, Teoh AYB, Ng EKW. Endoscopic full-thickness resection (EFTR) compared to submucosal tunnel endoscopic resection (STER) for treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Endosc Int Open*. 2023;11(2):E179-E186. doi: 10.1055/a-1972-3409.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

1. PRESENTACIÓN

La *Revista de Gastroenterología del Perú* es la publicación oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú que publica artículos originales, artículos de revisión, reportes de casos, cartas e información general de la especialidad; está dirigida a los profesionales de la salud con especial interés en la gastroenterología. Se encuentra indizada en MEDLINE/Index Medicus, SciELO, Lilacs y otras bases de datos internacionales.

La Revista de Gastroenterología del Perú publica artículos en español e inglés, a texto completo en la versión impresa y electrónica. Los artículos científicos son sometidos a revisores o árbitros nacionales e internacionales, especialistas que opinan bajo la modalidad de doble ciego y de manera anónima sobre la calidad y validez de estos. El número de revisores depende del tipo de artículo (dos revisores como mínimo para artículos originales y uno como mínimo para otros artículos).

Las presentes instrucciones están conforme a las recomendaciones publicadas por el *International Committee of Medical Journal Editors* (disponibles en inglés en: <https://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> y en español en <https://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2021.pdf>)

Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú: 98-1175
ISSN Versión impresa: 1022-5129
ISSN Versión electrónica: 1609-722X

La versión electrónica está disponible a texto completo en:
<https://revistagastroperu.com/index.php/rgp>

Todas las suscripciones y cambios de dirección se deben enviar a:
Sociedad de Gastroenterología del Perú

Juan de Aliaga N° 204, Magdalena del Mar
Lima 15076, Perú.

Teléfono: (+511) 2640015

Correo electrónico: revistagastro2011@gmail.com

Envío de artículos

Todos los artículos dirigidos a la Revista deben enviarse a través de su plataforma web. Los miembros del Consejo Editorial no son responsables de las opiniones expresadas por los autores que aporten material a la Revista. Todos los artículos remitidos a la Revista de Gastroenterología del Perú deberán adjuntar la Declaración Jurada de Autoría que se adjunta como Anexo 1 de las presentes instrucciones, o solicitar la versión en formato editable al correo electrónico revistagastro2011@gmail.com

Las contribuciones pueden pertenecer a alguna de las siguientes secciones:

- Editorial (a pedido del Comité Editorial)
- Artículos originales
- Artículos de revisión (a pedido del Comité Editorial)
- Reporte de casos
- Artículos especiales (a pedido del Comité Editorial)
- Cartas al editor

2. CONSIDERACIONES GENERALES

2.1 Primera página

Debe incluir:

- Título en español e inglés (de preferencia, con una máximo de 20 palabras).
- Título corto (menos de 10 palabras).
- Lista de autores, con la siguiente información de cada uno:
 - Nombre y apellido o apellidos (como desea aparecer en la revista y base de datos).
 - Afiliación (máximo 2: una institucional y una académica). Son las instituciones donde el autor/autores se encuentra/encuentran trabajando o estudiando, y que hayan contribuido de alguna forma para la génesis de la investigación. Se acepta el término "autor independiente" para quienes no tengan afiliaciones activas.
 - Profesión, especialidad y grado académico (el mayor obtenido).
 - Correo electrónico vigente.
 - Número ORCID (indispensable para cada autor).
- Contribuciones de autoría: Indicar la contribución de cada autor en la realización de la investigación tema del manuscrito.
- Fuentes de financiamiento.
- Conflictos de interés: Debe declarar cualquier condición, circunstancia o relación personal o laboral que pueda reducir potencialmente la objetividad en la interpretación de la investigación; esta puede ser económica o institucional.
- Agradecimientos: En caso de que correspondan; debe precisar el motivo del agradecimiento.
- Autor corresponsal, dirección, teléfono y correo electrónico: Todo manuscrito debe proporcionar uno (en casos excepcionales, dos autores corresponsales), con quien/quienes la revista tendrá comunicación sobre el proceso editorial.

La relación de autores, el orden que seguirán sus nombres y las afiliaciones institucionales son de estricta responsabilidad de los autores (por lo general, el primer autor es el que más trabajó y escribió el primer borrador del manuscrito, y el último suele ser el investigador senior).

El grado académico de las personas o la profesión no son determinantes en la autoría de un manuscrito; solo la contribución en el desarrollo de éste. La adquisición de fondos, la recolección de datos o la supervisión general de la investigación, no justifican la autoría por sí mismos; deben ser listados en la sección de agradecimientos.

Los autores deben presentar la forma como desean que su nombre aparezca en la RGP y en las bases de datos. Como las bases de datos están en inglés, suelen considerar sólo un apellido. Aquí presentamos algunas formas de presentar su nombre y como aparecerá en las bases de datos:

Nombre enviado a la RGP	Cómo aparecerá en las bases de datos
<i>Si lo envía tal como figura en su documento de identidad</i>	
Orlando Ubaldo Camargo Fontana	Fontana OUC
Orlando Camargo Fontana	Fontana OC
<i>Si desea que ambos apellidos figuren</i>	
Orlando Ubaldo Camargo-Fontana	Camargo-Fontana OU
Orlando Camargo-Fontana	Camargo-Fontana O
<i>Si desea que sólo figure su primer apellido</i>	
Orlando Ubaldo Camargo	Camargo OU
Orlando Camargo	Camargo O
<i>Si es más conocido/a por su segundo nombre</i>	
O. Ubaldo Camargo	Camargo OU
O. Ubaldo Camargo-García	Camargo-García OU

2.2 Resumen/Abstract y palabras clave

Todos los artículos, a excepción de la Editorial y las Cartas al Editor, deben tener resumen en idioma español e inglés (abstract). Además, debe incluir las palabras clave en español, utilizando los Descriptores en Ciencias de la Salud y MeSH para palabras clave en inglés, con un mínimo de cinco y un máximo de ocho palabras.

2.3 Referencias bibliográficas

Se incluirán las que se citan en el texto, de la siguiente forma:

- Si es solo una cita [1] o si incluye más de una [5-8], deben estar ordenadas correlativamente, según el orden de aparición y entre corchetes.
- Se usará el formato Vancouver.
- En caso de existir más de 6 (seis) autores, se colocarán los dos primeros, seguidos de *et al.*
- La referencia puede consignar un hipervínculo (enlace web) dirigido al sitio de Internet donde se pueda acceder a la referencia, siempre que este acceso se haya comprobado de manera reciente.
- Toda cita deberá incluir el número de DOI, cuando corresponda.

Ejemplos:

Artículo de revista

Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Systematic review and metaanalysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto-choledocholithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21 (12): 896-901. DOI: 10.1002/jhbp.152

Guillén O, Casas J. Morbilidad ambulatoria y hospitalaria en el Perú: Cambios entre los años 2011 y 2015 [Internet]. *Rev Med Hered.* 2019; 30 (3): 215-218. [citado 15 Febrero 2022] Disponible en: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3597> DOI: 10.20453/rmh.v30i3.3597

Libros

American Psychiatric Association. Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5(r): Spanish Edition of the Desk Reference to the Diagnostic Criteria from DSM-5(r). Arlington, VA. 2013.

Capítulos de libros

Reed JG, Baxter PM. Library use: Handbook for Psychology. 3rd ed. Washington: American Psychological Association; 2003. Chapter 2, Selecting and defining the topic; p. 11-25.

Tesis

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [master's thesis]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005. 101 p.

Página web

AMA: helping doctors help patients [Internet]. Chicago: American Medical Association; c1995-2007 [citado el 22 Feb 2007]. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/>

2.4 Tablas

Deben presentarse después de las referencias bibliográficas, cada una en una página diferente, ordenadas en números arábigos (Tabla 1, Tabla 2, etc.) y contener la información necesaria para poder interpretarse sin necesidad de remitirse al texto. Sólo se aceptará una línea horizontal, para separar el encabezado del cuerpo de la tabla; no deben incluirse líneas verticales.

Las tablas deberán estar en Word o Excel, y nunca como archivo de imagen (.jpg, .png, etc.), pues requieren ser modificables para la diagramación. Explicar al pie de las tablas el significado de las abreviaturas y símbolos utilizados.

2.5 Figuras

Pueden incluirse como figuras:

- Gráficos estadísticos
- Flujogramas y diagramas
- Fotografías
- Mapas o esquemas

Las figuras deberán ser numeradas en forma correlativa y estar incluidas después de las tablas. Los gráficos estadísticos y flujogramas

gramas pueden presentarse en formato Excel o en otro paquete estadístico. Otras imágenes deben presentarse como archivos independientes en formatos .TIF, .PNG o .JPG a una resolución mayor de 600 dpi o 300 píxeles, y adjuntarse en archivos separados (no incluirse en el Word) para su posterior edición y diagramación.

Las microfotografías deberán indicar el aumento y el método de coloración.

Los mapas deberán indicar la escala.

En las figuras donde se muestren los rostros de los pacientes se deberá colocar una franja oscura que cubra los ojos, para impedir su identificación; en caso contrario, los autores deberán adjuntar autorización escrita del paciente o su representante legal, otorgando su consentimiento para la publicación de fotos que permitan la identificación del paciente. Si se incluyera una figura publicada previamente, se deberá indicar la fuente de origen y remitir el permiso escrito del titular de los derechos de autor.

3. RECOMENDACIONES DE ESTILO

- La RGP usa el Sistema Internacional de Unidades.
- Los nombres científicos de las especies deben ser colocados en cursiva.
- En español se usa coma decimal y en inglés punto decimal.
- Los títulos de los artículos no deben tener abreviaturas. Si estas se utilizan en el texto, en la primera mención deberá consignarse el nombre completo de lo referido y luego la abreviatura entre paréntesis.
- Se recomienda para porcentajes un solo decimal (10,1%).
- Para poblaciones menores a 50, no se recomienda el uso de porcentajes, sino fracciones (20/50).
- Paramedidas de asociación como OR y sus intervalos de confianza, se recomienda dos decimales (OR: 2,15; IC 95%: 1,10-3,41).
- Para valores de p se recomienda hasta un máximo de tres decimales (p=0,009).
- Las cursivas solo serán admitidas si se usan anglicismos o latinismos comunes, o nombres científicos de seres vivos; los nombres propios no las requieren.

4. ENVÍO DE MANUSCRITOS

Todo manuscrito presentado a la RGP debe estar escrito en idioma castellano o inglés, no haber sido publicado previamente total o parcialmente, ni enviado simultáneamente a otras revistas, en cualquier idioma.

El manuscrito deberá remitirse en formato Word, en tamaño A4, margen de 2.5 cm, a 11 puntos, tipo de letra Arial, Times New Roman o Calibri, a espacio simple. Deberán adjuntarse los anexos 1 (Declaración Jurada de Autoría) y 2 (Checklist) del presente documento.

5. SECCIONES

5.1 Editorial

Los artículos en esta sección, cuando no son escritos por el Editor, se presentan sólo a solicitud del Comité Editorial. Su contenido

se referirá a algún tema de interés sobre la profesión médica, la situación de salud nacional o mundial, la gastroenterología, y la gestión o política editorial de la RGP. No deben sobrepasar las 1500 palabras, excluidas las referencias bibliográficas.

5.2 Artículos originales¹

Son producto de investigaciones científicas inéditas, vinculadas a un tema de interés para la RGP. Se dará prioridad a estudios con diseños prospectivos y analíticos, con un tamaño muestral adecuado a la pregunta de investigación. No deben contener más de 5000 palabras (resumen, cuerpo del artículo, bibliografía, tablas y figuras incluidos). El título no debe sobrepasar los 130 caracteres (espacios excluidos) y el resumen no debe pasar de 250 palabras. Deberán contener:

- Resumen/Abstract: Objetivos, materiales y métodos, resultados y conclusiones. En español e inglés.
- Palabras clave/Keywords: No menos de cinco y no más de ocho, en español e inglés. Dichas palabras pueden localizarse fácilmente en la web <https://decs2020.bvsalud.org/E/homepagee.htm> de la OPS/OMS y el Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (BIREME).
- Introducción: Concisa (como máximo, un 20% de la extensión total del artículo), debe incluir antecedentes relevantes, la pregunta de investigación, y los objetivos.
- Materiales (sujetos) y métodos: Metodología usada, para permitir la reproducción del estudio y evaluar la calidad de la información. Se recomienda el uso de subtítulos incluyendo la siguiente información:
 - Diseño de estudio: Tipo de estudio, fecha y lugar donde se realizó, describiendo los aspectos relevantes que permitan al lector comprender las condiciones en que fue realizado.
 - Población de estudio: Descripción, criterios de selección, cálculo de tamaño de muestra o potencia según corresponda, diseño muestral y enrolamiento.
 - Variables de estudio: Dependientes e independientes relevantes, de manera que se pueda evaluar la validez del método usado, con las citas y puntos de corte usados.
 - Procedimientos: Descripción que permita su posterior réplica. Identificar los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, dosis y vías de administración.
 - Aspectos éticos: Aprobación por comités de ética, permisos obtenidos, consentimiento previo, libre e informado, confidencialidad de los datos, devolución de resultados, protección de datos.
 - Análisis de datos: Tratamiento de los datos, control de calidad de las bases de datos, programas estadísticos, valor de p usado como significativo, pruebas usadas para el cruce de variables, cumplimiento de supuestos y desarrollo de modelos para múltiples variables.
- Resultados: Presentados claramente, sin opiniones ni interpretaciones (a excepción de las puramente estadísticas).
- Discusión: Presenta los resultados principales, los compara con otros estudios similares, expone las diferencias o similitudes, y explica el porqué de éstas. Presenta las limitaciones y sesgos,

¹ Las revisiones sistemáticas se remiten a solicitud del Comité Editorial, y se sujetan a estándares diferentes.

y postula las razones por las que no invalidarían los hallazgos. Detalla las implicancias clínicas, para la investigación o salud pública, y las recomendaciones.

- Conclusiones: Resume lo expuesto en la discusión, sustentándose en los resultados obtenidos y respondiendo a los objetivos de la investigación.

5.3 Artículos de revisión

Se presentan a solicitud del Comité Editorial. El límite de palabras es de 5000, excluidos el resumen, la bibliografía, las tablas y las figuras. Son narrativas o revisiones sistemáticas que no lleguen a metaanálisis, con la siguiente estructura:

- Resumen/Abstract no estructurado (150 palabras máximo).
- Palabras clave/Keywords.
- Introducción.
- Contenido (estructurado según los autores consideren conveniente).
- Discusión (y conclusión).
- Referencias bibliográficas.

5.4 Reporte de casos

Este tipo de manuscritos puede presentar uno o más casos de una enfermedad rara, una forma inusual de una enfermedad común, eventos adversos poco conocidos, asociaciones raras de enfermedades, casos novedosos en la casuística peruana, nuevas intervenciones o nuevos usos de medicamentos, con un mensaje o lección claro para la comunidad gastroenterológica. Sólo se aceptarán si suponen una aportación notable a la etiología, la patogenia o el tratamiento de algún trastorno específico. La extensión máxima de un caso clínico será de 3000 palabras incluidos el resumen y la bibliografía, que no deberá contar con más de 15 referencias. Tienen la siguiente estructura:

- Resumen/Abstract no estructurado.
- Palabras clave/Keywords.
- Introducción (describe los aspectos conocidos del caso).
- Reporte de caso (describe los aspectos novedosos o inusuales del caso).
- Discusión (resaltando el aporte o enseñanza del caso).
- Referencias bibliográficas.

No se debe incluir información que pueda permitir identificar al paciente. En caso de que sea inevitable incluir fotografías mostrando el rostro del paciente, se deberá contar con la autorización explícita del paciente o su representante legal. Las figuras y fotografías deben ser de alta calidad y presentadas en archivo .JPG, .PNG o .TIF, a una resolución mayor de 600 dpi o 300 píxeles, por separado (no incluidas en el archivo Word).

5.5 Artículos especiales

Se presentan a solicitud del Comité Editorial. Pueden ser ensayos, opiniones, guías, sistematizaciones, protocolos de investigación o experiencias de interés para la práctica clínica, la salud pública o el ejercicio profesional de la gastroenterología. El límite de palabras para los artículos especiales es de 3000, excluidos el resumen, la bibliografía, las tablas y las figuras. Tienen la siguiente estructura:

- Resumen/Abstract no estructurado (150 palabras máximo).
- Palabras clave/Keywords.
- Introducción.
- Contenido (estructurado según los autores consideren conveniente).
- Discusión (y conclusión).
- Referencias bibliográficas.

5.6 Cartas al editor

Pueden tener dos formas:

- Carta científica: Por lo general, son investigaciones descriptivas, con muestras pequeñas no probabilísticas, pero con resultados obtenidos sistemáticamente. Pueden incluir una serie de casos o reportes de casos, con un resultado de interés puntual, o que requiere una rápida publicación. Tiene una extensión máxima de 1000 (mil) palabras y se presenta sin resumen/abstract. Puede responder o no a un artículo previamente publicado en la RGP.
- Carta de comentario: Con extensión máxima de 500 palabras, 5 referencias, 1 figura o tabla y hasta 3 autores, este tipo de cartas deben ser en respuesta a un artículo publicado en el último número de la RGP. También pueden ser opiniones fundamentadas sobre temas relacionados con la política editorial, práctica clínica, salud pública o ejercicio profesional de la gastroenterología, o denuncias relacionadas con faltas éticas en la publicación de algún artículo de la RGP. Los autores aludidos tienen derecho a réplica en el mismo número o subsiguiente de la RGP; en casos excepcionales, puede haber una réplica.

6. PAGOS POR RECEPCIÓN O PUBLICACIÓN

La Revista de Gastroenterología del Perú (RGP) no solicita ni acepta pagos por concepto de cargos de procesamiento de artículos (Article Processing Charge, APC). Ello comprende la recepción, revisión preliminar por parte del Comité Editorial, revisión por árbitros externos, corrección de estilo, diagramación, publicación, asignación del DOI y marcación de los artículos.

ANEXO 1
DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA
SOCIEDAD DE GASTROENTEROLOGÍA DEL PERÚ
REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL PERÚ

Acerca del manuscrito titulado:

.....

.....

.....

remitido para su publicación en la Revista de Gastroenterología del Perú, su/s autor/es abajo firmante/firmantes, DECLARA/DECLARAN lo siguiente:

- Que su trabajo se trata de un manuscrito original que no ha sido previamente publicado, ni se ha remitido de manera simultánea a otra publicación. Asimismo, las tablas y figuras que se publican en el artículo que hayan sido previamente publicadas, tienen el debido permiso de publicación concedido por el titular del copyright de dichas tablas y/o figuras.
- Que todos los autores han contribuido en la elaboración del manuscrito, han leído y aprobado su contenido.
- Que por la presente cede/ceden los derechos de edición a la SOCIEDAD DE GASTROENTEROLOGÍA DEL PERÚ, como empresa editora, para editar, publicar, reproducir, distribuir copias, preparar trabajos derivados electrónicos, multimedia o impresos, incluir el artículo en índices y bases de datos nacionales e internacionales.
- Que conviene/conviene que la REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL PERÚ declina toda responsabilidad sobre el contenido de la publicación y que dicho contenido es responsabilidad exclusiva del autor o autores.
- Que está/están de acuerdo en que los editores tengan a bien realizar leves modificaciones sobre el texto original de carácter ortográfico, gramatical y de estilo, para mejorar su presentación y adecuar el texto al formato de la revista.
- Que se adhiere/adhieren a las estipulaciones de la licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional (CC-BY-NC-SA 4.0).

Firma	Nombre y Apellidos	Documento de Identidad	Fecha

ANEXO 2 CHECKLIST

Ítem	Descripción	OK
1	Tipo de artículo	
2	Título (inglés/español, 20 palabras máximo)	
3	Título corto (menos de 10 palabras)	
4	Autores <i>(Afiliación, Profesión, Especialidad, Grado Académico, Correo Electrónico y ORCID de todos y cada uno de los autores)</i>	
5	Contribuciones de autoría	
6	Fuentes de financiamiento	
7	Conflictos de interés	
8	Agradecimientos	
9	Autor corresponsal, dirección, teléfono y correo electrónico	
10	Resumen / Abstract <i>(Introducción y objetivos – Materiales y métodos – Conclusiones)</i>	
11	Palabras clave/Keywords	
12	Introducción	
13	Materiales y métodos <ul style="list-style-type: none"> · <i>Diseño de estudio</i> · <i>Población de estudio</i> · <i>Variables de estudio</i> · <i>Procedimientos</i> · <i>Aspectos éticos</i> · <i>Análisis de datos</i> 	
14	Resultados	
15	Discusión	
16	Conclusiones	
17	Referencias bibliográficas <i>Se usa el formato Vancouver.</i> <i>Debe haber espacios antes de los paréntesis.</i> <i>No se deben usar cursivas.</i> <i>Incluir el título en su idioma original.</i> <i>En el caso de publicaciones consultadas en Internet, deben consignarse necesariamente el enlace y la fecha de consulta, y es deseable consignar el DOI, si lo hubiere.</i>	

INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS

1. PRESENTATION

The *Revista de Gastroenterología del Perú* is the official publication of the Sociedad de Gastroenterología del Perú that publishes original articles, review articles, case reports, letters and general information on the specialty; It is aimed at health professionals with a special interest in gastroenterology. It is indexed in MEDLINE/Index Medicus, SciELO, Lilacs and other international databases.

The *Revista de Gastroenterología del Perú* publishes articles in Spanish and English, full text in the printed and electronic version. Scientific articles are submitted to national and international reviewers or referees, specialists who give their opinion under the double-blind modality and anonymously on their quality and validity. The number of reviewers depends on the type of article (two reviewers minimum for original articles, and one minimum for other articles).

These instructions are in accordance with the recommendations published by the International Committee of Medical Journal Editors (available in English at: <https://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> and in Spanish at <https://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2021.pdf>)

Legal Deposit in the National Library of Peru: 98-1175

ISSN Printed version: 1022-5129

ISSN Electronic version: 1609-722X

The electronic version is available in full text at:
<https://revistagastroperu.com/index.php/rgp>

All subscriptions and address changes should be sent to:
Sociedad de Gastroenterología del Perú

Juan de Aliaga 204, Magdalena del Mar

Lima 15076, Peru.

Telephone: (+511) 2640015

Email: revistagastro2011@gmail.com

Article submission

All articles addressed to the Magazine must be sent through its web platform. The members of the Editorial Board are not responsible for the opinions expressed by the authors who contribute material to the Journal. All articles submitted to the *Revista de Gastroenterología del Perú* must attach the Affidavit of Authorship attached as Annex 1 of these instructions, or request the version in editable format by email revistagastro2011@gmail.com

Contributions may belong to any of the following sections:

- Editorial (at the request of the Editorial Committee)
- Original articles
- Review articles (at the request of the Editorial Committee)
- Case report
- Special articles (at the request of the Editorial Committee)
- Letters to the editor

2. GENERAL CONSIDERATIONS

2.1 First page

Must include:

- Title in English and Spanish (preferably, with a maximum of 20 words).
- Short title (less than 10 words).
- List of authors, with the following information for each one:
 - Name and surname or surnames (as you wish to appear in the journal and database).
 - Affiliation (maximum 2: one institutional and one academic). They are the institutions where the author/authors are/are working or studying, and that have contributed in some way to the genesis of the research. The term "independent author" is accepted for those who do not have active affiliations.
 - Profession, specialty and academic degree (the highest obtained).
 - Current email.
 - ORCID number (mandatory for each author).
- Authorship contributions: Indicate the contribution of each author in conducting the research on the manuscript.
- Sources of financing.
- Conflicts of interest: You must declare any condition, circumstance or personal or work relationship that could potentially reduce objectivity in the interpretation of the research; This can be economic or institutional.
- Acknowledgments: In case they correspond; you must specify the reason for the thanks.
- Corresponding author, address, telephone number and email: Every manuscript must provide one (in exceptional cases, two corresponding authors), with whom the journal will have communication regarding the editorial process.

The list of authors, the order that their names will follow, and the institutional affiliations are the strict responsibility of the authors (in general, the first author is the one who worked the most and wrote the first draft of the manuscript, and the last one is usually the researcher). senior).

The academic degree of the people or the profession are not decisive in the authorship of a manuscript, only the contribution in its development. The acquisition of funds, the collection of data, or the general supervision of the research do not justify authorship by themselves. They should be listed in the acknowledgments section.

Authors must submit the form in which they wish their name to appear in the RGP and in the databases. As the databases are in English, they usually consider only a surname. Here are some ways to present your name and how it will appear in databases:

Name sent to the RGP	How it will appear in the databases
<i>If you send it as it appears on your ID</i>	
Orlando Ubaldo Camargo Fontana	Fontana OUC
Orlando Camargo Fontana	Fontana OC
<i>If you want both last names to appear</i>	
Orlando Ubaldo Camargo-Fontana	Camargo-Fontana OU
Orlando Camargo-Fontana	Camargo-Fontana O
<i>If you want only your first last name to appear</i>	
Orlando Ubaldo Camargo	Camargo OU
Orlando Camargo	Camargo O
<i>If you are better known by your middle name</i>	
O. Ubaldo Camargo	Camargo OU
O. Ubaldo Camargo-García	Camargo-García OU

2.2 Summary/Abstract and keywords

All articles, except for the Editorial and the Letters to the Editor, must have a summary in Spanish and English (abstract). In addition, you must include the keywords in Spanish, using the Descriptors in Health Sciences and MeSH for keywords in English, with a minimum of five and a maximum of eight words.

2.3 Bibliographic references

Those cited in the text will be included, as follows:

- If it is only one citation [1] or if it includes more than one [5-8], they must be arranged correlatively, according to the order of appearance and between brackets.
- The Vancouver format will be used.
- If there are more than 6 (six) authors, the first two will be listed, followed by et al.
- The reference may contain a hyperlink (web link) directed to the Internet site where the reference can be accessed, provided that this access has been recently verified.
- All citations must include the DOI number, when applicable.

Examples:

Magazine article

Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Systematic review and metaanalysis of minimally invasive techniques for the management of cholecysto-choledocholithiasis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21 (12): 896-901. DOI: 10.1002/jhbp.152

Guillén O, Casas J. Morbilidad ambulatoria y hospitalaria en el Perú: Cambios entre los años 2011 y 2015 [Internet]. *Rev Med Hered.* 2019; 30 (3): 215-218. [cited Feb 15, 2022] Available in: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3597> DOI: 10.20453/rmh.v30i3.3597

Books

American Psychiatric Association. Reference Guide to the Diagnostic Criteria of the DSM-5(r): Spanish Edition of the Desk Reference to the Diagnostic Criteria from DSM-5(r). Arlington, VA. 2013.

Chapters of books

Reed JG, Baxter PM. Library use: Handbook for Psychology. 3rd ed. Washington: American Psychological Association; 2003. Chapter 2, Selecting and defining the topic; p. 11-25.

Thesis

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [Master's thesis]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005. 101 p.

Web page

AMA: Helping doctors help patients [Internet]. Chicago: American Medical Association; c1995-2007 [cited 22 Feb, 2007]. Available at: <http://www.ama-assn.org/>

2.4 Tables

They must be presented after the bibliographical references, each one on a different page, ordered in Arabic numbers (Table 1, Table 2, etc.) and contain the necessary information to be able to be interpreted without the need to refer to the text. Only one horizontal line will be accepted, to separate the header from the body of the table; vertical lines should not be included.

The tables must be in Word or Excel, and never as an image file (.jpg, .png, etc.), as they need to be modifiable for layout. Explain at the bottom of the tables the meaning of the abbreviations and symbols used.

2.5 Figures

They can be included as figures:

- Statistical graphs
- Flow charts and diagrams
- Photographs
- Maps or schemes

The figures must be numbered consecutively and be included after the tables. Statistical graphs and flowcharts can be presented in Excel format or in another statistical package. Other images must be presented as independent files in .TIF, .PNG or .JPG formats at a resolution greater than 600 dpi or 300 pixels and attached as separate files (not included in Word) for later editing and layout.

The photomicrographs should indicate the magnification and the staining method.

Maps should indicate scale.

In the figures where the faces of the patients are shown, a dark strip should be placed that covers the eyes, to prevent their identification; Otherwise, the authors must attach written authorization from the patient or her legal representative, giving their consent for the publication of photos that allow the identification of the patient. If a previously published figure is included, the source must be indicated, and the written permission of the copyright holder must be submitted.

3. STYLE RECOMMENDATIONS

- The RGP uses the International System of Units.
- The scientific names of the species must be placed in italics.
- In Spanish we use a decimal comma and in English a decimal point.
- The titles of the articles must not have abbreviations. If these are used in the text, the full name of what is referred to must be entered in the first mention and then the abbreviation between parentheses.
- A single decimal place (10.1%) is recommended for percentages.
- For populations under 50, the use of percentages is not recommended, but rather fractions (20/50).
- For measures of association such as OR and its confidence intervals, two decimal places are recommended (OR: 2.15; 95% CI: 1.10-3.41).
- For p values, up to a maximum of three decimal places ($p=0.009$) is recommended.
- Italics will only be admitted if Anglicisms or common Latinisms are used, or scientific names of living beings; proper nouns do not require them.

4. SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

All manuscripts submitted to the RGP must be written in Spanish or English and must not have been previously published in whole or in part, or simultaneously sent to other journals, in any language.

The manuscript must be submitted in Word format, in A4 size, 2.5 cm margin, 11 points, Arial, Times New Roman or Calibri font, single spaced. Annexes 1 (Affidavit of Authorship) and 2 (Checklist) of this document must be attached.

5. SECTIONS

5.1 Editorial

The articles in this section, when they are not written by the Editor, are presented only at the request of the Editorial Committee. Its content will refer to a topic of interest about the medical profes-

sion, the national or world health situation, gastroenterology, and the management or editorial policy of the RGP. They should not exceed 1500 words, excluding bibliographical references.

5.2 Original articles

They are the product of unpublished scientific research, linked to a topic of interest to the RGP. Priority will be given to studies with prospective and analytical designs, with a sample size appropriate to the research question. They must not contain more than 5000 words (abstract, body of the article, bibliography, tables and figures included). The title must not exceed 130 characters (spaces excluded) and the abstract must not exceed 250 words.

They must contain:

- Abstract: Objectives, materials and methods, results and conclusions. In English and Spanish.
- Keywords: No less than five and no more than eight, in English and Spanish. These words can be easily located on the website <https://decs2020.bvsalud.org/E/homepagee.htm> of PAHO/WHO and the Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (BIREME).
- Introduction: Concise (maximum 20% of the total length of the article), it must include relevant background information, the research question, and the objectives.
- Materials (subjects) and methods: Methodology used, to allow the reproduction of the study and to evaluate the quality of the information. The use of subtitles including the following information is recommended:
- Study design: Type of study, date and place where it was carried out, describing the relevant aspects that allow the reader to understand the conditions in which it was carried out.
- Study population: Description, selection criteria, calculation of sample size or power as appropriate, sample design and enrollment.
- Study variables: Relevant dependent and independent, so that the validity of the method used can be evaluated, with the citations and cut-off points used.
- Procedures: Description that allows its subsequent replication. Identify the drugs and chemical compounds used, with their generic name, dose and route of administration.
- Ethical aspects: Approval by ethics committees, permits obtained, prior, free and informed consent, data confidentiality, return of results, data protection.
- Data analysis: data treatment, quality control of the databases, statistical programs, p value used as significant, tests used for the crossing of variables, fulfillment of assumptions and development of models for multiple variables.
- Results: Presented clearly, without opinions or interpretations (except for purely statistical ones).
- Discussion: Presents the main results, compares them with other similar studies, exposes the differences or similarities, and explains the reason for them. It presents the limitations and biases and postulates the reasons why they would not invalidate the findings. Details clinical, research or public health implications and recommendations.
- Conclusions: Summarizes what was stated in the discussion, based on the results obtained and responding to the objectives of the investigation.

5.3 Review articles

They are presented at the request of the Editorial Committee. The word limit is 5000, excluding the abstract, the bibliography, tables and figures. They are narratives or systematic reviews that do not reach meta-analysis, with the following structure:

- Unstructured Summary/Abstract (150 words maximum).
- Keywords.
- Introduction.
- Content (structured as the authors deem appropriate).
- Discussion (and conclusion).
- Bibliographic references.

5.4 Case report

This type of manuscript may present one or more cases of a rare disease, an unusual form of a common disease, little-known adverse events, rare associations of diseases, new cases in the Peruvian case mix, new interventions or new uses of drugs, with a clear message or lesson for the gastroenterology community. They will only be accepted if they make a notable contribution to the etiology, pathogenesis, or treatment of a specific disorder. The maximum extension of a clinical case will be of 3000 words including the abstract and the bibliography, which should not have more than 15 references. They have the following structure:

- Unstructured Summary/Abstract.
- Key words/Keywords.
- Introduction (describes the known aspects of the case).
- Case report (describes the new or unusual aspects of the case).
- Discussion (highlighting the contribution or teaching of the case).
- Bibliographic references.

Information that could allow the patient to be identified should not be included. If it is unavoidable to include photographs showing the patient's face, the explicit authorization of the patient or their legal representative must be obtained. The figures and photographs must be of high quality and presented in a .JPG, .PNG or .TIF file, at a resolution greater than 600 dpi or 300 pixels, separately (not included in the Word file).

5.5 Special items

They are presented at the request of the Editorial Committee. They can be essays, opinions, guides, systematizations, research protocols or experiences of interest for clinical practice, public health or the professional practice of gastroenterology. The word limit for special articles is 3,000, excluding the abstract, the bibliography, tables and figures. They have the following structure:

- Unstructured Summary/Abstract (150 words maximum).
- Key words/Keywords.
- Introduction.
- Content (structured as the authors deem appropriate).
- Discussion (and conclusion).
- Bibliographic references.

5.6 Letters to the editor

They can have two forms:

- Scientific letter: In general, they are descriptive investigations, with small non-probabilistic samples, but with results obtained systematically. They may include a series of cases or case reports, with a specific result of interest, or that requires rapid publication. It has a maximum length of 1000 (thousand) words and is presented without a summary/abstract. You can respond or not to an article previously published in the RGP.
- Comment letter: With a maximum length of 500 words, 5 references, 1 figure or table and up to 3 authors, this type of letter must be in response to an article published in the latest issue of the RGP. They may also be well-founded opinions on issues related to editorial policy, clinical practice, public health or professional practice of gastroenterology, or complaints related to ethical misconduct in the publication of an article in the RGP. The authors have the right to reply in the same or subsequent number of the RGP; in exceptional cases, there may be a replication.

6. Payments for reception or publication

The Revista de Gastroenterología del Perú (RGP) does not request or accept payments for Article Processing Charges (APC). This includes the reception, preliminary review by the Editorial Committee, review by external referees, style correction, layout, publication, DOI assignment and article marking.

APPENDIX 1
AFFIDAVIT OF AUTHORSHIP
SOCIEDAD DE GASTROENTEROLOGÍA DEL PERÚ
REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL PERÚ

About the manuscript titled:

.....

.....

.....

submitted for publication in the Revista de Gastroenterología del Perú, its author(s) undersigned/signatories,
DECLARES/DECLARE the following:

- That their work is an original manuscript that has not been previously published, nor has it been submitted simultaneously to another publication. Likewise, the tables and figures that are published in the article that have been previously published, have the due publication permission granted by the copyright holder of said tables and/or figures.
- That all the authors have contributed to the preparation of the manuscript, have read and approved its content.
- That the publishing rights are hereby assigned/assigned to the SOCIEDAD DE GASTROENTEROLOGÍA DEL PERÚ, as publishing company, to edit, publish, reproduce, distribute copies, prepare electronic, multimedia or printed derivative works, include the article in indexes and bases national and international data.
- That it is/are agreed that the REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DEL PERÚ declines all responsibility for the content of the publication and that such content is the sole responsibility of the author or authors.
- That they agree that the editors should make slight changes to the original text in terms of spelling, grammar and style, to improve its presentation and adapt the text to the magazine's format.
- That it adheres to the stipulations of the Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 4.0 International license (CC-BY-NC-SA 4.0).

Signature	Names	ID	Date

APPENDIX 2 CHECK LIST

Item	Description	OK
1	Type of article	
2	Title (English/Spanish, 20 words maximum)	
3	Short title (less than 10 words)	
4	Authors <i>(Affiliation, Profession, Specialty, Academic Degree, Email and ORCID of every one of the authors)</i>	
5	Authorship contributions	
6	Funding sources	
7	Conflicts of interest	
8	Acknowledgments	
9	Corresponding author, address, telephone and email	
10	Abstract <i>(Introduction and objectives - Materials and methods - Conclusions)</i>	
11	Keywords	
12	Introduction	
13	Materials and methods <ul style="list-style-type: none"> · Study design · Study population · Study variables · Procedures · Ethical aspects · Analysis of data 	
14	Results	
15	Discussion	
16	Conclusions	
17	Bibliographic references <i>The Vancouver format is used.</i> <i>There must be spaces before the parentheses.</i> <i>Italics should not be used.</i> <i>Include the title in its original language.</i> <i>In the case of publications consulted on the Internet, the link and the date of consultation must necessarily be recorded, and it is desirable to record the DOI, if any.</i>	



Sociedad de Gastroenterología del Perú
Juan de Aliaga N° 204, Magdalena. Lima 17 - Perú.
<https://revistagastroperu.com>

Indexaciones:

Scopus[®] latindex SciELO EBSCO
HOST PubMed