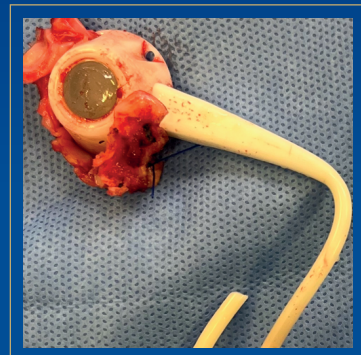




Revista de Gastroenterología Del Perú

Artículos Originales en este número:

- 01** Inicio de nutrición enteral luego de una gastrostomía endoscópica, ¿es necesario esperar?
- 02** Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis: A systematic review of randomized controlled trials
- 03** Cáncer colorrectal post-colonoscopia: Evaluación de una cohorte en sus características clínicas, colonoscópicas, sobrevida y sus causas según la Organización Mundial de Endoscopia
- 04** Generación de un test predictivo para el diagnóstico de la etiología de la hemorragia digestiva alta variceal
- 05** Clinical characteristics of early-onset gastric cancer. A study in a Colombian population
- 06** Frequency of functional esophageal disorders in patients with refractory reflux symptoms in Lima, Peru





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 2023. 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.

EDITOR BIOESTADÍSTICO

César Gutiérrez Villafuerte

Médico Epidemiólogo. Universidad de Piura.

ASISTENTE EDITORIAL

Lic. Bertha Huarez Sosa

Sr. Ricardo Alvarado Portalino

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.

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.

Juan Combe Gutierrez

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Clínica San Felipe.

COMITÉ CONSULTIVO INTERNACIONAL

Manuel Barreiro De Acosta

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

María Buti

Profesora de Medicina - Unidad de Hepatología - Hospital Universitario Valle Hebrón. Barcelona. España.

Henry Cohen

Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo Uruguay. Past Presidente WGO.

Carla M. Díaz

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.

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 43 Número 3
2023



EDITORIAL / EDITORIAL

Curar a veces, aliviar a menudo, consolar siempre
To cure sometimes, to relieve often, to comfort always
Cedron-Cheng, Hugo Guillermo

197

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL PAPERS

Inicio de nutrición enteral luego de una gastrostomía endoscópica, ¿es necesario esperar?
Start of enteral nutrition after an endoscopic gastrostomy, is it necessary to wait?
William Otero-Regino, Hernando Marulanda-Fernández, Gilberto Jaramillo-Trujillo, Lina Otero-Parra, Julián Parga-Bermúdez, Felipe Vera-Polanía, Juan Antonio Trejos-Naranjo, Elder Otero Ramos

199

Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis: A systematic review of randomized controlled trials

207

Alimentación por sonda nasogástrica versus nasoyeyunal para la pancreatitis aguda severa: Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados

Andrea Carlin-Ronquillo, Harold Benites-Goñi, Carlos Diaz-Arocutipa, Paulo Alosilla Sandoval, Alejandro Piscocoya-Rivera, Lesly Calixto, Adrian V. Hernández

Cáncer colorrectal post-colonoscopia: Evaluación de una cohorte en sus características clínicas, colonoscópicas, sobrevida y sus causas según la Organización Mundial de Endoscopia

217

Post-colonoscopy colorectal cancer: Evaluation of a cohort in its clinical and colonoscopic characteristics, survival and its causes according to the World Endoscopy Organization

Rodrigo Castaño-Llano, Diego Caycedo-Medina, Juan Darío Puerta, Juan Ricardo Jaramillo, Luis Palacios, Mauricio Rodríguez, Sandra Molina, Camilo Vásquez, Santiago Salazar, Juan Esteban Puerta, Isabella Cadavid

Generación de un test predictivo para el diagnóstico de la etiología de la hemorragia digestiva alta variceal

228

Generation of a predictive test for the diagnosis of the etiology of variceal upper gastrointestinal bleeding

Luis Yasser Pérez-Condori, Arnold Esthif Alvarado-Malca, César Antonio Loza-Munarriz, Jorge Luis Espinoza-Ríos

Clinical characteristics of early-onset gastric cancer. A study in a Colombian population

236

Características clínicas del cáncer gástrico de inicio temprano. Estudio en una población colombiana

Marta Juliana Mantilla, Juan José Chaves, Miguel Ochoa-Vera, Ferney Africano, Rafael Parra-Medina, German Tovar-Fierro

Frequency of functional esophageal disorders in patients with refractory reflux symptoms in Lima, Peru

242

Frecuencia de desórdenes esofágicos funcionales en pacientes con síntomas de reflujo refractarios en Lima, Perú

Luis Piza-Palacios, Mercedes Cárdenas-Oña, Ximena Vásquez-Ojeda, Carmen Alurralde, Edith Rosas, Frine Samalvides-Cuba, Jorge Espinoza-Ríos

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES

Asociación entre la vitamina D y las enfermedades inflamatorias intestinales

Association between vitamin D and inflammatory bowel diseases

Alina Baz-López, Manuel Barreiro-de-Acosta

251

REPORTES DE CASOS / CASE REPORTS

Tromboembolia pulmonar masiva en un paciente con enfermedad de Crohn y tuberculosis latente tratada con ustekinumab

Massive pulmonary thromboembolism in a patient with Crohn's disease and latent tuberculosis treated with ustekinumab

Siomara Aransuzú Chávez-Sánchez, Hugo Cedrón-Cheng

259

Vanek's tumor: A rare differential diagnosis of colonic submucosal lesions

Tumor de Vanek: Un raro diagnóstico diferencial raro de lesiones submucosas del colon

Diego Berrospi-Castillo, Elsy Sotomayor-Trelles, Harold Benites Goñi

265

Hepatotoxicidad por tamsulosina / dutasterida: reporte de un caso probable

Hepatotoxicity by tamsulosin / dutasteride: report of a probable case

Stalin Yance, Pedro Montes

269

Extracción endoscópica de banda gástrica migrada

Endoscopic retrieval of migrated gastric band

Juan Antonio Chirinos-Vega, Eduardo Vesco-Monteagudo, Patricia Valera-Luján, Aurelio Barboza-Beraún

273

Cáncer colorectal en el embarazo. Reportes de caso

Colorectal cancer in pregnancy. Case reports

Silvia Ivonne Haro Sánchez, Samy Liz Jave Cardich

277

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES / INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS

283

Curar a veces, aliviar a menudo, consolar siempre

To cure sometimes, to relieve often, to comfort always

Hugo Guillermo Cedrón-Cheng^{1,2,3} 

¹ Editor Principal de la Revista de Gastroenterología del Perú. Lima, Perú.

² Gastroenterólogo Titular y Coordinador del Servicio de Gastroenterología de la Clínica Anglo Americana. Lima, Perú.

³ Profesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

Recibido: 18/09/2023 - Aprobado: 20/09/2023

“To cure sometimes, to relieve often, to comfort always”, esta frase fue acuñada por el médico estadounidense, Edward Livingston Trudeau (1848-1915). Trudeau fue el fundador del Sanatorio Adirondack Cottage para el tratamiento de la Tuberculosis en Saranac Lake, Nueva York. Muchos años antes que los medicamentos antituberculosos existiesen, Trudeau ofrecía a sus pacientes el valor del aire fresco, el ejercicio y una buena nutrición; él sabía que, si bien no eran la cura para la tuberculosis, podía ofrecer calidad de vida para sus pacientes.

La nutrición enteral es fisiológica: tiene un efecto trófico sobre el intestino, produce un efecto de barrera, que modula el catabolismo proteico, limita la proliferación de gérmenes y modula el sistema inmunológico, conseguir un aporte nutricional adecuado y seguro, va a facilitar el buen curso clínico de una enfermedad.

Creada por Gauderer y Ponsky en los años 80, la técnica de Gastrostomía Endoscópica Percutánea (GEP) se desarrolló como una alternativa mínimamente invasiva para alimentar a niños con severos deterioros neurológicos, y en poco tiempo se volvió la técnica de elección sobre la gastrostomía quirúrgica o radiológica⁽¹⁾. La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal recomienda la GEP a todo paciente que requiere soporte enteral por más de 4 semanas, debido a enfermedades que impidan la ingesta oral, tales como pacientes con enfermedades neurológicas – enfermedad cerebrovascular, Parkinson, traumatismos encefalocraneales – tumores de cabeza y cuello, entre otros⁽²⁾. Colocar un GEP en pacientes con enfermedades irreversibles pero de supervivencia prolongada como la Enfermedad de Parkinson, contribuye a mejorar su

calidad de vida. En pacientes con cuadros potencialmente reversibles, como traumatismos encefalocraneales o accidentes cerebrovasculares, el GEP nos permite mantener una nutrición adecuada, que favorece el proceso de rehabilitación, hasta donde llegado el momento podemos retirarlo.

Nos remontamos al año 2004 en nuestra revista, Yrribery *et al.* nos presentaron la experiencia de 7 años sobre el uso de GEP en una clínica particular, con 103 pacientes, demostrando buena efectividad y sólo dos complicaciones mayores, ambas por reflujo y aspiración a 48 y 72h con mortalidad directa. Sin embargo, en este estudio, la alimentación a través de la sonda se realizó a las 24 horas, inicialmente con agua y líquidos claros, y a las 48 horas con alimentación licuada fraccionada⁽³⁾. El tiempo de inicio de la alimentación por GEP es muy variable entre las series, habitualmente las 24 horas, aunque hay reportes a las 6 horas posteriores al procedimiento⁽⁴⁾.

En el número actual, los invitamos a leer el estudio de Otero-Regino *et al.*⁽⁵⁾, titulado Inicio de nutrición enteral luego de una gastrostomía endoscópica, ¿es necesario esperar?, es un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, donde se demuestra que el reinicio de la alimentación temprana, cuatro horas después de la colocación, es una conducta segura, que no se relaciona con mayor intolerancia a la nutrición, complicaciones o muerte, en comparación con el inicio clásico. El cambio en esta conducta nos puede ayudar a disminuir los tiempos de estancia hospitalaria posteriores al procedimiento, y además a obtener precozmente los beneficios de la nutrición enteral segura.

Citar como: Cedrón-Cheng HG. Curar a veces, aliviar a menudo, consolar siempre. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):197-8. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1615

En nuestro medio, si bien no tenemos estadísticas claras, muchos pacientes no se benefician del uso de GEP, a pesar de tener indicaciones claras, eso puede explicarse por la poca difusión de la técnica entre médicos neurólogos, intensivistas, internistas y gastroenterólogos en general.

Otro ejemplo de la importancia de una segura nutrición enteral en este número es el artículo de Carlin-Ronquillo *et al.*⁽⁶⁾ Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis: A systematic review of randomized controlled trials. La nutrición enteral precoz en pancreatitis aguda severa preserva la barrera intestinal, reduce la traslocación bacteriana, reduce el riesgo de necrosis peripancreática infecta y por ende mejora el resultado final. Por años, se ha considerado que el páncreas necesita reposo durante un episodio de pancreatitis aguda y por ende la nutrición enteral sólo se debe llevar a cabo con sonda nasoyeyunal. En esta revisión sistemática de cuatro estudios randomizados controlados, se demuestra que no hay una diferencia significativa entre el uso de sonda nasogástrica versus sonda nasoyeyunal con relación a resultados y complicaciones. Si bien faltan estudios de mayor potencia para una sugerencia definitiva, la idea de dar la alimentación por sonda nasogástrica facilita la inserción, disminuye el tiempo de espera para el inicio de la nutrición y disminuye los costos inherentes al procedimiento.

Finalmente, del 8 al 11 de octubre, se estará llevando a cabo, la Semana Panamericana de Enfermedades Digestivas (SPED) en el Centro de Convenciones Centro Parque de Santiago de Chile, y la Revista de Gastroenterología del Perú, como Órgano Oficial de la Organización Panamericana de Gastroenterología, ha publicado un suplemento donde podemos encontrar todos los abstract presentados al Congreso. Los invitamos a revisarlos, y comentarlos en nuestro siguiente número.

REFERENCIAS

1. Ponsky JL. Percutaneous endoscopic gastrostomy: after 40 years. *Gastrointest Endosc.* 2021 May;93(5):1086-1087. doi: 10.1016/j.gie.2020.09.036.
2. Arvanitakis M, Gkolfakis P, Despott EJ, Ballarin A, Beyna T, Boeykens K, *et al.* Endoscopic management of enteral tubes in adult patients - Part 1: Definitions and indications. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy.* 2021 Jan;53(1):81-92. doi: 10.1055/a-1303-7449.
3. Yriberry Ureña S, Monge Zapata V, Salazar Cabrera F, Barriga Calle E, Vesco Monteagudo E. Gastrostomía endoscópica percutánea: Experiencia prospectiva de un centro privado nacional. *Rev Gastroenterol. Peru.* 2004;24(4):314-322.
4. Pereira Cunill JL, García Luna PP. Gastrostomía endoscópica percutánea. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102(10):609-609.
5. Otero-Regino W, Marulanda-Fernández H, Jaramillo-Trujillo G, Otero-Parra L, Parga-Bermúdez J, Vera-Polanía F, *et al.* Inicio de nutrición enteral luego de una gastrostomía endoscópica, ¿es necesario esperar? *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):199-206. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1552.
6. Carlin-Ronquillo A, Benites-Goñi H, Diaz-Arocutipa C, Alosilla Sandoval P, Piscocoya-Rivera A, Calixto L, *et al.* Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis: A systematic review of randomized controlled trials. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):206-15. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1542.

Correspondencia:

Hugo Guillermo Cedrón Cheng
Clínica Anglo Americana – Alfredo Salazar 350 – San Isidro.
Teléfono: +51 6168900 anexo 4210.
E-mail: hcedron@gmail.com

Inicio de nutrición enteral luego de una gastrostomía endoscópica, ¿es necesario esperar?

Start of enteral nutrition after an endoscopic gastrostomy, is it necessary to wait?

William Otero-Regino^{1,2,3} , Hernando Marulanda-Fernández^{1,3,4} ,
Gilberto Jaramillo-Trujillo^{1,5} , Lina Otero-Parra^{1,3} , Julián Parga-Bermúdez^{1,4,6} ,
Felipe Vera-Polanía^{7,7} , Juan Antonio Trejos-Naranjo⁷ , Elder Otero Ramos^{3,8} 

¹ Gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C., Colombia.

² Profesor titular de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C., Colombia.

³ Gastroenterólogo, Centro de Gastroenterología y Endoscopia. Bogotá D.C., Colombia.

⁴ Gastroenterólogo, Subred integrada de servicios de salud Centro Oriente y Suroccidente E.S.E. Bogotá D.C., Colombia.

⁵ Coordinador de la unidad de gastroenterología, Hospital San Rafael de Facatativá. Facatativá, Cundinamarca, Colombia.

⁶ Coordinador de la unidad de gastroenterología, Hospital el Tunal. Bogotá D.C., Colombia.

⁷ Fellow de Gastroenterología Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá D.C., Colombia.

⁸ Coordinador de la unidad de gastroenterología, Hospital Central de la Policía. Bogotá D.C., Colombia.

Recibido: 07/06/2023 - Aprobado: 30/08/2023

RESUMEN

Tradicionalmente, el inicio de nutrición enteral, luego de una gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) se realiza entre 12 a 24 horas. Diferentes investigaciones sugieren que iniciarla más temprano podría ser una opción segura. El objetivo es determinar si el inicio de nutrición enteral a las 4 horas después de realizar GEP es una conducta segura en cuanto al riesgo de intolerancia, complicaciones o muerte, comparado con iniciarla a las 12 horas. Realizamos un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico en instituciones de tercer y cuarto nivel de Bogotá y Cundinamarca, entre junio de 2020 y mayo de 2022, se incluyeron 117 pacientes que fueron aleatorizados en 2 grupos, el grupo A de inicio temprano de nutrición (4 horas), y el grupo B de inicio estándar (12 horas). El mecanismo más frecuente de disfagia fue la enfermedad cerebrovascular (43%), seguido por complicaciones de infección por COVID-19 (26%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados respecto al porcentaje de intolerancia a la nutrición, RR = 0,93 (IC 0,30-2,90), tampoco hubo diferencias en términos de complicaciones posoperatorias, (RR) = 0,34 (IC 0,09-1,16), y no se encontraron diferencias en la mortalidad entre los grupos evaluados, (RR) = 1,12 (IC 0,59 – 2,15). En conclusión, el inicio de nutrición a través de la gastrostomía de forma temprana, 4 horas después de la realización de la GEP es una conducta segura que no se relaciona con una mayor intolerancia a la nutrición, complicaciones o muerte, en comparación con un inicio más tardío.

Palabras clave: Nutrición Enteral; Gastrostomía; Endoscopia; Trastornos de la Deglución (fuente: DeCS-Bireme).

ABSTRACT

Traditionally, the initiation of enteral nutrition after a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is performed between 12 and 24 hours. Different research suggests that early initiation might be a safe option. Our aim was to determine whether starting enteral nutrition 4 hours after performing PEG is a safe practice in terms of risk of intolerance, complications, or death, compared to starting it at 12 hours. We carried out a prospective, randomized, multicenter study in third and fourth level institutions in Bogotá and Cundinamarca, between June 2020 and May 2022, 117 patients were included who were randomized into 2 groups, group A with early nutrition initiation (4 hours), and standard group B (12 hours). The most frequent mechanism of dysphagia was cerebrovascular disease (43%), followed by complications of COVID19 infection (26%). There were no statistically significant differences between the groups evaluated regarding the percentage of intolerance to nutrition, RR = 0.93 (CI 0.30-2.90), there were also no differences in terms of postoperative complications, (RR) = 0.34 (CI 0.09-1.16), and no differences were found in mortality between the evaluated groups, (RR) = 1.12 (CI 0.59-2.15). In conclusion, early initiation of nutrition through the gastrostomy, 4 hours after performing the PEG, is a safe behavior that is not related to greater intolerance to nutrition, complications, or death, compared to later initiation.

Keywords: Enteral Nutrition; Gastrostomy; Endoscopy; Deglutition Disorders (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El uso de la gastrostomía endoscópica percutánea (GEP), ha aumentado de forma exponencial en las últimas dos décadas, después de más de 40 años de su descripción

inicial ⁽¹⁾, debido a su sencillez y seguridad ⁽²⁾. La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal, recomienda la GEP en los pacientes que requieren un soporte enteral por más de 4 semanas, debido a patologías que impiden la ingesta oral, tales como entidades neurológicas que causan disfagia

Citar como: Otero-Regino W, Marulanda-Fernández H, Jaramillo-Trujillo G, Otero-Parra L, Parga-Bermúdez J, Vera-Polanía F, et al. Inicio de nutrición enteral luego de una gastrostomía endoscópica, ¿es necesario esperar?. Rev Gastroenterol Peru. 2023;43(3):199-206. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1552

orofaríngea, incluyendo demencias en etapas tempranas, tumores obstructivos de la orofaringe, de cabeza y cuello, cáncer de esófago, estenosis esofágicas benignas y otras condiciones agudas o crónicas que generan catabolismo intenso, en los cuales la ingesta oral es insuficiente⁽³⁾. No obstante ser un procedimiento seguro, puede haber complicaciones con una tasa de incidencia variable⁽⁴⁾, aunque las complicaciones graves son poco frecuentes⁽⁵⁾. Las complicaciones menores ocurren hasta en el 10% de los casos⁽⁶⁾ y la mortalidad relacionada con el procedimiento es inferior al 1%⁽⁷⁾. Entre las complicaciones mayores se encuentran la fascitis necrotizante; perforación intestinal, gástrica o esofágica; peritonitis; sangrado o desarrollo de fístulas⁽⁸⁾. El grupo de pacientes con indicaciones reales y que se benefician de este procedimiento es cada vez más selecto^(3,9). El inicio del soporte nutricional enteral, luego de la realización de una gastrostomía endoscópica percutánea (GEP), tradicionalmente se ha diferido entre 12 a 24 horas⁽¹⁰⁾. Los resultados de diferentes investigaciones sugieren que una administración de alimentos más temprana podría ser una opción⁽¹¹⁾. Sin embargo, el retraso en el inicio de la alimentación después de la colocación de PEG continúa practicándose ampliamente⁽¹²⁾. El inicio de la alimentación no se debe retrasar, ya que sus beneficios han sido demostrados de forma consistente; es considerada la primera vía de alimentación para los pacientes críticos, se asocia con un menor riesgo de infecciones nosocomiales, mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI), estancia, mortalidad hospitalaria, y la duración de la ventilación mecánica⁽¹³⁾. Un beneficio secundario sería la evidente reducción de la necesidad de nutrición parenteral y de los costos añadidos⁽¹⁴⁾. Hasta donde investigamos, no existen investigaciones prospectivas en Colombia ni en Latinoamérica que hayan estudiado cuál es el momento ideal para empezar a utilizar la gastrostomía, y esta brecha en el conocimiento ha generado mitos y recomendaciones, que se basan fundamentalmente en opiniones de expertos y narraciones de tradición oral. Todo lo anterior nos motivó a realizar en Colombia esta investigación prospectiva, para determinar la seguridad de la administración temprana de la alimentación a través de la GEP.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, realizado en instituciones de tercer y cuarto nivel de Bogotá y Cundinamarca, a partir de junio de 2020 a mayo de 2022. Antes de programar la GEP, todos los pacientes fueron valorados por el servicio de gastroenterología y fonaudiología. Durante estas evaluaciones se verificó que cumplieran con los criterios para su realización y que no existieran contraindicaciones. Pre-procedimiento, todos tenían cuadro hemático y pruebas de coagulación. Se contraindicaba el procedimiento si el conteo de plaquetas era inferior a 50 000 por mm³ o el INR (*International Normalized Ratio*) >1,5 o el tiempo parcial de tromboplastina > de 50 segundos; signos de sepsis, peritonitis, carcinomatosis peritoneal o gastrectomía⁽¹⁵⁾. También se contraindicaba el procedimiento si había inestabilidad hemodinámica o respiratoria⁽¹⁶⁾. Los familiares de los pacientes firmaron el consentimiento informado para la ejecución del procedimiento y la participación en el presente estudio. Después del procedimiento, en la sala de recuperación los pacientes fueron aleatorizados mediante una aplicación móvil generadora de números aleatorios o RNG por una enfermera capacitada. La calculadora utiliza una serie de algoritmos matemáticos para generar los números al azar. Para este modelo se escogió como número mínimo el uno⁽¹⁾, número máximo el diez⁽¹⁰⁾, el resultado era restringido a una respuesta. De tal forma que si el número obtenido era impar se asignaba al grupo A y si el resultado era un número par se asignaba al grupo B. En el grupo A (impar), la nutrición se inició a las 4 horas y en el Grupo B (par) a las 12 horas. Para la ejecución del procedimiento, todos los pacientes debían tener un ayuno de mínimo 8 horas. A todos se les administró profilaxis antibiótica con cefalosporina de primera generación (cefazolina 1 gramo IV) media hora antes del procedimiento; de acuerdo con la evidencia publicada al respecto⁽¹⁷⁾ y cuando el paciente estaba anticoagulado, se omitió la última dosis de anticoagulantes⁽¹⁵⁾. La gastrostomía se realizó por la "técnica de tracción"⁽¹⁸⁾, según la técnica original descrita por Gauderer⁽¹⁾, con

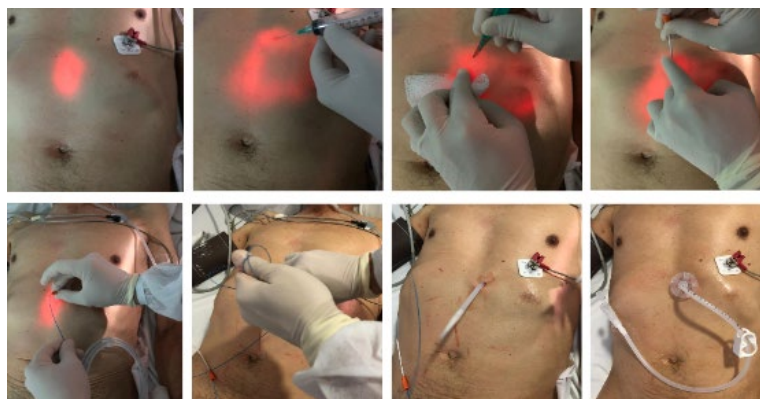


Figura 1. Técnica de gastrostomía endoscópica percutánea.



Figura 2. Evaluación del residuo gástrico mediante aspiración con jeringa.



Figura 3. Evaluación del residuo gástrico por gravedad, conectando la sonda a un reservorio.

la participación de dos operadores: uno manejaba el endoscopio y el otro el sitio percutáneo del procedimiento, con el paciente en decúbito supino (Figura 1). Éste realiza la limpieza y asepsia de la pared abdominal y la cubre con campos estériles. El primer operador introduce el endoscopio en la forma usual y distiende el estómago para lograr el contacto de la pared anterior del estómago, con la pared abdominal⁽¹⁸⁾. Entre ambos, identifican el sitio de transluminación e indentación mediante el dedo aplicado externamente. Para facilitar la transluminación, la sala de endoscopia debía estar oscura (con la luz apagada). Todos los procedimientos se realizaron bajo sedación, administrada por un anestesiólogo, utilizando propofol y remifentanil, en dosis variables, dependiendo de su criterio. Tres horas después del procedimiento, todos los pacientes fueron valorados. En ausencia de complicaciones inmediatas, se indicó al servicio tratante el inicio de la nutrición según el grupo asignado. A todos los pacientes, se les registró el perímetro abdominal, y se consideró como distensión abdominal una variación de 2 cm, luego del inicio de la nutrición. Se realizaron dos métodos clínicos para estimar el volumen gástrico residual (VGR); uno fue mediante la aspiración del contenido gástrico con jeringa, y el segundo conectando la sonda de gastrostomía a un reservorio y drenando por gravedad⁽¹⁹⁾ (Figuras 2 y 3); antes se verificaba que el tope externo estuviera en la distancia registrada durante el procedimiento, para de esta forma evitar una subestimación por migración del extremo distal al duodeno. Se consideró un residuo alto cuando el drenaje obtenido era mayor o igual a 500 ml⁽²⁰⁾. El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética.

Análisis estadístico

Asumiendo la probabilidad de un evento en el grupo de control de 0,6 y la probabilidad de un evento en el grupo

experimental de 0,85, poder estadístico de 0,8, coeficiente alfa de 0,05, el tamaño requerido de cada grupo se estimó en 50 con la prueba Chi-cuadrado. Se realizaron análisis descriptivos de las características demográficas, intolerancia, complicaciones, mortalidad asociada a la gastrostomía endoscópica de los dos grupos de pacientes según inicio de nutrición (4 horas y 12 horas), mortalidad según indicación de la gastrostomía endoscópica de los dos grupos. Las variables cualitativas se presentan en frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas mediante valores mínimos y máximos, medianas y rangos intercuartílicos. Se realizaron análisis bivariados de los desenlaces según el inicio de la nutrición enteral y para ver las diferencias entre los grupos se calcularon Chi² y Test exacto de Fisher, determinándolas como estadísticamente significativas aquellas con valores de p inferiores a 0,05. Se calcularon razones de riesgo con intervalos de confianza al 95% entre los dos grupos de pacientes de estudio.

Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó de conformidad con los principios establecidos por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki (2013) y cumpliendo la normatividad nacional estipulada en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia sobre la Investigación en Salud.

RESULTADOS

Durante el período del estudio, junio de 2020 a mayo de 2022, se realizaron 117 gastrostomías, asignando de manera aleatoria 55 pacientes en el grupo A y 62 pacientes al grupo B, figura 4. El 58% de los pacientes fueron hombres. La mediana de edad fue de 67 con rango intercuartílico (RIC: 27) años en el grupo A y de 61 (RIC: 27) años en el grupo B. La indicación más común para la colocación de la

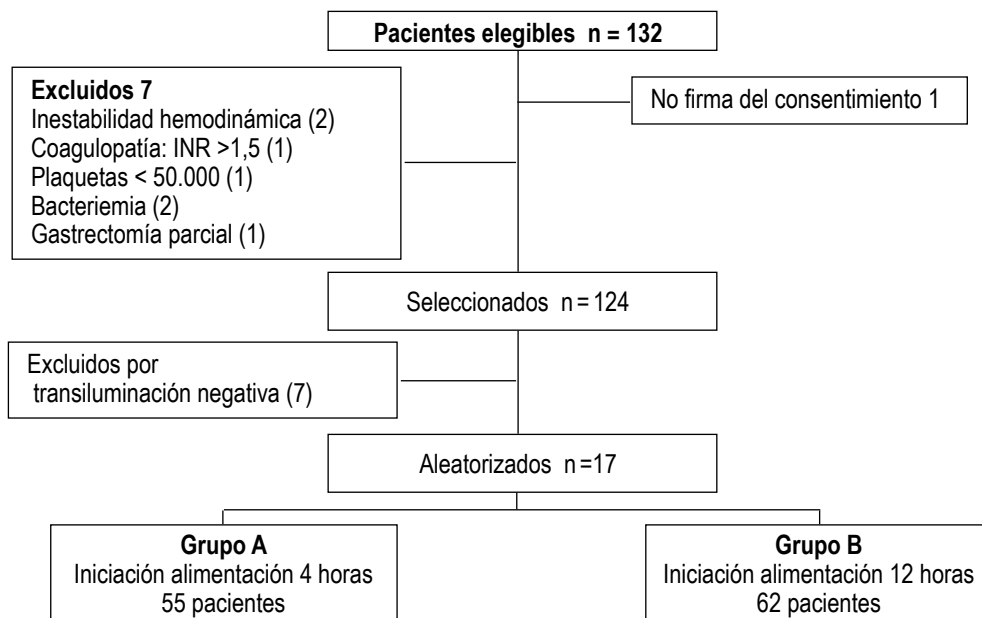


Figura 4. Pacientes incluidos en el estudio.

GEP fue el soporte nutricional a largo plazo. La enfermedad más frecuente de alteración de la función deglutoria fue la enfermedad cerebrovascular (43%), seguido por complicaciones de neumonía viral, COVID-19 (26%) y el trauma craneoencefálico (16%). Las características generales de los grupos evaluados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas según inicio de nutrición.

Variables	Inicio nutrición 4 horas (n= 55)	Inicio nutrición 12 horas (n =62)
Edad	(min. 18 - máx. 93) Mediana 67 (RIC 27)	(min. 18 - máx. 93) Mediana 61 (RIC 28)
Sexo		
Mujer	28 (50,91)	21 (33,87)
Hombre	27 (49,09)	41 (66,13)
Indicación		
Ataque cerebro-vascular	25 (45,44)	25 (40,33)
Cuadriparesia espástica	1 (1,82)	1 (1,61)
Demencia	2 (3,64)	0 (0,0)
Encefalopatía hipóxico-isquémica	1 (1,82)	4 (6,46)
Enfermedad de Alzheimer	1 (1,82)	1 (1,61)
Enfermedad de Parkinson	2 (3,64)	0 (0,0)
Estatus epiléptico	1 (1,82)	1 (1,61)
Intoxicación exógena	0 (0,0)	1 (1,61)
Neumonía	13 (23,63)	13 (20,98)
Neuralgia del trigémino	0 (0,0)	1 (1,61)
Neuroinfección	1 (1,82)	1 (1,61)
Parálisis cerebral	1 (1,82)	0 (0,0)
Síndrome de Guillain Barré	0 (0,0)	1 (1,61)
Trauma craneo encefálico	7 (12,73)	12 (19,35)
Tumor Sistema nervioso central	0 (0,0)	1 (1,61)

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados respecto al porcentaje de intolerancia a la nutrición, riesgo relativo RR intolerancia nutrición = 0,93 (IC 0,30-2,90). Un total de 11 pacientes (9%), desarrollaron algún tipo de intolerancia, 4 pacientes (3%) desarrollaron un alto residuo gástrico (mayor a 500 ml), 2 pacientes diarrea (1,7%), 2 pacientes distensión abdominal (1,7%), 1 paciente vómito (0,85%), 1 paciente dolor abdominal (0,85%). No hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos evaluados (Tabla 2), (RR) muerte = 1,12 (IC 0,59-2,15). Las características comparativas de los grupos se muestran en la Tabla 2.

Globalmente, no hubo diferencias entre los grupos con respecto a complicaciones posoperatorias, (RR) complicaciones = 0,34 (IC 0,09 – 1,16). Hubo complicaciones en 13 pacientes, la mayoría de ellas leves (6%), la migración o retiro inadvertido de la sonda fue la más frecuente

Tabla 2. Desenlaces según el inicio de nutrición enteral.

Variables	Inicio nutrición 4 horas (n= 55)	Inicio nutrición 12 horas (n =62)	p valor
Intolerancia nutrición			
Si	5 (9,09)	6 (9,68)	0,914*
No	50 (90,91)	56 (90,32)	
Complicaciones			
Si	3 (5,45)	10 (16,13)	0,082**
No	52 (94,55)	52 (83,87)	
Muerte			
Si	14 (25,45)	14 (22,58)	0,716*
No	41 (74,55)	48 (77,42)	

* Test chi2

** Prueba exacta de Fisher

Tabla 3. Complicaciones asociadas a la gastrostomía endoscópica.

Variables	Inicio nutrición 4 horas (n=55)	Inicio nutrición 12 horas (n=62)
Complicación		
Si	3 (5,45)	10 (16,13)
No	52 (94,55)	52 (83,87)
Clasificación complicación		
Leve	3 (100)	4 (40,00)
Moderada	0 (0)	3 (30,00)
Grave	0 (0)	3 (30,00)
Tipo complicación	n=3	n=10
Buried Bumper	0 (0)	2 (20)
Fístula colónica	0 (0)	1 (10)
Infección periestomal	1 (33,33)	2 (20)
Migración	2 (66,67)	2 (20)
Sangrado digestivo	0 (0)	3 (30)
Días complicación	(min 5 – máx. 10) Mediana 6 (RIC 5)	(min 2 – máx. 15) Mediana 5,5 (RIC 6)

(3,4%), el sangrado se presentó en 3 pacientes (2%), se documentó infección periestomal que requirió manejo antibiótico complementario en el 2% de los pacientes, ninguno requirió el retiro de la gastrostomía. Hubo 2 casos de síndrome de "buried bumper" (1,7%) que se lograron resolver vía endoscópica. Se presentó una complicación grave, en un paciente que desarrollo una fistula col-cutánea por lesión intestinal no advertida durante el procedimiento endoscópico. Estas complicaciones se muestran en la Tabla 3.

Hubo 28 muertes, que corresponden al 24% de los pacientes intervenidos, todas ellas relacionadas con descompensación de las patologías de base, y ninguna relacionada con GEP. La mediana de días al fallecimiento fue de 7 (RIC:7) en el grupo A y de 13 (RIC:14) en el

grupo B. Estudios recientes han cuestionado el uso de gastrostomía endoscópica en pacientes con enfermedad cerebrovascular y demencia avanzada; decidimos realizar un análisis de mortalidad según la indicación que motivo su implementación (Tabla 4). Observamos en nuestra cohorte que los pacientes con enfermedad cerebrovascular representaron el mayor porcentaje de muertes (9,4%) seguidos por los pacientes con COVID-19 un 6,8% de las muertes. Estos desenlaces, se muestran en la Tabla 4.

DISCUSIÓN

En Colombia y en Latinoamérica, no existe consenso sobre cuál es el momento ideal para el inicio de la nutrición luego de realizar la GEP. La mayoría de las recomendaciones

Tabla 4. Mortalidad según indicación de la gastrostomía endoscópica.

Variables	Inicio nutrición 4 horas (n=14)	Inicio nutrición 12 horas (n=14)
Ataque cerebro-vascular	7 (50)	4 (28,57)
Cuadriparesia espástica	0	0
Demencia	1 (7,14)	0
Encefalopatía hipoxico-isquémica	0	2 (14,29)
Enfermedad de Alzheimer	1 (7,14)	0
Enfermedad de Parkinson	0	0
Estatus epiléptico	0	0
Intoxicación exógena	0	0
Neumonía	4 (28,58)	4 (28,57)
Neuralgia del trigémino	0	0
Neuroinfección	0	1 (7,14)
Parálisis cerebral	0	0
Síndrome de Guillain Barré	0	0
Trauma craneo encefálico	1 (7,14)	3 (21,43)
Tumor Sistema nervioso central	0	0

actuales son obsoletas y continúan siendo una adaptación de las recomendaciones de pacientes con gastrostomías quirúrgicas⁽²¹⁾. Los estudios y metaanálisis publicados al respecto incluyen pacientes cuya antropometría difiere totalmente de la población latinoamericana⁽²²⁾, por ejemplo, la talla de un colombiano promedio es de 1,71 m, 8 cm. menos que un estadounidense y 10 cm. si se compara con un alemán⁽²³⁾; se infiere que los resultados de estas importantes investigaciones no son extrapolables a nuestra población. En Colombia no existen protocolos basados en resultados de investigaciones, sino múltiples formas de abordar el inicio de la nutrición después de una GEP. Todas esas conductas, difieren en la forma y el momento para alimentar a los pacientes, pero en general oscilan entre 12 y 24 horas después de la colocación de la GEP, siendo más frecuentemente recomendado que sea después de 24 horas. Adicionalmente, encontramos que dentro de algunas instituciones no existe concordancia al respecto, entre el servicio de gastroenterología, la unidad de cuidado intensivo o los especialistas de hospitalización general.

El presente estudio, aleatorizado multicéntrico y prospectivo, es el primero que se hace en Colombia y en Latinoamérica para determinar la seguridad de la alimentación temprana a través de GEP. Con más de 100 pacientes hospitalizados incluidos y asignados aleatoriamente a dos grupos con características basales similares, con respecto a la edad e indicaciones del procedimiento, se encontró que la iniciación de la nutrición a las 4 horas después de realizar el procedimiento es una conducta segura sin diferencias significativas con la alimentación a las 12 horas. Estos resultados son similares a otro estudio prospectivo y aleatorizado que comparó la iniciación de la nutrición a las 4 y 24 horas⁽²⁴⁾. A diferencia de este estudio, nuestra comparación fue entre 4 y 12 horas, con el fin de acortar aún más el intervalo y determinar diferencias en ese lapso más estrecho. Recientemente Wesley *et al.*, publicaron un estudio retrospectivo con 295 pacientes en el que compararon el inicio de nutrición en tres grupos (12 vs 24 vs 48 horas) concluyendo que la alimentación por sonda de forma temprana (12 horas) después de la colocación de PEG es segura comparada con la alimentación más tardía⁽²⁵⁾. Nuestro estudio, en contraste con ese estudio internacional, fue prospectivo y aleatorizado y utilizó 4 horas como límite inferior para iniciar la alimentación con la GEP.

En un reciente meta análisis⁽²⁶⁾ en el cual se evaluaron más de 700 publicaciones y finalmente sólo incluyó cinco estudios aleatorizados, tres de Estados Unidos y dos de Alemania, que juntos sumaron 355 pacientes y cada estudio con un tamaño de muestra inferior a 85 pacientes y con un puntaje de Jadad de 2, es decir estudios de mala calidad⁽²⁷⁾, con lo cual se puede magnificar el beneficio de la intervención, concluyó que la alimentación por la GEP a las tres horas es igualmente segura que la administrada después de 24 horas. Comparado con esos estudios internacionales, nuestro trabajo tiene un mayor tamaño muestral y comparó 4 versus 12 horas. En el presente estudio, la causa más común para la GEP fue la alteración de la deglución secundaria a enfermedad cerebrovascular

(45%), a diferencia de otro estudio colombiano en el cual la principal indicación fueron las enfermedades neurológicas degenerativas para realizar la PEG⁽²⁸⁾.

En el presente estudio la segunda causa más frecuente para indicar la GEP fueron complicaciones por COVID-19, lo cual se explica porque esta investigación se realizó durante esa pandemia. Después de iniciar el soporte nutricional no se encontró una mayor intolerancia al iniciar de forma temprana, RR= 0,93 (IC 0,30-2,90), presentándose en bajo porcentaje distensión abdominal, un residuo gástrico alto cuantificado clínicamente por aspiración con jeringa o drenaje, dolor, vómito, o diarrea en los dos grupos. Para el caso de complicaciones, se distribuyeron en igual porcentaje, (RR) = 0,34 (IC 0,09-1,16), la mayoría fueron leves, siendo más frecuente la migración o retiro inadvertido de la sonda, por lo cual de manera inmediata se iniciaron talleres de educación a los cuidadores, enfermeras y familiares con respecto al manejo y cuidados de la sonda. Un paciente tuvo fistula colo-cutánea, la cual es una complicación infrecuente pero descrita en la literatura⁽²⁹⁾, la cual se produce por la introducción inadvertida del trocar en el colon interpuesto entre la pared abdominal y la cara anterior del estómago. Esta complicación fue una sorpresa ya que durante la ejecución de la GEP se siguió estrictamente la técnica descrita^(1,18,28). Esta complicación puede pasar desapercibida y se debe sospechar como en nuestro caso, por la aparición de diarrea al administrar la nutrición o cuando hay salida de materia fecal por la sonda⁽³⁰⁾. No obstante el correcto seguimiento de la técnica, se debe insistir en cada detalle durante la ejecución de la GEP y contar con una adecuada transiluminación de la pared abdominal durante su realización y favorecer la evaluación de un "trayecto seguro" mediante la succión continua durante la punción y si el vacío se pierde antes de la salida de la aguja a la cavidad gástrica, esto supone la interposición de una víscera⁽³¹⁾. En este caso se realizó un tratamiento conservador, retirando la sonda para conseguir el cierre del trayecto fistuloso. En nuestra investigación, la alimentación no se asoció a mayor riesgo de muerte durante los primeros 30 días, (RR) muerte = 1,12 (IC 0,59 – 2,15).

Hubo 28 fallecimientos distribuidos de forma similar en ambos grupos de investigación y todos relacionados con la evolución de sus enfermedades previas. Coincidimos con múltiples investigaciones internacionales en que la enfermedad cerebrovascular representó el mayor porcentaje de muertes (9,4%) incluso superando a los pacientes con COVID-19 grave, que supondría un pronóstico clínico más ominoso⁽³²⁾. Esa mayor mortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular sugiere que en ese grupo de pacientes se debe evaluar cuidadosamente de manera individual, la indicación y el pronóstico de cada paciente. Recientemente un estudio inglés, con una cohorte de pacientes de 2007 a 2018 con enfermedad cerebrovascular, encontró que la GEP se asoció con una reducción de la sobrevida⁽³³⁾. Este estudio tiene algunas fortalezas que incluye un adecuado tamaño de muestra, siendo uno de los pocos estudios prospectivos y aleatorizados publicado hasta el momento. Consideramos que sus resultados

pueden tener impacto en la práctica diaria y modificar la iniciación de la alimentación a través de GEP. También tiene limitaciones, no estimamos el efecto de las comorbilidades en cada uno de los pacientes, y medicamentos que pueden haber predisuesto un trastorno del vaciamiento gástrico.

En conclusión, en el presente trabajo se encontró que la alimentación por la GEP a las cuatro horas es segura y no tiene diferencias en cuanto a complicaciones comparada con la administración a las 12 horas. Por lo anterior consideramos que, con base en esos resultados, la nutrición se debería iniciar tempranamente evitando gastos innecesarios por hospitalización y el paciente posprocedimiento podría permanecer no más de 4 horas, haciendo de la GEP un procedimiento ambulatorio. Como este trabajo solo incluyó pacientes a quienes se les hizo una GEP, sus resultados no se pueden extrapolar a pacientes sometidos otro tipo de gastrostomías.

Agradecimientos: Agradecemos inmensamente al grupo administrativo, médicos y enfermeros que acompañaron esta investigación y permitieron una mejor versión de esta.

Financiación: Fue asumida por los investigadores, las instituciones participantes y las respectivas EPS que costean los gastos de cada paciente derivados de sus respectivas intervenciones diagnósticas y terapéuticas.

Contribuciones: Los doctores W Otero Regino; H Marulanda Fernández; G Jaramillo Trujillo; L Otero Parra; J Parga Bermúdez; F Vera-Polanía; J A Tejos Naranjo y E Otero Ramos participaron en la concepción y el diseño del estudio, la adquisición de datos, y la interpretación de los resultados, así como también en la creación del borrador del artículo, la revisión crítica del contenido intelectual y la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ Jr. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg.* 1980;15:872-875.
- John BK, Bullock M, Brenner L, McGaw C, Scolapio JS. Nutrition in the elderly. Frequently asked questions. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(8):1252-66; quiz 1267.
- Arvanitakis M, Gkolfakis P, Despott EJ, Ballarin A, Beyna T, Boeykens K, Elbe P, Gisbertz I, Hoyois A, Mosteanu O, Sanders DS, Schmidt PT, Schneider SM, van Hooft JE. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients - Part 1: Definitions and indications. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53:81-92.
- Boeykens K, Duysburgh I, Verlinden W. Prevention and management of minor complications in percutaneous endoscopic gastrostomy. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1):e000975. doi: 10.1136/bmjgast-2022-000975.
- Razavi F, Gross S, Katz S. Endoscopy in the elderly: risks, benefits, and yield of common endoscopic procedures. *Clin Geriatr Med.* 2014;30(1):133-47.
- Belda O, Serrano P, Bozada JM, Fraile J, Garrido M, Guerrero R, Fenoy JL, García-Luna PP. La gastrostomía endoscópica percutánea. Realidad en la práctica nutricional clínica intra y extrahospitalaria. *Rev Clin Esp.* 2005;205(10):472-7.
- Sampson EL, Candy B, Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(2):CD007209. doi: 10.1002/14651858.
- Chicharro L, Puiggrós C, Cots I, Pérez-Portabella C, Planas M. Complicaciones inmediatas de la gastrostomía percutánea de alimentación: 10 años de experiencia. *Nutr Hosp.* 2009;24(1):73-6.
- Peñaloza A, Suárez J, Blanco L, Peñaloza A. Gastrostomía endoscópica percutánea: ¿Es éticamente aceptable? *Rev Col Gastroenterol.* 2013;28(2):150-60.
- Bechtold ML, Matteson ML, Choudhary A, Puli SR, Jiang PP, Roy PK. Early versus delayed feeding after placement of a percutaneous endoscopic gastrostomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2919-24.
- Chumley DL, Batch WJ, Hoberman LJ, et al. Same day PEG feeding, is it safe? Results of randomized prospective study. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:1589
- Wiernicka A, Matuszczyk M, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Toporowska-Kowalska E, Popińska K, Chlebowczyk-Grzybowska U, Hapyn E, Kierkuś J, Wiernicka A, et al. The protocol for a randomised-controlled trial of the evaluation of the tolerance and safety of early enteral nutrition in children after percutaneous endoscopic gastrostomy placement. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):163. doi: 10.1186/s12887-016-0705-8.
- McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C., McCarthy M.S., Davanos E., Rice T.W., Cresci G.A., et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40:159-211. doi: 10.1177/0148607115621863.
- Alsharif DJ, Alsharif FJ, Aljuraiban GS, Abulmeaty MMA. Effect of Supplemental Parenteral Nutrition Versus Enteral Nutrition Alone on Clinical Outcomes in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020;12(10):2968.
- Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, Dumonceau JM, Eaton D, Jerome J, Lester W, Nylander D, Thoufeeq M, Vanbiervliet G, Wilkinson JR, van Hooft JE. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Endoscopy.* 2021;53:947-969.
- Walker TG, Wojak JC, Zuckerman DA, Cardella JF; Society of Interventional Radiology; American Gastroenterological Association Institute; Canadian Interventional Radiological Association; Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Multidisciplinary practical guidelines for gastrointestinal access for enteral nutrition and decompression from the Society of Interventional Radiology and American Gastroenterological Association (AGA) Institute, with endorsement by Canadian Interventional Radiological Association (CIRA) and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). *Gastroenterology.* 2011;141:742-765.
- Lipp A, Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 14;2013(11):CD005571. doi: 10.1002/14651858.CD005571.pub3.
- Gkolfakis P, Arvanitakis M, Despott EJ, Ballarin A, Beyna T, Boeykens K, Elbe P, Gisbertz I, Hoyois A, Mosteanu O, Sanders DS, Schmidt PT, Schneider SM, van Hooft JE. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients - Part 2: Peri- and post-procedural management. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53:178-195
- Metheny NA, Mills AC, Stewart BJ. Monitoring for intolerance to gastric tube feedings: a national survey. *Am J Crit Care.* 2012;21:e33-e40
- Montejo JC, Miñambres E, Bordeje L, Mesejo A, Acosta J, Heras A, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU

- patients: the REGANE study. *Intensive Care Med.* 2010;36:1386-1393.
21. Rosenfeld EH, Mazzolini K, DeMello A, Yu YR, Lee TC, Naik-Mathuria B, et al. Postoperative feeding regimens after laparoscopic gastrostomy placement. *J Laparoendosc Adv Surg Tech. A* 2017;27:1203-8.
 22. Stein J, Schulte-Bockholt A, Sabin M, et al. A randomized prospective trial of immediate versus next-day feeding after percutaneous endoscopic gastrostomy in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2002;28:1656-1660
 23. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. *Lancet.* 2020 Nov 7;396(10261):1511-1524. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31859-6.
 24. McCarter TL, Condon SC, Aguilar RC, Gibson DJ, Y K Chenoón YK Randomized prospective trial of early versus delayed feeding after percutaneous endoscopic gastrostomy placement. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(4):34-8.
 25. Wesley S. Early versus late tube feeding initiation after PEG tube placement: Does time to feeding matter? *Injury.* 2021;52(5):1198-1203.
 26. Szary NM, Arif M, Matteson ML, Choudhary A, Puli SR, Bechtold ML. Enteral feeding within three hours after percutaneous endoscopic gastrostomy placement: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(4):34-8.
 27. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
 28. Atencio D; Blanco A, Otero W. Gastrostomía endoscópica percutánea en ancianos: indicaciones, seguridad y desenlaces. *Rev Col Gastroenterol.* 2015;30(1):3-10.
 29. Friedmann R, Feldman H, Sonnenblick M. Misplacement of percutaneously inserted gastrostomy tube into the colon: report of 6 cases and review of the literature. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:469-76.
 30. Rahnemai-Azar AA, Rahnemaiazar AA, Naghshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 28;20(24):7739-5.
 31. Hucl T, Spicak J. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(5):769-78.
 32. Goyal H, Perisetti A, Tharian B. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy tube placement in COVID-19 patients: Multidisciplinary approach. *Dig Endosc.* 2021;33(1):209-19.
 33. Sutcliffe L, Flynn D, Price CI. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy and Mortality After Stroke in England From 2007 to 2018: A Retrospective Cohort Study. *Stroke.* 2020;51(12):3658-3663.

Correspondencia:

Felipe Vera-Polanía

Dirección postal: Cl. 44 #59-75, Teusaquillo, Bogotá. Hospital Universitario Nacional de Colombia. Servicio de Gastroenterología.

Tel: (+57) 3166903811

Email: fvera@unal.edu.co

Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis: A systematic review of randomized controlled trials

Alimentación por sonda nasogástrica versus nasoyeyunal para la pancreatitis aguda severa: Revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados

Andrea Carlin-Ronquillo¹ , Harold Benites-Goñi^{2,3} , Carlos Diaz-Arocutipa² , Paulo Alosilla Sandoval⁴ , Alejandro Piscocoya-Rivera⁵ , Lesly Calixto³ , Adrian V. Hernández^{2,6} 

¹ Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Peru.

² Unidad de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (URSIGET), Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Peru.

³ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martini, Lima, Peru.

⁴ Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Peru.

⁵ Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, Lima, Peru.

⁶ Health Outcomes, Policy and Evidence Synthesis (HOPES) Group, University of Connecticut School of Pharmacy, Storrs, CT, USA.

Recibido: 09/05/2023 - Aprobado: 29/08/2023

ABSTRACT

Early enteral nutrition through a feeding tube is essential for the management of severe acute pancreatitis (SAP). Nasojejunal tube nutrition has been preferred on the assumption that it provided pancreatic rest in comparison to the nasogastric tube. However, nasojejunal tube placement is complex, may delay feeding initiation and can increase hospital costs. Our aim was to compare the efficacy and safety of enteral feeding with a nasogastric tube versus nasojejunal tube in patients with SAP. We searched four databases (PubMed, Web of Science, Scopus, and Embase) until December 1, 2022. We included randomized controlled trials (RCTs) comparing enteral feeding by nasogastric and nasojejunal tubes in patients with SAP. Primary outcome was all-cause mortality. Secondary outcomes were organ failure, infection, complications, surgical intervention, duration of tube feeding and length of hospital stay. Risk of bias assessment was completed independently by two investigators using the Cochrane RoB 2.0 tool. We performed random effects model meta-analyses using the inverse variance method. Effect measures were reported as relative risks (RR) and their 95% CIs for dichotomous outcomes and mean differences (MD) and their 95% CIs for continuous outcomes. We included four RCTs involving 192 patients with SAP. The mean ages ranged between 36 and 62 years old. There was no significant difference in all-cause mortality between the nasogastric and nasojejunal feeding arms (18/98 vs. 23/93; RR 1.34, 95%CI 0.77–2.30; $p=0.30$). There were no significant differences in all secondary outcomes between feeding arms. There were three RCTs with some concerns of bias, in the randomization process. In conclusion, in patients with SAP, enteral feeding delivered by nasogastric tube was as efficacious and safe as nasojejunal tube. Further randomized controlled trials with more participants and better design are needed to confirm these findings.

Keywords: *Pancreatitis; Enteral Nutrition; Systematic Review (source: MeSH NLM).*

RESUMEN

La nutrición enteral temprana a través de una sonda de alimentación es esencial para el tratamiento de la pancreatitis aguda severa (PAS). Se ha preferido la nutrición por sonda nasoyeyunal, bajo el supuesto de que proporciona descanso pancreático en comparación con la sonda nasogástrica. Sin embargo, la colocación de la sonda nasoyeyunal es compleja, puede retrasar el inicio de la alimentación y aumentar los costos hospitalarios. Nuestro objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de la alimentación enteral con sonda nasogástrica versus sonda nasoyeyunal en pacientes con PAS. Se realizaron búsquedas en cuatro bases de datos (PubMed, Web of Science, Scopus y Embase) hasta el 1 de diciembre de 2022. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon la alimentación enteral mediante sondas nasogástricas y nasoyeyunales en pacientes con PAS. El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas. Los resultados secundarios fueron insuficiencia orgánica, infección, complicaciones, intervención quirúrgica, duración de la alimentación por sonda y duración de la estancia hospitalaria. Dos investigadores completaron de forma independiente la evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta Cochrane RoB 2.0. Realizamos metanálisis de modelos de efectos aleatorios utilizando el método de varianza inversa. Las medidas del efecto se informaron como riesgos relativos (RR) y sus IC del 95% para resultados dicotómicos y diferencias de medias (DM) y sus IC del 95% para resultados continuos. Se incluyeron cuatro ECA con 192 pacientes con PAS. La edad media osciló entre 36 y 62 años. No hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre los brazos de alimentación nasogástrica y nasoyeyunal. Cambiar el resultado por: (18/98 vs. 23/93; RR 1.34, 95%CI 0.77–2.30; $p=0.30$). No hubo diferencias significativas en todos los resultados secundarios entre los brazos de alimentación. Hubo tres ECA con algunas preocupaciones de sesgo en el proceso de asignación aleatorizado. En conclusión, en pacientes con PAS, la alimentación enteral administrada por sonda nasogástrica fue tan eficaz y segura como la sonda nasoyeyunal. Se necesitan más ensayos controlados aleatorios con más participantes y mejor diseño para confirmar estos hallazgos.

Palabras clave: *Pancreatitis; Nutrición Enteral; Revisión Sistemática (fuente: DeCS-Bireme).*

Citar como: Carlin-Ronquillo A, Benites-Goñi H, Diaz-Arocutipa C, Alosilla Sandoval P, Piscocoya-Rivera A, Calixto L, et al. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis: A systematic review of randomized controlled trials. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):207-16. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1542

INTRODUCTION

Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory condition of the pancreas usually caused by bile stones or alcohol. While in most cases the disease takes a mild course, around 20% of patients develop a severe form, often associated with single or multiple organ failure requiring intensive care, where the management of hydration, pain relief and early enteral nutrition are the mainstay of treatment⁽¹⁻³⁾.

Enteral nutritional support has been found to limit complications and improve outcomes in patients with severe acute pancreatitis⁽²⁾. Maintaining enteral nutrition is thought to help preserving intestinal barrier function and reducing bacterial translocation, thereby reducing the risk of infected peripancreatic necrosis and other serious outcomes⁽³⁾.

Previously, enteral feeding via nasojejunal (NJ) tube was the preferred approach because it allowed the pancreas "to rest", but its benefits over nasogastric (NG) feeding are unclear^(3,4). However, inserting NJ tubes requires radioimaging or endoscopy that could delay the starting of feeds. NG tubes are technically easier to insert and their use can prevent delays in initiating feeds.

There are few trials that specifically addressed the issue of NG vs NJ feeding in AP. Therefore, we performed a systematic review to evaluate the efficacy and safety of enteral feeding with a NG tube vs. NJ tube in patients with severe acute pancreatitis.

METHODS

Search Strategy

We conducted a comprehensive literature search in PubMed, Web of Science, Scopus, and Embase, without language limitation until December 1, 2022. We also searched reference lists of all included studies and relevant review articles to identify other potentially eligible studies. Duplicated data found across the databases were removed. A complete detail of the search strategy can be found in supplementary data.

Eligibility Criteria and Study Selection

Two independent reviewers (AC, HB) assessed titles and abstracts for eligibility according to the inclusion (full reports of randomized controlled trials [RCTs] comparing enteral feeding by NG and NJ tubes in patients with severe AP) and exclusion criteria (conference abstracts, RCTs in children, observational studies, editorials, systematic reviews, and narrative reviews). The same two reviewers independently evaluated the full-text of studies and registered reasons for the exclusion. Any disagreements were resolved by consensus.

Data Extraction

Data for each study was extracted by two review authors (AC, HB) independently. A third reviewer (AP) was consulted

to resolve discrepancies. Extracted data included: general information (journal title, year of publication, author names and contact information); methods (diagnosis of AP, severity assessment of AP, random sequence generation, allocation concealment, blinding, follow-up); participants (country, age, gender, comorbidities, nutritional status); interventions (method of NG and NJ tube placement, position of NJ tube in relation to ligament of Treitz, interval from admission to intervention, number of participants in each arm); outcomes per arm (pre-specified primary and secondary outcomes); and additional information (funding, conflicts of interest, trial registration).

Outcomes

The primary outcome was all-cause mortality. Secondary outcomes included rate of infection, organ failure, number of complications (aspiration, diarrhea, bloating, sweating, or vomiting), length of hospital stay (LOS), surgical intervention, and duration of tube feeding. We used definitions provided by authors.

Risk of bias assessment

Risk of bias (RoB) assessment was done independently by two investigators (AC, HB) using the Cochrane RoB 2.0 tool for RCTs⁽⁵⁾. A third reviewer (AP) was consulted to resolve discrepancies. The RoB 2.0 tool assesses five domains of sources of bias: randomization process, deviations from intended interventions, missing outcome data, measurement of the outcome, and selection of the reported result. Each domain is rated at low risk, high risk or some concerns of bias, according to a pre-defined algorithm of the tool, which is based on the responses to signalling questions within each domain. Then, each RCT was rated as high RoB if at least one domain was at high RoB; as some concerns of bias if at least one domain was at some concerns of bias and there was no domains at high RoB; and as low RoB if all domains were at low RoB.

GRADE certainty of the evidence

The certainty of evidence (CoE) was evaluated using the GRADE methodology (www.gradeworkinggroup.org)⁽⁶⁾. The CoE per outcome was based on the evaluation of five areas: RoB, inconsistency, imprecision, indirectness and publication bias. Description of CoE was presented in summary of findings (SoF) tables using the GRADE pro software (McMaster University and Evidence Prime, 2021; www.gradepro.org/).

Statistical Analysis

The systematic review was reported according to the PRISMA 2020 guidelines⁽⁷⁾. We performed random effects model for all meta-analyses using the inverse variance method. Paule-Mandel method to calculate the between study variance (τ^2) and the Hartung-Knapp adjustment of 95% confidence intervals (CIs) were used. Effect measures were reported as relative risks (RR) and their 95%

CI for dichotomous outcomes and mean difference (MD) and their 95% CI for continuous outcomes. Heterogeneity of effects was evaluated using the chi² test (threshold < 0.10). I² statistic, with values of <30%, 30-60%, >60% corresponding to low, moderate and high heterogeneity, respectively. Sensitivity analysis was conducted including only RCTs with low risk of bias. All analyses were performed in R 3.6.3 (www.r-project.org).

RESULTS

Study selection

Our search yielded 2539 records. After the removal of duplicates, the abstracts of 1639 articles were assessed for eligibility according to the inclusion and exclusion criteria: 900 articles were excluded. After full-text assessment of seven remaining articles, four were excluded for being available only as abstracts from conference presentations. One source was identified by manual search. Finally, four RCTs⁽⁸⁻¹¹⁾ were selected for analyses (Figure 1).

Study characteristics and demographics

The main characteristics of the four RCTs are summarized in Table 1. These studies included 192 patients with severe AP with mean ages that ranged between 35.6 and 61.8 years old. Three RCTs were conducted in India⁽⁹⁻¹¹⁾ and one in Scotland⁽⁸⁾.

Kumar *et al.* recruited 30 participants for 15 months⁽⁹⁾, Singh *et al.* recruited 78 patients for three years in a non-inferiority RCT¹⁰ and Moparty *et al.*⁽¹¹⁾ recruited 34 patients in two years. The Scotland study was done by Eatock *et al.*⁽⁸⁾ who recruited initially 50 patients for three years, but one patient had false diagnosis in the NJ group.

All included studies were made in patients with severe AP but the criteria used were not the same in all RCTs. The severity criteria used by Eatock *et al.*⁽⁸⁾ was Glasgow prognostic score ≥3, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) score ≥6, or C-reactive protein >150 mg/L. Kumar⁽⁹⁾ and Singh⁽¹⁰⁾ used the same criterias: one or more organ failures as defined by Atlanta criteria

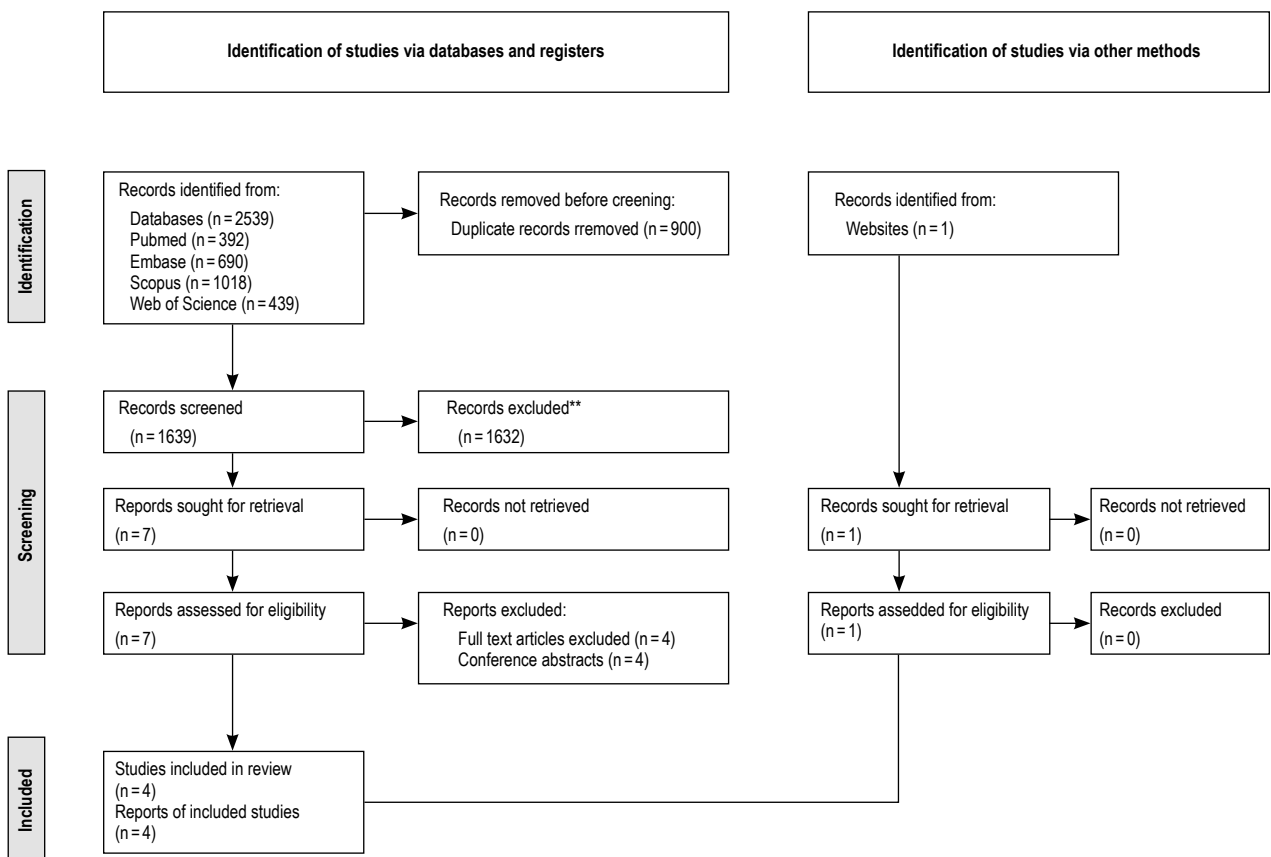


Figure 1. Flow diagram of study selection.

Table 1. Characteristics of the included randomized controlled trials in severe acute pancreatitis.

Study, year ^{5,6,7,8}	Country	Arm	Sample size	Mean age ± SD, years	Number of male	Rate of infection defined as any positive culture	At least one organ failure	Number of complications* associated with feeding	Length of hospital stay ± SD, days	Deaths (%)
Eatock, 2005	Scotland	NG	27	61.8 ± 20.0	14	NA	5	3	16 ± 8.9	5 (18.5%)
		NJ	22	57 ± 11.9	12	NA	7	2	20.5 ± 23.7	7 (31.8%)
Singh, 2012	India	NG	39	39.1 ± 16.7	28	9	26	5	27 ± 53.3	4 (10.3%)
		NJ	39	39.7 ± 12.3	25	14	29	4	23.5 ± 37.0	7 (18.0%)
Kumar, 2006	India	NG	16	43.3 ± 12.8	14	7	15	4	24.1 ± 14.4	5 (31.3%)
		NJ	14	35.6 ± 12.5	11	6	11	4	29.9 ± 25.5	4 (28.6%)
Moparty, 2020	India	NG	16	39.4 ± 11.4	12	4	16	6	17.1 ± 4.9	4 (25%)
		NJ	18	37.1 ± 10.3	14	4	18	6	18.4 ± 5.2	5 (27.8%)

NG, nasogastric; NJ, nasojejunal; NA, no available; *, Complications included: aspiration, diarrhea, bloating, sweating, or vomiting.

(1992), APACHE II score >8 and/ or computed tomography severity index (CTSI) >7; while in the most recent study conducted by Moparty *et al.* (11), the revised Atlanta Classification (2012) was used. However, if we use this last classification in the participants of the previous studies, the majority would have SAP.

All-cause mortality

There were 18 deaths in 98 patients from NG group (18.3%) and 23 deaths in 93 patients from NJ group (24.7%)⁽⁸⁻¹¹⁾. There was no significant difference in all-cause mortality between the nasogastric and nasojejunal feeding arms (RR=1.34, 95% CI 0.77–2.30; p=0.30; I² = 0%, Figure 2, Table 2).

Organ failure

At least one organ failure was reported in 57 of 71 patients from NG group (80.2%) and 58 of 71 patients from NJ group (81.6%)⁽⁸⁻¹¹⁾. There was no significant difference

between the nasogastric and nasojejunal feeding arms (RR 0.99, 95% CI 0.90–1.10; p=0.90; I² = 0%, Figure 3, Table 2).

Infection

Data for this outcome was reported in three RCTs⁽⁹⁻¹¹⁾. Infection with positive culture was reported in 57 of 71 patients from NG group (80.2%) and 58 of 71 patients from NJ group (81.6%). There was no significant difference between the nasogastric and nasojejunal feeding arms (RR 0.99, 95% CI 0.90–1.10; p=0.90; I² = 0%, Figure 4, Table 2).

Length of hospital stay

Data for this outcome was reported in all RCTs⁽⁸⁻¹¹⁾. LOS was lower in the nasogastric feeding arm in the studies of Eatock and Kumar, but the differences were not statistically significant. In the final analysis, there was no significant difference between both feeding arms (MD -1.68 days, 95% CI -1.45 to 4.81; p=0.29; I²=0%, Figure S1, Table 2).

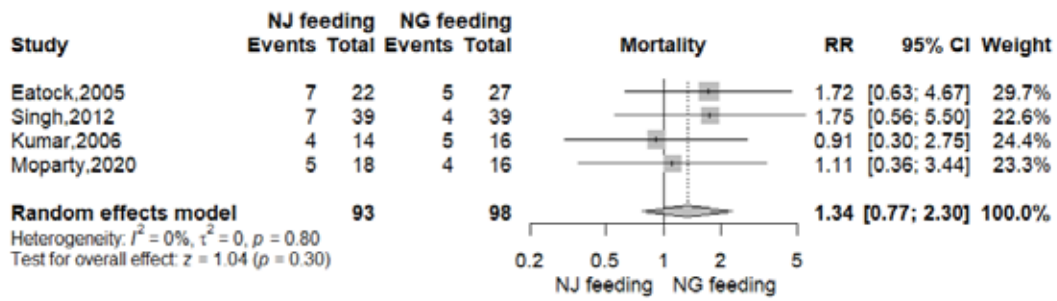
Table 2. Summary of findings of quality of evidence of primary and secondary outcomes.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with NG tube	Risk with NJ tube			
All-cause mortality follow-up: range 5 days to 28 days	18 per 100	25 per 100 (8 to 24)	RR 1.34 (0.77 to 2.3)	192 (4 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Organ failure follow-up: range 5 days to 28 days	80 per 100	79 per 100 (58 to 70)	RR 0.99 (0.90 to 1.10)	192 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Rate of infection follow-up: range 5 days to 28 days	80 per 100	79 per 100 (73 to 89)	RR 0.99 (0.90 to 1.10)	142 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c
Length of Stay follow-up: range 5 days to 28 days	The mean length of Stay was 10 days	MD 1.68 days fewer (1.45 fewer to 4.81 more)	-	192 (4 RCTs)	⊕⊕○○ Low ^a

NG, nasogastric; NJ, nasojejunal; RR, relative risk; CI, confidence interval; MD, mean difference.

Explanations

- a. RoB: Eatock, Kumar and Moparty had some concerns at risk of bias, Singh had low risk of bias.
- b. Imprecision: 95% CI 0.31-2.84.
- c. RoB: Kumar and Moparty had some concerns at risk of bias, Singh had low risk of bias.



RR, relative risk; CI, confidence interval.

Figure 2. Effect of nasogastric versus nasojejunal tube feeding on all-cause mortality in patients with severe acute pancreatitis.

Feeding related complications

Feeding related complications like diarrhea, bloating, vomiting, palpitations or sweating were reported in 18 of 98 patients from NG group (18.3%) and 16 of 93 patients from NJ group (17.2%)⁽⁸⁻¹¹⁾. There were no significant differences between the nasogastric and nasojejunal feeding arms (RR 0.91, 95% CI 0.51-1.64; $p=0.76$; $I^2 = 0\%$, Figure S2).

Intervention for infected necrosis

Data for this outcome was reported in three RCTs⁽⁹⁻¹¹⁾. Intervention for infected necrosis were surgical or endoscopic and were reported in 7 of 71 patients in both groups (9.8%). There was no significant difference between the nasogastric and nasojejunal feeding arms (RR 1.00, 95% CI 0.36-2.84; $p=0.99$; $I^2 = 0\%$, Figure S3).

Convert to intravenous feeding

This outcome was reported in two RCTs^(8,9). Convert to intravenous feeding was reported in 6 of 43 patients (14%)

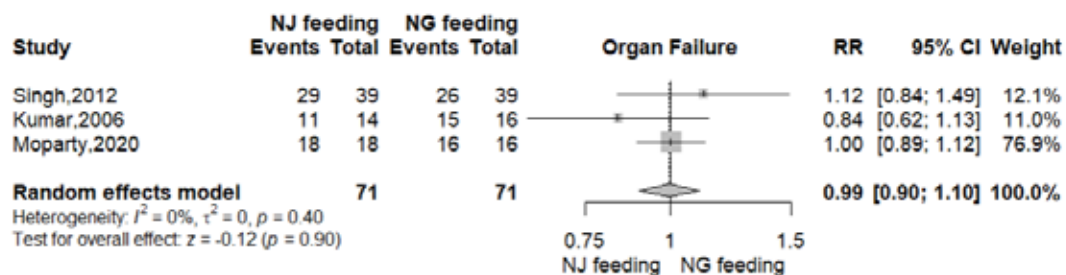
in nasogastric group; meanwhile in the nasoyejunal arm, 5 of 36 patients (13.8%) needed intravenous feeding. There was no significant difference between both groups (RR 0.89, 95% CI 0.33-2.39; $p=0.82$; $I^2=0\%$, Figure S4).

Exacerbation of pain

All RTCs reported this outcome⁽⁸⁻¹¹⁾. In the nasogastric arm, 8 of 98 patients (8.2%) presented exacerbation of pain. In the nasojejunal arm, this event was reported in 7 of 93 patients (7.5%). There was no significant difference between both groups (RR 0.98, 95% CI 0.36-2.70; $p=0.97$; $I^2=0\%$, Figure S5).

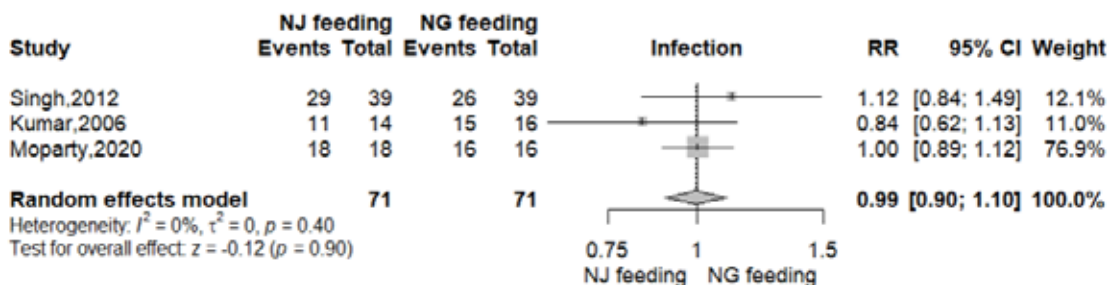
Success rate of procedures

Three RTCs reported this outcome⁽⁸⁻¹⁰⁾. The success rate of feeding achieved in all patients of nasogastric group (100%); and in the nasojejunal arm, the success rate was reported in 74 of 75 patients (98.6%). There was no significant difference between both groups (RR 0.99, 95% CI 0.95-1.03; $p=0.64$; $I^2=0\%$, Figure S6).



RR, relative risk; CI, confidence interval.

Figure 3. Effect of nasogastric versus nasojejunal tube feeding on organ failure in patients with severe acute pancreatitis.



RR, relative risk; CI, confidence interval.

Figure 4. Effect of nasogastric versus nasojejunal tube feeding on rate of infection in patients with severe acute pancreatitis.

Tube displacement/removal

All RTCs reported this outcome⁽⁸⁻¹¹⁾. In the nasogastric arm, this event took place in 4 of 98 patients (4.1%); meanwhile in the nasojejunal group 5 of 93 patients (5.3%) presented tube displacement or removal. There was no significant difference between both arms (RR 1.13, 95% CI 0.30-4.24; $p=0.85$; $I^2=0\%$, Figure S7).

Risk of bias assessment

Risk of bias assessments of RCTs are shown in Figure S8. One study had low risk of bias⁽¹⁰⁾ and the other three^(8,9,11) had some concerns with randomization process and deviations from the intended interventions.

GRADE summary of findings

Organ failure and reate of infection had a moderate certainty of the evidence. All-cause mortality and LOS was judged as low certainty of the evidence (Table 2).

DISCUSSION

In our systematic review of 4 RCT⁽⁸⁻¹¹⁾, we found as our primary outcome that there were no statistically significant differences between the use of NG and NJ tube for all-cause mortality in severe AP. As with the primary outcome of mortality, there was no evidence of superiority with NG or NJ feeds on any of the secondary outcome reported. The success rate and complications of the procedure were similar. The rates of organ failure, infection, tube displacement/removal, exacerbation of pain, convert to intravenous feeding, duration of tube feeding and length of hospital stay, were also similar in the two groups. There was no significant difference in the requirement of intervention for infected necrosis, surgical or endoscopic. Three of the four RCTs had some concerns of bias^(8,9,11). The certainty of the evidence ranged between moderate to low (Table 2).

What we know about the research question

AP is an inflammatory condition of the pancreas and its severity ranges from mild to severe. Early recognition of severity allows optimization of management, which includes nutritional support.

Enteral nutrition has been established as a mainstay of severe AP treatment due to the deficit generated by the hypermetabolic state associated with the disease. This route of nutrition has been proven to present fewer complications and potential better effectiveness than parenteral nutrition, as preservation of intestinal mucosal integrity and limitation of bacterial translocation⁽¹²⁾.

Nasojejunal feeds were established early in severe AP management due to the belief that feeds distal to the duodenum-jejunal flexure would not stimulate the pancreas and reduce the risk of inflammation exacerbation by exocrine secretion. However, animal studies later indicated that pancreatic exocrine secretion under stimulation of cholecystokinin is suppressed in AP suggesting that NJ approach has potentially no benefits over a NG approach⁽¹³⁾. In addition, a great advantage of the use of the NG tube is its easy placement, thus avoiding the need for an endoscopy or radiological support, thus reducing the risks associated with these procedures and the costs that they entail.

In a recently review, Dutta *et al.* found five RCTs with two studies only available as abstracts⁽⁴⁾. Authors found that there was no evidence of differences of effect between NJ or NG tube placement on mortality. Also, there was no significant difference for the secondary outcomes: organ failure, rate of infection, success rate, complications associated with the procedure, need for surgical intervention, requirement of parenteral nutrition, complications associated with feeds and exacerbation of pain. But the certainty of the evidence for these all outcomes was very low due to indirectness and imprecision.

What our study adds to the literature

Comparing with the most recent systematic reviews⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, our study included only RCTs with available full texts, which gave us complete information for assess risk of bias and analyse all outcomes. Also in some previous studies, patients who had moderately acute pancreatitis may had been considered as having severe AP because authors used old classifications to establish severity; therefore, the comparisons between NG nutrition and NJ nutrition could be biased. In our study, we used the Atlanta 2012 clasification criteria to classify severy AP by severity.

We used the Cochrane RoB 2.0 (version 2) tool for RTCs to assess the risk of bias. Previous studies applied the first version of it, published in 2008, and the updated version published in 2011. But the RoB 2.0 focuses in understanding how the causes of bias can influence study results, and the most appropriate ways to assess this risk. Compared to previous reviews, we applied the GRADE tool to rate the certainty of evidence. However, our study has some limitations. First, there were few RCTs that evaluate the use of NG vs. NJ tube in the management of severe AP. Furthermore, these RCTs included small samples. Second, most of the RCTs come from a single country and are unicentric. Third, the definitions of severity have varied over the years and in our review the definitions proposed by each study were used, which may increase the bias of our analysis. Therefore, it should be proposed to have more RCTs, including a larger sample, ideally multicenter, and with updated definitions of severity in order to compare the usefulness of NG and NJ nutrition.

In conclusion, in patients with severe AP, enteral feeding delivered by NG tube was as efficacious and safe as NJ tube. There were no differences in all-cause mortality or in the secondary outcomes. Further randomized controlled trials with more participants and better design are needed to confirm these findings.

Funding: None.

Author contribution: All authors contribute as equal in the study concept, data analysis, statistical analysis and final manuscript.

Conflicts of interest: The authors declare that they do not have any conflicts of interest.

REFERENCES

- Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019;14(1):27. doi:10.1186/s13017-019-0247-0
- Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ.* Published online December 2,2019:l6227. doi:10.1136/bmj.l6227.
- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1096-1101. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.032
- Dutta AK, Goel A, Kirubakaran R, Chacko A, Tharyan P. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. *Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, ed. Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(3):CD010582.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 28;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
- Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, et al. A Randomized Study of Early Nasogastric versus Nasojejunal Feeding in Severe Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterology.* 2005;100(2):432-439. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x
- Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early Enteral Nutrition in Severe Acute Pancreatitis: A Prospective Randomized Controlled Trial Comparing Nasojejunal and Nasogastric Routes. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2006;40(5):431-434. doi:10.1097/00004836-200605000-00013
- Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, et al. Evaluation of Early Enteral Feeding Through Nasogastric and Nasojejunal Tube in Severe Acute Pancreatitis: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Pancreas.* 2012;41(1):153-159. doi:10.1097/MPA.0b013e318221c4a8
- Moparty E, Sannidi R, Shravan K. A Comparison of Nasogastric and Nasojejunal Routes of Feeding in the Enteral Nutrition of Severe Acute Pancreatitis. *IJAR.* 2020;10(9):79-83.
- Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JJ, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut.* 1998;42(3):431-435. doi:10.1136/gut.42.3.431.
- Niederer C, Niederer M, Lüthen R, Strohmeyer G, Ferrell LD, Grendell JH. Pancreatic exocrine secretion in acute experimental pancreatitis. *Gastroenterology.* 1990;99(4):1120-1127. doi:10.1016/0016-5085(90)90633-C.
- Jiang K. Early nasogastric enteral nutrition for severe acute pancreatitis: A systematic review. *WJG.* 2007;13(39):5253. doi:10.3748/wjg.v13.i39.5253.
- Chang Y Sui, Fu H Qun, Xiao Y Mei, Liu J Chun. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R118. doi:10.1186/cc12790.
- Nally DM, Kelly EG, Clarke M, Ridgway P. Nasogastric nutrition is efficacious in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2014;112(11):1769-1778. doi:10.1017/S0007114514002566.
- Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. Nasogastric Nutrition versus Nasojejunal Nutrition in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology Research and Practice.* 2016;2016:1-8. doi:10.1155/2016/6430632.

Correspondencia:

Andrea Carlin-Ronquillo
Phone (+51) 988869184
Email: andrea.carlinr@gmail.com

SUPPLEMENTARY DATA

Search Strategies:

PubMed

("acute pancreatitis"[tiab] OR "necrotizing pancreatitis"[tiab] OR "pancreatitis, acute necrotizing"[mesh]) AND ((nasogastric[tiab] OR nasoenteral[tiab] OR nasojejunal[tiab] OR enteral[tiab]) AND (intubate*[tiab] OR tube*[tiab] OR feed*[tiab]))

Embase

("acute pancreatitis":ti,ab OR "necrotizing pancreatitis":ti,ab) AND ((nasogastric:ti,ab OR nasoenteral:ti,ab OR nasojejunal:ti,ab OR enteral:ti,ab) AND (intubate*:ti,ab OR tube*:ti,ab OR feed*:ti,ab))

Scopus

TITLE-ABS (("acute pancreatitis" OR "necrotizing pancreatitis") AND ((nasogastric OR nasoenteral OR nasojejunal OR enteral) AND (intubate* OR tube* OR feed*)))

Web of Science

TS(("acute pancreatitis" OR "necrotizing pancreatitis") AND ((nasogastric OR nasoenteral OR nasojejunal OR enteral) AND (intubate* OR tube* OR feed*)))

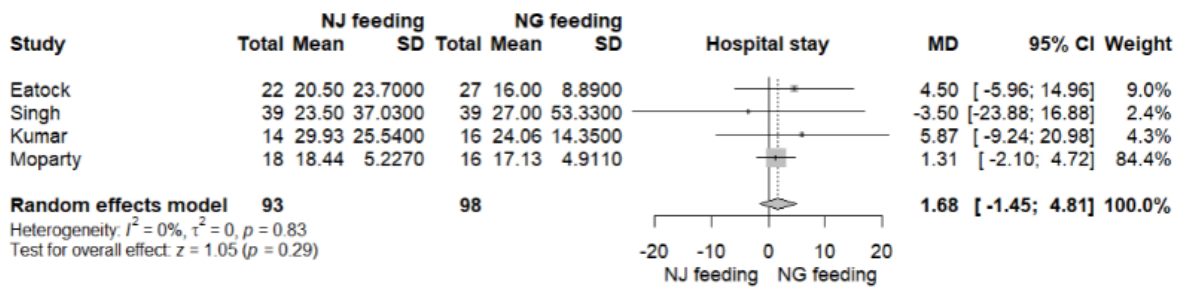


Figure S1: Effect of nasogastric versus nasojejunal tube feeding on length of hospital stay in patients with severe acute pancreatitis. Abbreviations: SD, standard deviation; MD, mean deviation; CI, confidence interval.

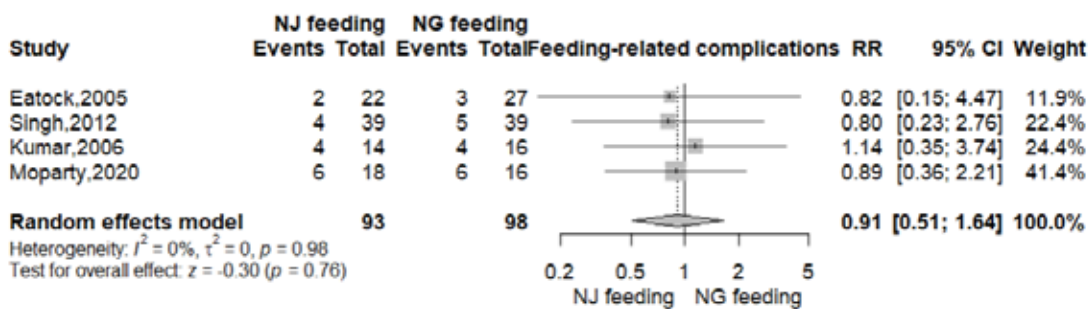


Figure S2: Effect of nasogastric versus nasojejunal tube feeding on feeding related complications in patients with severe acute pancreatitis. Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval.

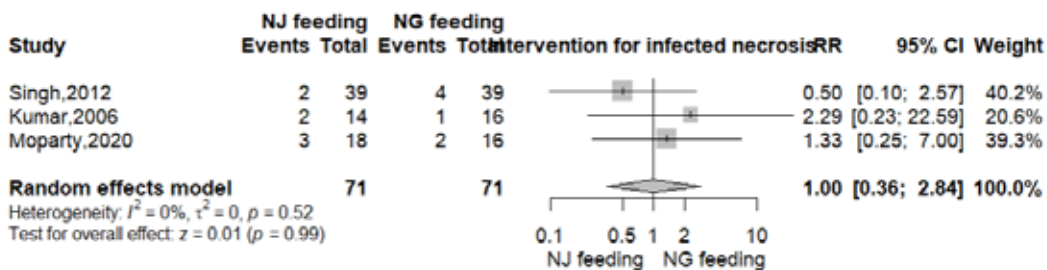


Figure S3: Effect of nasogastric versus nasojejunal tube feeding on need for intervention for infected necrosis in patients with severe acute pancreatitis. Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval.

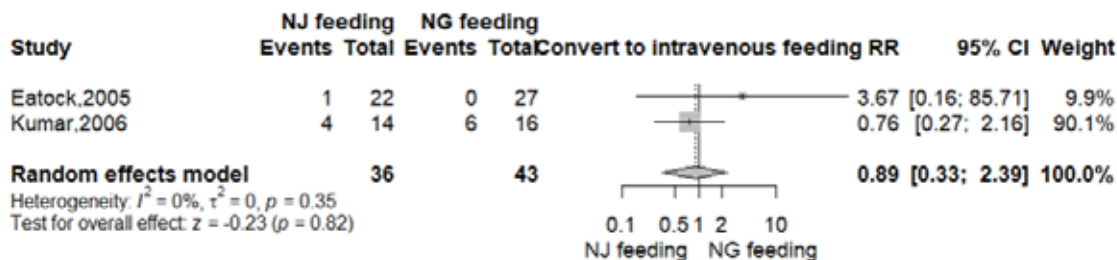


Figure S4: Effect of nasogastric versus nasojejunal tube feeding on conversion to intravenous feeding in patients with severe acute pancreatitis. Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval.

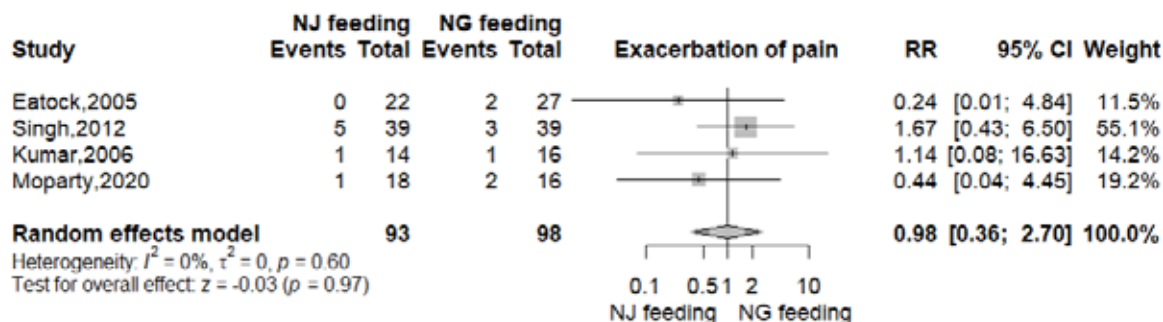


Figure S5: Effect of nasogastric versus nasojejunal tube feeding on exacerbation of pain in patients with severe acute pancreatitis. Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval.

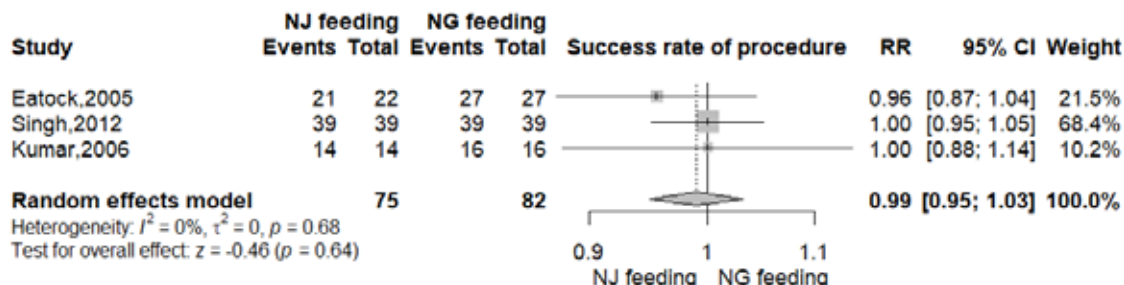


Figure S6: Effect of nasogastric versus nasojejunal tube feeding on success rate of procedure in patients with severe acute pancreatitis. Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval.

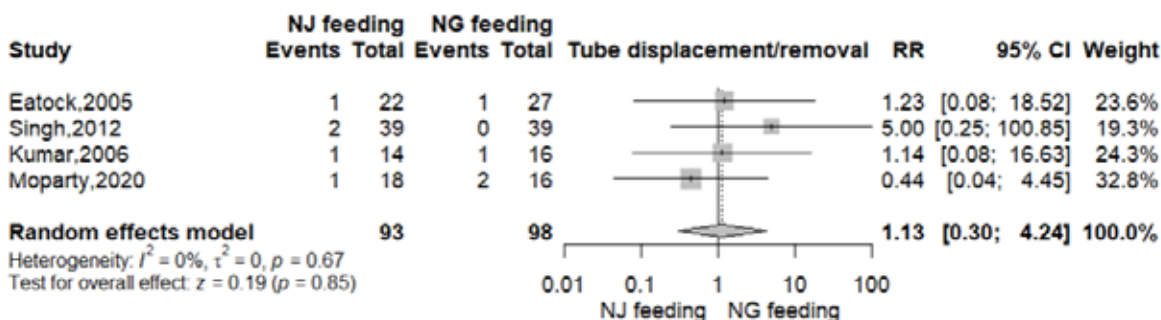


Figure S7: Effect of nasogastric versus nasojejunal tube feeding on tube displacement or removal in patients with severe acute pancreatitis. Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval

Study ID	Experimental	Comparator	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Eatock	NG	NJ	!	+	+	+	+	!
Singh	NG	NJ	+	+	+	+	+	+
Kumar	NG	NJ	!	!	+	+	+	!
Moparty	NG	NJ	!	!	+	+	+	!

+	Low risk
!	Some concerns
-	High risk

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Figure S8: Risk of bias assessment of included RCTs.

Cáncer colorrectal post-colonoscopia: Evaluación de una cohorte en sus características clínicas, colonoscópicas, sobrevida y sus causas según la Organización Mundial de Endoscopia

Post-colonoscopy colorectal cancer: Evaluation of a cohort in its clinical and colonoscopic characteristics, survival and its causes according to the World Endoscopy Organization

Rodrigo Castaño-Llano^{1,2} , Diego Caycedo-Medina³ , Juan Darío Puerta^{4,5} , Juan Ricardo Jaramillo³ , Luis Palacios³ , Mauricio Rodríguez³ , Sandra Molina³ , Camilo Vásquez⁶ , Santiago Salazar⁷ , Juan Esteban Puerta⁸ , Isabella Cadavid⁸ 

¹ Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia, Instituto de Cancerología Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Antioquia, Colombia.

² Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia.

³ Cirugía gastro-oncológica, Instituto de Cancerología Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Antioquia, Colombia.

⁴ Cirugía Colon y recto, Clínica las Américas-AUNA, Medellín, Antioquia, Colombia.

⁵ Departamento de Cirugía General, Universidad Pontificia Bolivariana Medellín, Antioquia, Colombia.

⁶ Cirujano oncológica, Centro Oncológico de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia.

⁷ Residente de Cirugía General, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Antioquia, Colombia.

⁸ Interno de la Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia.

Recibido: 09/04/2023 - Aprobado: 27/07/2023

RESUMEN

Cáncer colorrectal post-colonoscopia (CCRP) es el tumor que aparece posterior a una colonoscopia normal antes de cumplirse el tiempo establecido para seguimiento endoscópico. Origen multifactorial, refleja la calidad de la colonoscopia y las diferentes biología tumoral entre los cánceres colorrectales detectados (CCRD) y el CCRP. Nuestro objetivo es describir las características del CCRP en nuestro medio, identificar factores de riesgo, discriminar sus causas según la Organización Mundial de Endoscopia (OME) y determinar el efecto en la sobrevida del paciente. El estudio se realizó en pacientes con cáncer-colorrectal (CCR) atendidos en consulta de gastro-oncología de dos instituciones en Medellín-Colombia, entre enero de 2012 y diciembre de 2021 que se habían sometido a una colonoscopia en los 6 a 36 meses anteriores a la colonoscopia en la que se diagnosticó el CCR. 919 pacientes durante 10 años por CCR, 68 casos de CCRP (6,9%), se encontró que se presenta con más frecuencia en pacientes mayores (74 vs. 66 años; $p=0,03$), con antecedentes de pólipos adenomatosos (36,8% vs. 20,1%; $p=0,01$) y en colon derecho (57,4% vs. 40,6%; $p=0,006$), con una tendencia en pacientes con diverticulosis (41,2% vs. 31,3%; $p=0,05$) y diabetes (25% vs. 14%; $p=0,06$); menor sobrevida a 5 y 10 años (58%-55,2% vs. 67%-63%; $p<0,001$). Según la OME, los CCRP se presentaron en 61,3% por lesiones omitidas en colonoscopias inadecuadas, 29% colonoscopias adecuadas y 9,7% resecciones incompletas de adenomas. En conclusión, la tasa de CCRP fue de 6,9%, con mayor propensión en pacientes de mayores, antecedente de resección de pólipos, y en colon derecho. Acorde a la OME, las lesiones omitidas más frecuentemente se relacionaron con colonoscopias inadecuadas. Los pacientes con CCRP tienen menor sobrevida.

Palabras clave: Neoplasias Colorrectales; Colonoscopia (fuente: DeCS-Bireme).

ABSTRACT

Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) is a tumor that appears after a normal colonoscopy before the established time for the endoscopic follow up. Its origin reflects the quality of the colonoscopy and the different tumoral biologies between the CRC and the CCRP. Our aim is to describe the characteristics of the PCCRC in our region, to identify risk factors, to discriminate the potential causes according to the World Endoscopy Organization (WEO) and to determine its impact in the patient's survival. We studied patients with colorectal cancer (CRC) attended at the gastro-oncology clinic of two institutions of Medellín-Colombia, between January 2012 and December 2021 that had been submitted to a colonoscopy between 6-36 months before the colonoscopy in which the CRC was diagnosed. 919 patients during 10 years for CRC, 68 cases of PCCRC (6.9%); It was more frequent in older patients (74 vs. 66 years; $p=0.03$), with background of adenomatous polyps (36.8% vs. 20.1%; $p=0.01$) and in right colon (57.4% vs. 40.6%; $p=0.006$), with a tendency in patients with diverticulosis (41.2% vs. 31.3%; $p=0.05$) and diabetes (25% vs. 14%; $p=0.06$); less survival at 5 and 10 years (58% and 55.2% vs. 67% and 63%; $p<0.001$). According to the WEO, the PCCRC presents in 61.3% because of abnormal findings omitted in inadequate colonoscopies, 29% in a suitable colonoscopy and 9.7% incomplete resections of adenomas. In conclusion, the rate of PCCRC was 6.9% with more propension in older patients, a background of polyp resection, and proximal colon. According to the WEO, the abnormal findings omitted more frequently were related with inadequate colonoscopies. The patients with PCCRC had less survival.

Keywords: Colorectal Neoplasms; Colonoscopy (source: MeSH NLM).

Citar como: Castaño-Llano R, Caycedo-Medina D, Puerta JD, Jaramillo JR, Palacios L, Rodríguez M, et al. Cáncer colorrectal post-colonoscopia: Evaluación de una cohorte en sus características clínicas, colonoscópicas, sobrevida y sus causas según la Organización Mundial de Endoscopia. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):217-27. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1517

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores malignos más frecuentes del mundo y su incidencia y mortalidad han permanecido elevadas en los recientes decenios, lo que supone una grave amenaza para la salud pública⁽¹⁾. La incidencia del CCR está aumentando en los países con menor desarrollo, donde los recursos para la colonoscopia son escasos, mientras que las tasas de incidencia y prevalencia parecen estabilizarse en los países desarrollados⁽²⁾. En Colombia el CCR es el tercero en incidencia y mortalidad, después del de mama y pulmón⁽³⁾.

Está demostrado que la colonoscopia es una herramienta eficaz para detectar y eliminar las lesiones preneoplásicas y neoplásicas tempranas en el colon y el recto. Además, la polipectomía puede reducir casi un 30% la incidencia de la mortalidad global por CCR (cáncer de colon: 29-37%, cáncer de recto: 27%, respectivamente)⁽⁴⁾. Sin embargo, algunos cánceres se detectan durante el intervalo entre la colonoscopia precedente informada como normal y el posterior examen de seguimiento. Por lo tanto, este subgrupo de CCR puede denominarse CCR de intervalo, que algunos expertos definen como el CCR que se desarrolla desde los 3 a 5 años de una colonoscopia inicial negativa para neoplasia⁽⁵⁾, el término implica un cáncer en el contexto de una tamización. El CCR post colonoscopia (CCRP) se refiere más a una medida de calidad en la colonoscopia.

La prevalencia del CCRP parece ser inferior al 10%⁽⁶⁾. Un metaanálisis informó una prevalencia de CCRP que oscilaba entre el 1,8 y el 9% de todos los cánceres colorrectales, con una prevalencia en el análisis conjunto del 3,7% o el 4,3%, dependiendo si el CCRP se definía como diagnosticado entre 6 y 36 meses o entre 6 y 60 meses después de la colonoscopia⁽⁷⁾. Estas cambiantes cifras se explican por la falta de una precisa definición del CCRP, a los diferentes métodos de cálculo de la tasa, así como a los diversos criterios de inclusión/exclusión en los estudios⁽⁸⁾. La garantía de calidad para la colonoscopia acoge las directrices de diferentes grupos de trabajo combinados quienes han aconsejado que las unidades de endoscopia deberían tener como objetivo una tasa de CCRP <5% y que todos los CCRP diagnosticados en los 3 años siguientes a una colonoscopia normal deben notificarse como un evento adverso. Cada unidad endoscópica debe tener una política para registrar los datos de CCRP⁽⁹⁾.

Hoy en día, los principales problemas existentes en términos del CCRP son: no ha habido hasta ahora ningún procedimiento eficaz para prevenir y supervisar el CCRP, así como los médicos no dan suficiente importancia a buscar y registrar el CCRP^(10,11). Además, hay evidencias de que los médicos no se ciñen a las directrices recomendadas para la colonoscopia de vigilancia debido a la falta de conocimiento y a la ignorancia de estas^(12,13), lo que dificulta la detección oportuna del CCR. Los factores de los pacientes que han demostrado previamente estar asociados al CCRP incluyen la edad avanzada, el sexo femenino, los antecedentes de pólipos o adenomas grandes, la presencia de enfermedad diverticular y

un mayor número de comorbilidades destacándose recientemente la diabetes mellitus^(6,14). Los factores de riesgo endoscópico incluyen procedimientos realizados por clínicos sin experiencia o no gastroenterólogos, la mala preparación y los procedimientos incompletos^(15,16). Varios estudios han informado de una predilección por el lado derecho del CCRP, lo que puede reflejar dificultades técnicas en la evaluación del colon derecho en comparación con el izquierdo, o quizás una diferencia en la biología del tumor⁽¹⁷⁾. De hecho, un estudio reciente investigó el perfil molecular del CCRP, demostrando tasas más altas de inestabilidad de microsátélites en comparación con los cánceres detectados de novo, lo que apunta a una diferencia en la biología del tumor⁽¹⁸⁾. Además, los adenomas serrados, que corresponden aproximadamente al 25% de los pólipos serrados y hasta el 10% de los pólipos del colon, se ubican más frecuentemente en el colon derecho, lo que se podría traducir una importante proporción de los cánceres de colon postcolonoscopia⁽¹⁹⁾.

La Organización Mundial de Endoscopia (OME) propuso un enfoque para investigar y categorizar los CCRP detectados dentro de los 3 y 4 años de una colonoscopia normal. El objetivo era identificar los casos de CCRP y su etiología, acuñar un sistema de categorización del CCRP, cuantificar la proporción de CCRP evitables y proponer una tasa objetiva para el cálculo de los CCRP detectados en los 3 años siguientes a una colonoscopia normal⁽²⁰⁾.

A continuación, evaluamos una serie de pacientes intervenidos o no por cáncer colorrectal a quienes se les encontró colonoscopias que descartaba neoplasia en los 6 a 36 meses previos a la colonoscopia que documentó la presencia del CCR, describimos las características demográficas, clínicas, colonoscópicas y las características del tumor y la sobrevida y los comparamos con los pacientes en los que se documentó la neoplasia en la colonoscopia inicial, además aplicamos en los pacientes con CCRP las recomendaciones de la OME para calcular su tasa y definir la potencial etiología del CCRP.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio ambispectivo que se llevó a cabo en el Instituto de Cancerología de la Clínica Las Américas Auna y la Clínica El Rosario en la ciudad de Medellín, y se recopiló la información a partir de los pacientes que con diagnóstico histológico de CCR se remitieron para manejo de orden curativo o paliativo. Se recuperaron retrospectivamente los datos de las colonoscopias previas en la que se documentó el cáncer de colon en una cohorte de seguimiento prospectivo, y las colonoscopias precedentes en los 6 meses a 3 años, en las que NO se observó CCR de los pacientes remitidos a la consulta de las instituciones citadas.

Definición de términos

El CCR se definió como un adenocarcinoma entre el ciego y la línea dentada. El CCR detectado (CCRD) es el cáncer

encontrado en la primera colonoscopia o bien tras más de tres años de una colonoscopia previa. El CCRP se definió como el CCR encontrado entre 6 y 36 meses después de una colonoscopia índice en la que: no se detectó ninguna neoplasia, o bien se extirpó la neoplasia detectada. En caso de múltiples colonoscopias anteriores, sólo se consideró la más reciente a la del diagnóstico de cáncer.

La indicación de la colonoscopia se clasificó en una de las cinco categorías siguientes o sus combinaciones: anemia por falta de hierro, sangrado digestivo, dolor abdominal, cambio de los hábitos intestinales o tamización.

La edad, el sexo, comorbilidades como la diabetes, presencia de divertículos, antecedente de pólipos resecaos o no, la indicación de la colonoscopia, la calidad de la preparación, la ubicación del cáncer, y el estadio del cáncer colorrectal se compararon y analizaron en los grupos de CCRP y CCRD.

La localización de la enfermedad se dividió entre el colon proximal (del ciego a la flexura esplénica), el colon distal (del colon descendente al sigmoide) y el recto.

Criterios de inclusión y exclusión

No se incluyeron los pacientes con antecedentes de cirugías previas ni las personas diagnosticadas de CCR en una institución externa y trasladadas para su manejo a las instituciones del estudio. Se excluyeron los pacientes cuyos cánceres colorrectales fueron diagnosticados por imágenes (4 pacientes) y los pacientes con antecedentes de síndrome de poliposis adenomatosa familiar que invariablemente lo llevará a CCR (3 pacientes), pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (2 pacientes con Crohn y 9 pacientes con CU).

Aplicación de la Metodología de la Organización Mundial de Endoscopia (OME) para CCRP

El consenso de la OME recomienda que los servicios endoscópicos revisen sus casos de CCRP "para determinar la explicación más plausible para el CCRP". La OME recomendó dos intervalos diferentes de CCRP. Un intervalo de 6 a 48 meses para evaluar la calidad en la colonoscopia sobre la base de que la "explicación más plausible" para los cánceres que aparecen después de 48 meses es un "probable nuevo cáncer". Se propuso un intervalo más corto, de 6 a 36 meses (CCRP-3y), para la garantía de calidad o la evaluación comparativa. La OME reconoció que sus recomendaciones debían ser puestas a prueba.

Análisis Estadístico

Los datos demográficos y las características clínicas de la población del estudio se resumieron utilizando la media y la desviación estándar para la variable continua (edad) y frecuencias para las variables categóricas (sexo, raza, antecedentes familiares, localización del cáncer y estadio de la enfermedad). Para las variables continuas se realizó la

prueba t, y para las categóricas la prueba de chi-cuadrado. Se utilizó un análisis de regresión logística para determinar el riesgo comparativo de los factores que muestran significancia.

El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 22.0 (desarrollado por SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) se utilizó un nivel de confianza del 95%, y el nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 68 pacientes con CCRP se encontraron en los 10 años del período de estudio en que se manejaron 919 pacientes con cáncer colorrectal. La tasa de CCRP se calculó con base en la fórmula sugerida por la OME; el número de CCRP dividido por el total del número de CCRP más el número de cánceres detectados, expresado en porcentaje⁽²⁰⁾. Estos cánceres post colonoscopia representaron el 6,9% (IC del 95%, 4,4%-7,6%) de los cánceres colorrectales manejados. Los cánceres de intervalo o post colonoscopia se diagnosticaron en promedio 22,8 meses después de que los pacientes se sometieran a la colonoscopia índice. (Figura 1).

Aspectos demográficos

De los 911 pacientes evaluados, la edad media en el momento del diagnóstico de CCR era de 71 años (28-88 años). Se distribuyeron en 482 hombres (52%) y 437 mujeres (48%). Los pacientes con cánceres post colonoscopia eran en promedio de mayor edad (8 años mayores en promedio) y no hubo una propensión por el género. En la Tabla 1 se recogen las diferentes características de los dos grupos de estudio.

Antecedentes y aspectos clínicos

El número total de colonoscopias previas a la colonoscopia que determinó la presencia del CCR (colonoscopia índice) fue de 1638; 390 pacientes se realizaron colonoscopia de primera vez, en 399 pacientes se realizaron dos colonoscopias, en 87 casos 3 colonoscopias, en 32 pacientes 4 colonoscopias, y, 5 y 6 colonoscopias en 5 y 6 pacientes respectivamente.

Se encontró más frecuentemente el antecedente de resección de pólipos adenomatosos en el grupo con CCRP (36,8% versus 20,1%). Se tuvo en cuenta en los antecedentes la presencia de diabetes, encontrándose una tendencia a presentar más diabetes en pacientes con CCRP (25%) que en los diagnosticados de novo (14%).

La indicación de la colonoscopia podía ser multicausal y lo más frecuente era por el dolor abdominal (28%), seguido por el sangrado anorrectal (26%), estudio de anemia (22%), cambios en el hábito intestinal (14%) o por razones de tamización o cribado (18%).

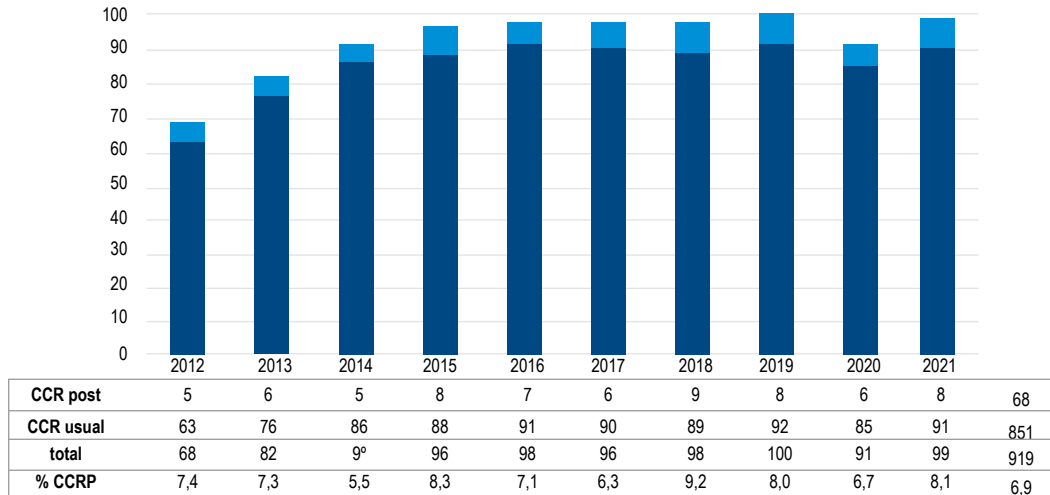


Figura 1. Número de casos detectados de CCR y CCRP entre 2012 y 2021.

Aspectos colonoscópicos

En la preparación para la colonoscopia, se encontró reportada la calidad de esta en solo ¾ de los informes, tanto para el CCRP como el CCRD. Se alcanzó el ciego

para ambas formas de cáncer en el 80% de las veces sin diferencias entre ambos grupos. Los divertículos fueron más frecuentemente encontrado sen el CCRP (41,2%) que en CCRD (31,3%).

Tabla 1. Características de los pacientes con CCRP y los CCR detectados.

Características del CCR		CCRP n=68 (%)	CCRD n=851 (%)	p
Sexo	Femenino	36 (52,9)	401 (47,1)	0,35
	Masculino	32 (47,1)	450 (52,9)	
Edad en años	Promedio	74 ± 8,6	66 ± 9,4	0,03
	<60	24 (35,3)	649 (76,3)	
	60 y más	44 (64,7)	202 (23,7)	
Pólipos	Adenomas	25 (36,8)	171 (20,1)	0,01
	Otros	11 (16,1)	132 (15,5)	
	No	28 (41,2)	488 (57,3)	
Diabetes	Sin dato	4 (5,9)	60 (7,0)	0,06
	Sí	15 (25,0)	119 (14,0)	
Indicación *	No	53 (75,0)	732 (86,0)	0,93
	Dolor	28	364	
	Sangrado	26	361	
	Anemia	22	243	
Preparación	Cambio hábito	14	169	0,87
	Cribado	18	201	
	Buena	41 (60,2)	555 (65,2)	
	Regular	6 (8,8)	69 (8,1)	
Colonoscopia Completa	Mala	2 (2,9)	21 (2,5)	0,65
	Sin dato	19 (27,9)	206 (24,2)	
	Sí	55 (80,9)	723 (84,9)	
Divertículos	No	9 (13,2)	92 (10,8)	0,05
	Obstrucción	4 (5,9)	36 (4,3)	
Ubicación	Sí	28 (41,2)	266 (31,3)	0,006
	No	40 (58,8)	615 (68,7)	
	Colon derecho	39 (57,4)	346 (40,6)	
Diferenciación	Colon izquierdo	19 (27,9)	234 (27,5)	0,62
	Bien	28 (41,2)	391 (46,0)	
	Moderado	22 (32,4)	275 (32,3)	
Estado	Mal	18 (26,4)	185 (21,7)	0,21
	I	10 (14,7)	68 (8,0)	
	II	25 (36,8)	293 (34,4)	
	III	30 (44,1)	432 (50,8)	
	IV	3 (4,4)	58 (6,8)	

CCRP= cáncer colorrectal post colonoscopia. CCRD= cáncer colorrectal detectado

* Puede haber pacientes con múltiples indicaciones

Ubicación de los tumores

Se evidenció en el estudio una diferencia significativa ($p=0,006$) de los tumores inadvertidos en el colon derecho 39 (57,4%) que en el colon izquierdo 19 (27,9%) y solo 10 (14%) en recto, mientras que en los tumores diagnosticados de novo la distribución de las neoplasias muestra el patrón esperado, con predominio de lesiones en colon izquierdo y recto 505 (59%), y menos frecuentes las lesiones en colon derecho 346 (41%). (Figura 2)

Grado de diferenciación

Hubo más tumores indiferenciados en el grupo de CCRP (26,4% versus 21,7%) pero no se encontró una diferencia significativa.

Estado de los tumores

No se demostró una diferencia significativa en los estados tumorales del CCRP y el CCRD, predominando en el CCRP las lesiones más tempranas (Estados I y II en 51,5%) mientras en las neoplasias con diagnóstico de novo los estados III y IV fueron los más frecuentes (57,6%).

Análisis univariado de factores de riesgo de CCRP

La edad promedio del grupo de CCRP y el grupo de cáncer usual fue de 74 y 66 años, respectivamente, siendo significativamente mayor el grupo de CCRP y no hubo diferencia entre los dos grupos con respecto al género. En el grupo de CCRP, el cáncer colorrectal derecho fue significativamente mayor y representó el 58% mientras en el grupo de cáncer con diagnóstico de novo, el cáncer colorrectal derecho representó el 41%. En ambos grupos, el ciego se alcanzó en una similar proporción durante la colonoscopia.

Análisis multivariado de los factores de riesgo de CCRP

Se observó que los mayores de 60 años tenían un riesgo estadísticamente significativamente mayor de CCRP que los menores de 60 (razón de posibilidades [OR] 2,14, 95% intervalo de confianza [IC] 1,14-4,66, $p = 0,025$). Y se encontró que el cáncer colorrectal derecho tenía un riesgo estadísticamente significativamente mayor de CCRP que el cáncer colorrectal izquierdo (OR 2,42; IC del 95%: 1,21-5,46; $p = 0,015$). Además, cuando se corrigieron y analizaron estos dos factores, se confirmó que ambos factores, como la edad y la ubicación del cáncer colorrectal, eran factores de riesgo independientes para el CCRP (edad: OR 2,36; IC del 95%: 1,23-5,311; $p=0,016$); Ubicación: OR 2,766, IC del 95% 1,27-6,14, $p = 0,009$).

En el análisis multivariado, el CCRP fue un factor predictivo significativo de mortalidad en comparación con el CCRD (aHR: 1,33; 95% CI: 1,2-1,5). El cáncer en colon proximal también fue un factor predictivo significativo de la mortalidad específica por cáncer en comparación con el cáncer distal (aHR: 1,79; IC del 95%: 1,64-1,96).

Análisis causal de CCR según la propuesta de la Organización Mundial de Endoscopia (OME)

Seis pacientes con CCRP no pudieron ser clasificados, porque no se pudo localizar el informe/fotografías originales, así que el análisis se hizo con 62 pacientes. Evaluando los 62 pacientes con CCRP, 29% CCRP se clasificaron como posible lesión omitida, con colonoscopia previa adecuada (A); 61,3% CCRP se clasificaron como posible lesión omitida, con colonoscopia previa inadecuada (B); no hubo lesiones detectadas no resecadas (C); y 9,7% de CCRP se clasificaron como probable resección incompleta de lesión previamente identificada (D) (Figura 3).

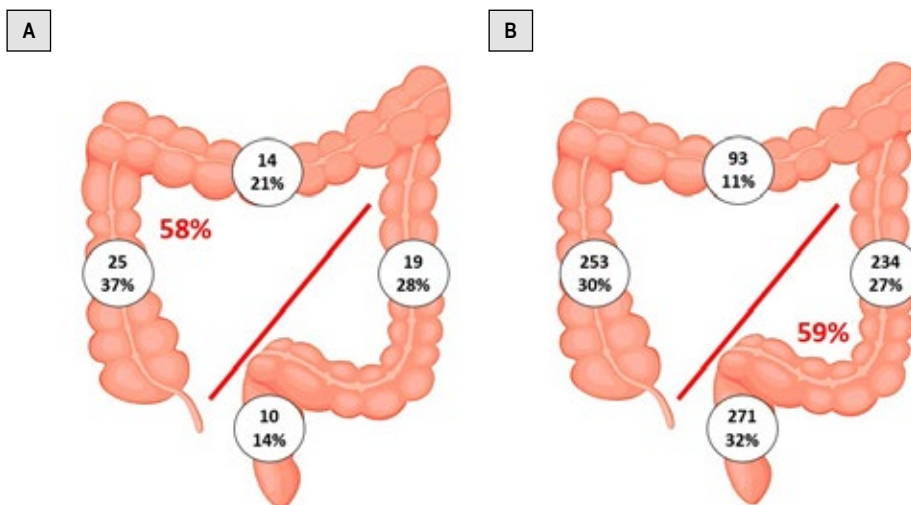


Figura 2. Distribución anatómica de los cánceres colorrectales post colonoscopia (A) y los diagnosticados de novo (B).

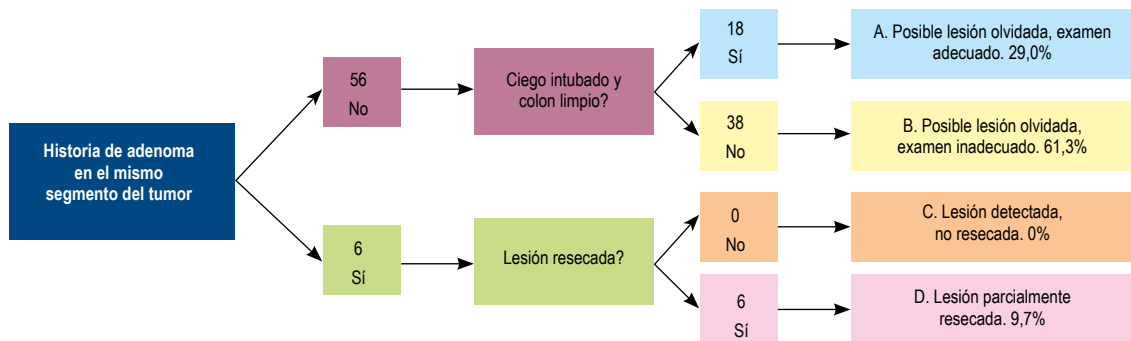


Figura 3. Causas de los cánceres colorrectales post colonoscopia según el sistema de análisis de la Organización Mundial de Endoscopia (OME)

Análisis de sobrevivida

El seguimiento de esta cohorte fue de 10 años y 561 (61%) de todos los pacientes con CCR murieron, en 304 (33,1%) la muerte estaba relacionada con el cáncer. La probabilidad de supervivencia específica del cáncer a 1, 3, 5 y 10 años para toda la cohorte completa fue del 83,2% (81,5-82,9%), 70,6% (69,8-71,6%), 66,1% (65,1-67,1%) y 63,4% (62,4-64,4%), respectivamente.

Es crucial utilizar un análisis de supervivencia condicional para evitar el sesgo al requerir que los pacientes con CCRP sobrevivan al menos 6 meses y hasta 36 meses para estar disponibles para el análisis. Esto aumenta artificialmente los tiempos de supervivencia de los pacientes con CCRP y puede ser la razón por la cual se informan mejores o iguales tiempos de supervivencia en otros estudios.

La Figura 4 muestra que el CCRP tuvo una peor supervivencia específica por cáncer que el CCRD (log-rank $p < 0,001$). La probabilidad de supervivencia específica del cáncer a 1, 3, 5 y 10 años para CCRP fue del 73,4% (IC del 95%: 72,2-74,7%), 61% (IC del 95%: 56,3-65,4%), 58% (IC del 95%: 54-62%) y 55,2% (IC del 95%: 51-60%), respectivamente. La probabilidad de supervivencia específica del cáncer a 1, 3, 5 y 10 años para el CCRD fue del 83,0% (IC 95%: 82,3-85%), 71,5% (IC 95%: 70,3-72,5%), 67% (IC 95%: 65,6-67,6%) y 63,0% (IC 95%: 62,0-65,3%).

DISCUSIÓN

Recientemente, evaluamos en nuestro medio las características del cáncer gástrico post endoscopia (21), sin embargo, a la fecha no conocemos ningún estudio en el país que determine la incidencia y compare las características del CCRP con el CCR con un diagnóstico por colonoscopia de primera intención. El presente estudio analiza las diferencias clínicas, colonoscópicas y la sobrevivida del CCRP y se compara con el CCRD. Además, con base en la propuesta de la OME se realiza una aproximación a las potenciales causas del CCRP.

El CCRP puede representar una oportunidad perdida para un diagnóstico más temprano y presumiblemente un mejor pronóstico para el paciente. Por lo tanto, el CCRP se ha convertido en un importante marcador de calidad de la colonoscopia, siendo quizás el más importante (22).

La tasa de CCRP se calculó con base en los lineamientos de la OME, y nuestra tasa de 6,9% es mayor a la coreana del 0,1% (23), la turca del 1,8% (24), o la portuguesa del 3,8% (25), pero comparable al 7,9% en Suecia (16), 7,9% de Hong Kong (26), 7,4% en Reino Unido (27) y 7,6% en Bélgica (28), pero inferior al 8,6% de Dinamarca (29), el 9,4% de EUA (30) y el 12,8% de Israel (14) (Ver Anexo).

Nuestro hallazgo de un mayor número de CCRP en el colon derecho está en consonancia con estudios anteriores (31-35). Es probable que esto se relacione con procedimientos incompletos o una mala preparación, ya que el colon derecho es más difícil de limpiar con los agentes orales, los puntos de referencia son menos claros

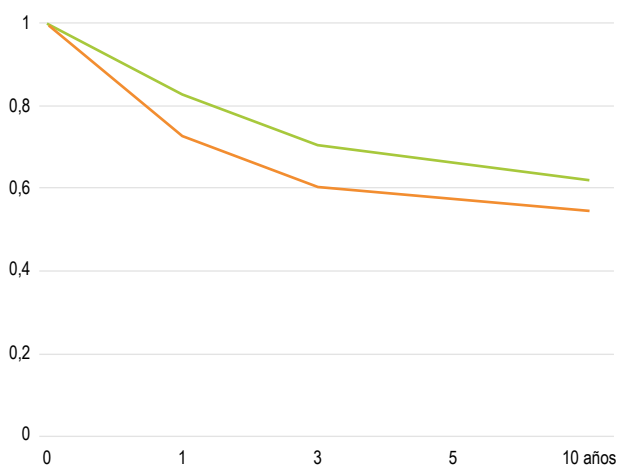


Figura 4. Gráfico de Kaplan-Meier de la sobrevivida de los pacientes con CCRD y el CCRP.

y es más difícil técnicamente alcanzar el colon proximal y mantener una posición adecuada del colonoscopio. Además, cada vez hay más evidencia de que los pólipos y cánceres en el colon derecho son una entidad diferente. El CCRP se asocia a la inestabilidad de los microsátélites y el fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) ⁽³⁶⁾. Los adenomas serrados sésiles son más frecuentes en el colon derecho e igualmente son más difíciles de detectar a la colonoscopia por su apariencia plana ⁽³⁷⁾.

También encontramos una asociación entre el CCRP y un diagnóstico previo de diverticulosis, lo que coincide con estudios anteriores ^(31,32,35). En general, se sabe que la enfermedad diverticular dificulta la realización de una colonoscopia, con un aumento del dolor del paciente, una alteración de la mucosa de las zonas afectadas y el riesgo de confundir el tejido neoplásico con una zona de inflamación diverticular ⁽³⁸⁾.

Un estudio belga reciente ha ratificado el concepto que los CCRP son prevenibles ⁽²⁸⁾, demostrando una diferencia de más de 10 veces en las tasas de CCRP entre los colonoscopistas con bajos números de colonoscopias anuales, baja detección y resección de pólipos, siendo más propensos a presentar CCRP. El estudio identificó varios factores relacionados con el paciente y con el procedimiento que aumentan la probabilidad de CCRP, los cuales coinciden en su mayoría con otros estudios, con la excepción del hallazgo de que la sedación profunda se asocia con una menor tasa de CCRP. Estas asociaciones consistentes indican que los colonoscopistas deben estar especialmente atentos cuando realicen colonoscopias a pacientes de alto riesgo (enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes polipósicos adenomatosos) y cuando inspeccionen el colon derecho.

Cuando la visualización no es óptima, o cuando el procedimiento no ha logrado una intubación cecal profunda, debe haber una decisión definitiva y documentada de repetir el estudio, realizar otro procedimiento o no seguir investigando. Esta última opción puede ser totalmente adecuada teniendo en cuenta las preferencias del paciente y las comorbilidades relevantes.

Muchos autores han atribuido las grandes variaciones en las tasas de CCRP a diversos factores, como las diferencias en el diseño del estudio (retrospectivo frente a prospectivo), las diferentes definiciones y los métodos utilizados para calcular la tasa de CCRP, los diferentes conjuntos de datos utilizados (datos administrativos frente a datos clínicos), las diferencias en la población estudiada (indicaciones de cribado frente a las colonoscopias diagnósticas) y las diferencias en la experiencia y las especialidades de los endoscopistas ^(27,31).

Estos hallazgos dan lugar a diversos comentarios sobre la calidad de la colonoscopia, su correlación con el CCRP y la consiguiente implicación de las políticas de tamización y seguimiento. En primer lugar, actualmente está bien establecido que la tasa de detección de adenomas (TDA) es

el principal indicador de calidad de la colonoscopia, dada la asociación inversa entre este parámetro y la tasa de cáncer de intervalo en el cribado del CCR ^(39,40). Se ha demostrado recientemente que el establecimiento de un programa de formación específico dirigido a los responsables de las unidades de endoscopia conlleva una mejora de la calidad de la prueba en todas ellas, así como que el aumento de la TDA se asocia a una mejora de los resultados del cribado en términos de menor incidencia de CCRP ⁽⁴¹⁾. Todo ello nos permite concluir la necesidad de monitorizar de forma regular y sistemática determinados parámetros de calidad relacionados con la colonoscopia, especialmente la TDA, así como establecer mecanismos de acreditación y reacreditación de las unidades de endoscopia y sus profesionales ⁽⁴²⁾, una práctica bien arraigada en los países anglosajones, pero con escasa o nula implementación en nuestros servicios de salud.

En segundo lugar, es evidente que, directa o indirectamente, la tasa de CCRP determina las estrategias de vigilancia. A falta de una fuerte evidencia científica que establezca la regularidad en forma precisa con la que deban realizarse las exploraciones colonoscópicas en los pacientes que han sido diagnosticados por una neoplasia colorrectal, ya sea CCR, adenoma o lesión serrada, el intervalo entre colonoscopias viene determinado por la probabilidad de desarrollar lesiones metacrónicas tras la resección de la lesión inicial. Esta probabilidad se ha establecido a partir de estudios observacionales, que pretenden estimar el riesgo de desarrollar nuevas lesiones en función de las características del tumor inicial ⁽⁴³⁾. Dado el carácter retrospectivo de los estudios, es difícil determinar fehacientemente la calidad de la colonoscopia (especialmente la proporción de exámenes mal preparados y exámenes incompletos) y del endoscopista, por lo que probablemente se sobreestima el riesgo intrínseco de las lesiones detectadas y, en consecuencia, se recomiendan intervalos más cortos de lo necesario entre colonoscopias. Esta circunstancia refuerza la importancia de reevaluar el riesgo asociado a las neoplasias colorrectales incorporando la calidad de la colonoscopia como cofactor en el análisis y, sobre todo, la relevancia de los estudios aleatorios actualmente en curso ⁽⁴⁴⁾.

Por último, es obvio que a pesar de la implementación de programas con mejoras de la calidad en la colonoscopia ⁽⁴⁵⁾ y de que hay más evidencia científica de los riesgos inherentes en las diferentes lesiones pre o neoplásicas, el desarrollo del CCRP nunca podrá evitarse totalmente. Por lo tanto, una tercera línea de actuación debe ir encaminada a establecer nuevos enfoques para identificar la presencia de lesiones residuales tras el tratamiento endoscópico y/o la detección precoz de lesiones metacrónicas. Mientras que lo primero posiblemente se consiga con la mejoría tecnológica de la calidad de las imágenes, lo segundo podría lograrse con el uso de biomarcadores en suero, plasma, heces o tejidos, derivados de las alteraciones moleculares propias del tumor y detectables en los correspondientes fluidos corporales ⁽⁴⁶⁾. La incorporación de estos marcadores biológicos permitirá disminuir el número de colonoscopias y, en consecuencia,

la probabilidad de los efectos secundarios inherentes a cualquier procedimiento invasivo.

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio centrado en dos instituciones y con un tamaño de muestra reducido. En segundo lugar, aunque hemos utilizado nuestra base de datos de cáncer colorrectal recopilada de forma prospectiva, este estudio tiene un componente retrospectivo con la suposición de una fuente de entrada de datos fiable y precisa durante todo el período de estudio. Siempre existe la posibilidad de que se produzcan sesgos y errores en la introducción de datos con esta suposición. Aunque no hemos tenido en cuenta la experiencia individual específica del endoscopista y las cifras de la tasa de detección de adenomas, todos los endoscopistas han tenido al menos 3 años de experiencia como colonoscopistas independientes. Los endoscopistas están obligados a seguir manteniendo este nivel de habilidades y ser capaces de demostrarlo a través de una evaluación regular, de allí que cobra valor la recertificación profesional.

Hacia el futuro se espera la inteligencia artificial sea capaz de proporcionar un rendimiento diagnóstico de alto nivel, independientemente del nivel de habilidad del endoscopista⁽⁴⁷⁾. Igualmente se esperan datos sobre el papel de la cápsula colonoscópica y su impacto en el diagnóstico certero del CCR^(48,49).

Igualmente, con la expectativa de tener estudios más robustos en números y con una óptima calidad metodológica, los resultados aquí aportados pretenden contribuir a concienciar a todos los profesionales implicados sobre la relevancia de este problema y el contar con una tasa de prevalencia del CCRP local (6,9%), supone un avance para implementar las medidas para la solución del problema.

En conclusión, la tasa corregida de CCRP en nuestra cohorte fue del 6,9%, la cual es similar a las tasas comunicadas en la literatura. Se observó una relación significativa del CCRP con la mayor edad, antecedente de adenomas en colon, enfermedad diverticular y la ubicación en colon derecho, y una tendencia a relacionarse con la diverticulosis y la diabetes mellitus. De acuerdo con lo propuesto por la OME las causas del CCRP son lesiones pasadas por alto en 90%, en casi 2/3 por un examen inadecuado y en 10% por resecciones incompletas de adenomas. El CCRP afecta negativamente la sobrevida de los pacientes.

Conflictos de interés: Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de interés.

Contribuciones de autoría: Rodrigo Castaño Llano: Investigador principal, concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, elaboración de tablas y figuras, revisión crítica, aprobación de documento final. Diego Fernando Caycedo Medina:

Coautor, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito, revisión crítica, aprobación del documento final, autor de correspondencia. Juan Darío Puerta: Coautor, adquisición de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica, aprobación del documento final. Juan Ricardo Jaramillo: Coautor, revisión crítica, aprobación del documento final. Luis José Palacios Fuenmayor: Coautor, revisión crítica, aprobación del documento final. Mauricio Rodríguez: Coautor, revisión crítica, aprobación del documento final. Sandra Molina: Coautora, revisión crítica, aprobación del documento final. Camilo Vaquez: Coautor, revisión crítica, aprobación del documento final. Santiago Salazar: Coautor, revisión crítica, aprobación del documento final. Juan Esteban Puerta: Coautor, adquisición de datos. Isabella Cadavid: Coautor, adquisición de datos.

Financiación: La financiación del estudio se hizo con base en los recursos propios de los autores.

Consideraciones Éticas: Todos los procedimientos se ajustaron a las normas éticas del comité responsable de la experimentación humana (institucional y nacional) y a la Declaración de Helsinki de 1964 y versiones posteriores. Se protegió la confidencialidad de los datos. Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes. Para esta investigación no se ha realizado experimentos en seres humanos ni en animales, por lo que no fue necesario conseguir el consentimiento informado de los pacientes.

El Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Antioquia evalúa los aspectos metodológicos, éticos y legales, de acuerdo con sus objetivos de salvaguardar los derechos, dignidad, seguridad y bienestar, tanto de los participantes como de los investigadores, priorizando el bienestar de los sujetos por encima de los intereses científicos, académicos o de la comunidad, y asegurando que los beneficios potenciales de los estudios superen los riesgos esperados.

Agradecimientos: Este estudio se realizó con el apoyo logístico del Proyecto Sostenibilidad de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.

REFERENCIAS

1. Song M. Global epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul;7(7):588-590.
2. Xie Y, Shi L, He X, Luo Y. Gastrointestinal cancers in China, the USA, and Europe. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2021 Mar 29;9(2):91-104.
3. Campo-Sánchez SM, Camargo-Trillos J, Calle-Ramírez JA, Gómez-Wolffa LR, Sánchez-Patiñoc LA, García-García HI. Colorectal cancer survival at an oncologic center in Colombia. A historic cohort study. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019 Apr 1;84(2):174-84.
4. Ibáñez-Sanz G, Sanz-Pamplona R, García M, On Behalf Of The Msc-Sc Research Group. Future Prospects of Colorectal Cancer Screening: Characterizing Interval Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 16;13(6):1328.

5. Dong SH, Huang JQ, Chen JS. Interval colorectal cancer: A challenging field in colorectal cancer. *Future Oncol.* Jun 1, 2018;14(13):1307-16.
6. Anderson R, Burr NE, Valori R. Causes of Post-Colonoscopy Colorectal Cancers Based on World Endoscopy Organization System of Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1287-1299.e2.
7. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, Chiu HM, Corley DA, Cuatrecasas M, et al. World Endoscopy Organization Consensus Statements on Post-Colonoscopy and Post-Imaging Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2018 Sep;155(3):909-925.e3.
8. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, Chiu HM, Corley DA, Cuatrecasas M, et al. World Endoscopy Organization Consensus Statements on Post-Colonoscopy and Post-Imaging Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2018 Sep;155(3):909-925.e3.
9. Rees CJ, Thomas Gibson S, Rutter MD, Baragwanath P, Pullan R, Feeney M, et al. UK key performance indicators and quality assurance standards for colonoscopy. *Gut.* 2016;65(12):1923-9.
10. Mysliwiec PA, Brown ML, Klabunde CN, Ransohoff DF. Are physicians doing too much colonoscopy? A national survey of colorectal surveillance after polypectomy. *Ann Intern Med.* 2004 Aug 17;141(4):264-71.
11. Naftali J, Naftali T, Half E, Maza I, Stein A, Waterman M, Sergeyev I, et al. Physician adherence to societal guidelines following colonoscopy with polypectomy. *Ann Gastroenterol.* 2020;33(5):516-20.
12. John J, Al-Douri A, Candelaria B, Gandhi S, Guzik P, Herndon B, et al. Colonoscopy quality and adherence to postpolypectomy surveillance guidelines in an underinsured clinic system. *Gastroenterol Res Pract.* 2020 Oct 31;2020:6240687. doi: 10.1155/2020/6240687.
13. Van der Meulen MP, Korfage IJ, van Heijningen EMB, de Koning HJ, van Leerdam ME, Dekker E, et al. Interpretation and adherence to the updated risk-stratified guideline for colonoscopy surveillance after polypectomy – a nationwide survey. *Endosc Int Open.* 2020 Oct;08(10):E1405-13.
14. Laish I, Mizrahi J, Naftali T, Konikoff FM. Diabetes Mellitus and Age are Risk Factors of Interval Colon Cancer: A Case-Control Study. *Digestive Diseases.* 2019;37(4):291-6.
15. Uche-Anya EN, Decuir N, Lebwohl B. Temporal Trends and Risk Factors for Postcolonoscopy Colorectal Cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(8):e334-40.
16. Forsberg A, Widman L, Bottai M, Ekblom A, Hultcrantz R. Post-colonoscopy Colorectal Cancer in Sweden From 2003 to 2012: Survival, Tumor Characteristics, and Risk Factors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2020;18(12):2724-2733.e3.
17. Adler J, Robertson DJ. Interval colorectal cancer after colonoscopy: Exploring explanations and solutions. *American Journal of Gastroenterology.* Dic 1, 2015;110(12):1657-64.
18. Samadder NJ, Neklason D, Snow A, Samowitz W, Cessna MH, Rowe K, et al. Clinical and Molecular Features of Post-Colonoscopy Colorectal Cancers. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Dec;17(13):2731-2739.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.02.040.
19. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T, Snover DC. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol.* 2008 Jan;32(1):21-9. doi: 10.1097/PAS.0b013e318157f002.
20. Rutter MD, Beintaris I, Valori R, Samowitz W, Cessna MH, Rowe K, et al. World Endoscopy Organization Consensus Statements on Post-Colonoscopy and Post-Imaging Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* Set 1, 2018;155(3):909-925.e3.
21. Castaño-Llano R, Piñeres A, Jaramillo R, Molina S, Aristizábal F, Puerta JE. Interval gastric cancer: A call to attentiveness and action. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2023 Apr-Jun;88(2):91-99. doi: 10.1016/j.rgm.2022.05.015
22. Yamaguchi H, Fukuzawa M, Minami H, Ichimiya T, Takahashi H, Matsue Y, et al. The Relationship between Post-colonoscopy Colorectal Cancer and Quality Indicators of Colonoscopy: The Latest Single-center Cohort Study with a Review of the Literature. *Intern Med.* Jun 15, 2020;59(12):1481-8.
23. Kim KO, Huh KC, Hong SP, Kim WH, Yoon H, Kim SW, et al. Frequency and characteristics of interval colorectal cancer in actual clinical practice: A KASID multicenter study. *Gut Liver.* 2018;12(5):537-43.
24. Laurent E, Hussain H, Calvin Poon TK, Ayantunde AA. The Incidence, Distribution and Clinicopathology of Missed Colorectal Cancer After Diagnostic Colonoscopy. *Turk J Gastroenterol.* Nov 29, 2021;32(11):988-94.
25. Teixeira C, Martins C, Dantas E, Trabulo D, Mangualde J, Freire R. Interval colorectal cancer after colonoscopy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2019 Jul;84(3):284-9.
26. Cheung KS, Chen L, Seto WK, Leung WK. Epidemiology, characteristics, and survival of post-colonoscopy colorectal cancer in Asia: A population-based study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep;34(9):1545-1553. doi: 10.1111/jgh.14674.
27. Burr NE, Derbyshire E, Taylor J, Whalley S, Subramanian V, Finan PJ, et al. Variation in post-colonoscopy colorectal cancer across colonoscopy providers in English National Health Service: Population based cohort study. *BMJ.* 2019;367:l6090 doi:10.1136/bmj.l6090
28. Macken E, Van Dongen S, De Brabander I, Francque S, Driessen A, Van Hal G. Post-colonoscopy colorectal cancer in Belgium: characteristics and influencing factors. *Endosc Int Open.* 2019 May;7(5):E717-E727. doi: 10.1055/a-0751-2660
29. Pedersen L, Valori R, Bernstein I, Lindorff-Larsen K, Green C, Torp-Pedersen C. Risk of post-colonoscopy colorectal cancer in Denmark: Time trends and comparison with Sweden and the English National Health Service. *Endoscopy.* 2019;51(8):733-41.
30. Strum WB, Boland CR. Interval Colorectal Cancer 2006-2015: Novel Observations. *Dig Dis Sci.* 2021;66(3):855-60.
31. Morris EJA, Rutter MD, Finan PJ, Thomas JD, Valori R. Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) rates vary considerably depending on the method used to calculate them: a retrospective observational population-based study of PCCRC in the English National Health Service. *Gut.* 2015;64(8):1248-56.
32. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabe-neck L. Rates of New or Missed Colorectal Cancers After Colonoscopy and Their Risk Factors: A Population-Based Analysis. *Gastroenterology.* 2007;132(1):96-102.
33. le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, Bakker CM, Keulen ET, de Ridder RJ, et al. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: A population-based study. *Gut.* 2014;63(6):957-63.
34. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2010 Dec;105(12):2588-96.
35. Forsberg A, Hammar U, Ekblom A, Hultcrantz R. Post-colonoscopy colorectal cancers in Sweden: Room for quality improvement. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(7):855-60.
36. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, Anway R, Thyagarajan B, Bond JH, et al. CIMP status of interval colon cancers: Another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol.* 2010 May;105(5):1189-95.
37. van Toledo DEFWM, IJspeert JEG, Bossuyt PMM, Bleijenbergh AGC, van Leerdam ME, van der Vlugt M, et al. Serrated polyp detection and risk of interval post-colonoscopy colorectal cancer: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug;7(8):747-754.
38. Cooper GS, Xu F, Schluchter MD, Koroukian SM, Barnholtz Sloan JS. Diverticulosis and the risk of interval colorectal cancer. *Dig Dis Sci.* 2014 Nov;59(11):2765-72. doi: 10.1007/s10620-014-3246-8
39. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of Interval Cancer. *N Engl J Med.* 2010 May 13;362(19):1795-803.
40. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, et al. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *N Engl J Med.* 2014 Apr 3;370(14):1298-306.
41. Kaminski MF, Anderson J, Valori R, Kraszewska E, Rupinski M, Pachlewski J, et al. Leadership training to improve adenoma detection rate in screening colonoscopy: a randomised trial. *Gut.* 2016;65(4):616-24.
42. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romerod FJ, Bellas-Beceiroe B, Clofent-Vilaplana J, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cán-

- cer colorrectal. Actualización 2018. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(9):585–96.
43. Anderson JC, Baron JA, Ahnen DJ, Barry EL, Bostick RM, Burke CA, Bresalier RS, et al. Factors Associated With Shorter Colonoscopy Surveillance Intervals for Patients With Low-Risk Colorectal Adenomas and Effects on Outcome. *Gastroenterology*. 2017 Jun 1;152(8):1933.
44. Jover R, Bretthauer M, Dekker E, Holme Ø, Kaminski MF, Løberg M, et al. Rationale and design of the European Polyp Surveillance (EPoS) trials. *Endoscopy*. 2016;48(6):571–8.
45. Keswani RN, Crockett SD, Calderwood AH. AGA Clinical Practice Update on Strategies to Improve Quality of Screening and Surveillance Colonoscopy: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Aug 1; 161(2):701–11.
46. Assis JV de, Coutinho LA, Oyeyemi IT, Oyeyemi OT, Grenfell RFEQ. Diagnostic and therapeutic biomarkers in colorectal cancer: a review. *Am J Cancer Res*. 2022;12(2):661.
47. Kamitani Y, Nonaka K, Isomoto H. Current Status and Future Perspectives of Artificial Intelligence in Colonoscopy. *J Clin Med*. 2022 May 22;11(10):2923.
48. Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Moen S, Spada C, Senore C, Hassan C, et al. Colon capsule endoscopy in colorectal cancer screening: a systematic review. *Endoscopy*. 2021 Aug 1;53(8):815–24.
49. MacLeod C, Oliphant R, Docherty JG, Watson AJM. A colorectal cancer missed by colon capsule endoscopy: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2022 May 21;22(1):258.

Correspondencia:

Diego Fernando Caycedo Medina

Dirección: Cra. 70 No. 1 - 135. Torre 5 Medellín, Colombia.

Tel: (+57 4) 340 93 93

Correo electrónico: diegocayce1@gmail.com

ANEXO

Cáncer colorrectal post colonoscopia en las diferentes series.

Autor / Año	País	Años	CCRP/CCR	%	Der / Izq (%)	Meses
Leaper 2004 ⁽⁴⁹⁾	N. Zelanda	1997-2001	17/286	5,9	64/36	1-40
Bressler 2007 ⁽³¹⁾	Canadá	1997-2002	430/12487	3,4	55/45	6-36
Arain 2010 ⁽³⁵⁾	EE. UU.	1989-2004	63/1323	4,8	63/37	<60
Singh 2010 ⁽³³⁾	Canadá	1992-2008	388/4883	7,9	62/38	6-36
Ferrandez 2010 ⁽⁵⁰⁾	España	2003-2005	27 /386	6,7	22/33	<36
Baxter 2011 ⁽⁵¹⁾	Canadá	2000-2005	1260/14064	9,0	54/46	7-36
Brenner 2012 ⁽⁵²⁾	Alemania	2003-2007	78/1945	4,0	56/41	12-120
Cooper 2012 ⁽⁵³⁾	EE. UU.	1994-2005	4192/57839	7,2	68/32	6-36
Erichsen 2013 ⁽⁵⁴⁾	Dinamarca	2000-2009	982/38064	2,6	56/44	12-60
Kim 2013 ^{(55) (22)}	Corea	2007-2012	30/ 452	6,2	43/57	<60
Samadder 2014 ⁽⁵⁶⁾	EE. UU.	1995-2009	91/ 2659	3,5	50/26	6-36
Samadder 2014 ⁽⁵⁶⁾	EE. UU.	1995-2009	159/ 2659	6,0	55/19	6-60
Le Clercq 2014 ⁽⁵⁷⁾	Holanda	2001-2010	147/5107	2,9	60/40	<60
Corley 2014 ⁽⁸⁾	EE. UU.	1998-2010	712/8730	8,2	60/38	6-120
Stoffel 2017 ⁽⁵⁸⁾	Dinamarca.	2007-2011	725/10365	7,0	56/37	6-36
Humphrey 2017 ⁽⁵⁹⁾	EE. UU.	2010-2014	20/618/28794	0,1	60/33	6-36
Forsberg 2017 ⁽³⁴⁾	Suecia	2011-2010	1286/16319	7,9	47/45	6-36
Kim 2018 ⁽²²⁾	Corea	2003-2013	88/66016	0,1	42/34	<60
García 2018 ⁽⁶⁰⁾	España	1997-2014	132/1977	6,4	52/23	<120
Laish 2019 ⁽¹⁴⁾	Israel	2005-2014	84/983	12,7	57/43	<120
Macken 2019 ⁽²⁷⁾	Bélgica	2002-2010	28100/2126	7,6	9,8/6,6	3-6
Pedersen 2019 ⁽²⁸⁾	Dinamarca	2001-2012	14036/1381	8,6	21,1/13,8	6-36
Cheung 2019 ⁽²⁵⁾	China	2005-2013	854/10005	7,9	17/9	6-36
Teixeira 2019 ⁽²⁴⁾	Portugal	2011-2015	10/266	3,8	50/50	<120
Burr 2019 ⁽²⁶⁾	Reino Unido	2005-2013	9317/126152	7,4	24/22	6-36
Strum 2021 ⁽²⁹⁾	EE. UU.	2006-2015	39/417	9,4	51/49	6-36
Lauren 2021 ⁽²³⁾	Turquía	2014-2017	7/399	1,8	43/57	7-36
Serie actual 2022	Colombia	2012-2021	68/919	6,9	58/42	6-36

Nota: Tabla en donde se referencian las series a nivel mundial más actualizadas de CCRP.

CCRP= cáncer colorrectal post colonoscopia

CCR= cáncer colorrectal

Generación de un test predictivo para el diagnóstico de la etiología de la hemorragia digestiva alta variceal

Generation of a predictive test for the diagnosis of the etiology of variceal upper gastrointestinal bleeding

Luis Yasser Pérez-Condori^{1,d} , Arnold Esthif Alvarado-Malca^{1,d} , César Antonio Loza-Munarriz^{1, b, c} , Jorge Luis Espinoza-Ríos^{1,2,a} 

¹ Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

² Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.

^a Médico especialista en Gastroenterología, ^b Médico especialista en Nefrología, ^c Epidemiólogo clínico, ^d Médico cirujano.

Recibido: 02/01/2023 - Aprobado: 26/06/2023

RESUMEN

Nuestro objetivo fue desarrollar un test diagnóstico para predecir la etiología de la Hemorragia Digestiva Alta Variceal (HDAV). Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo. Se revisaron historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con Hemorragia Digestiva Alta (HDA) que acudieron al servicio de emergencia del Hospital Cayetano Heredia (HCH) de Lima-Perú entre el 2019 a 2022, se recolectaron datos demográficos, de laboratorio y clínicos; posteriormente, se identificaron variables predictivas de HDAV mediante una regresión logística múltiple. A cada variable con capacidad predictiva se les asignó un puntaje con un punto de corte y sirvió para construir una escala predictiva de HDAV. Se incluyeron 197 historias clínicas de pacientes con HDA, de los cuales 127 (64%) tuvieron sangrado de causa no variceal, y 70 (36%), variceal. Se identificaron 4 factores predictivos independientes: hematemesis (vómito rojo) (OR: 4,192, IC 95%: 1,586-11,082), recuento de plaquetas (OR: 3,786, IC 95%: 1,324-10,826), antecedente de HDA (OR: 2,634, IC 95%: 1,017-6,820), signos de enfermedad hepática crónica (OR: 11,244, IC 95%: 3,067-35,047), con los que se construyó una escala predictiva, con un punto de corte >7 y ≤ 7 ; que mostró una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de probabilidad positivo, y negativo de 58,6%, 90,6%, 77,4%, 79,9%, 6,20, y 0,46 respectivamente. En conclusión, la escala predictiva con un punto de corte >7 es útil para predecir la presencia de la HDAV en pacientes que acuden a la emergencia por HDA.

Palabras clave: Hemorragia Gastrointestinal; Várices Esofágicas y Gástricas; Valor Predictivo de las Pruebas (fuente: DeCS-Bireme).

ABSTRACT

Our objective was to develop a diagnostic test to predict the etiology of Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding (VUGIB). We conducted a retrospective cohort study. Medical records of patients over 18 years of age with Upper Gastrointestinal Bleeding (UGIB) who attended the emergency service of Hospital Cayetano Heredia (HCH) in Lima-Peru between 2019 and 2022 were reviewed; demographic, laboratory and clinical data were collected. Subsequently, predictive variables of variceal upper gastrointestinal bleeding (VUGIB) were identified using multiple logistic regression. Each variable with predictive capacity was assigned a score with a cut-off point and served to build a predictive scale for VUGIB. 197 medical records of patients with UGIB were included, of which 127 (64%) had non-variceal bleeding, and 70 (36%), variceal. Four independent predictors were identified: hematemesis (red vomit) (OR: 4,192, 95% CI: 1.586-11.082), platelet count (OR: 3.786, 95% CI: 1.324-10.826), history of UGIB (OR: 2.634, 95% CI: 1.017-6.820), signs of chronic liver disease (OR: 11.244, 95% CI: 3.067-35.047), with which a predictive scale was constructed, with a cut-off point >7 and ≤ 7 ; which showed a sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio, and negative of 58.6%, 90.6%, 77.4%, 79.9%, 6.20, and 0.46 respectively. In conclusion, the predictive scale with a cut-off point >7 is useful for predicting the presence of VUGIB in patients who attend the emergency room for UGIB.

Keywords: Gastrointestinal Hemorrhage; Esophageal and Gastric Varices; Predictive Value of Tests (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El sangrado gastrointestinal es considerado una emergencia médica y representa la causa más común de hospitalizaciones de tipo gastroenterológicas a nivel mundial. Su tasa de incidencia anual va de 48-160 por 100.000 adultos por año y presenta una mortalidad aproximada del 10% en diversos países^(1,2). Estudios realizados en hospitales de Lima- Perú hallaron tasas de mortalidad y resangrado similares^(3,4). La Hemorragia

Digestiva Alta (HDA), definida como cualquier sangrado gastrointestinal por encima del ligamento de Treitz, se clasifican en variceal y no variceal, siendo esta última la más frecuente (cerca del 80% de casos de HDA), mientras que la del tipo variceal es una complicación frecuente y severa en pacientes con hepatopatía crónica ($>50\%$ casos)⁽⁵⁻⁷⁾. La endoscopia es el método estándar, útil tanto para el diagnóstico como para el tipo de tratamiento en caso de presentarse una HDA activa⁽⁷⁾.

Citar como: Pérez-Condori LY, Alvarado-Malca AE, Loza-Munarriz CA, Espinoza Ríos JL. Generación de un test predictivo para el diagnóstico de la etiología de la hemorragia digestiva alta variceal. Rev Gastroenterol Peru. 2023;43(3):228-35. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1460

Respecto a las causas de HDA en Perú, estudios realizados en hospitales a nivel de Lima Metropolitana señalan que la Hemorragia Digestiva Alta No Variceal (HDANV) es más frecuente, y que la úlcera péptica representa cerca del 50% de los casos, pues se ha visto relacionado con el creciente uso de AINES, sobre todo en la población geriátrica^(8,9); mientras, que la Hemorragia Digestiva Alta Variceal (HDAV), por varices gastroesofágicas, se ha encontrado en una menor proporción (alrededor del 15%), donde señalan la relación de su presentación como la expresión de la cirrosis hepática e hipertensión portal en los pacientes con esta patología⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Las guías de práctica clínica y la literatura recomiendan administrar tratamiento empírico^(7,8), así por ejemplo, si se tiene alta sospecha clínica de HDAV se debe iniciar tratamiento vía parenteral con antibióticos y agentes vasoactivos como terlipresina (análogo de la vasopresina), vasopresina y somatostatina (y sus análogos, octreotide y vapreotide)^(6,9), pues tienen la capacidad de inducir vasoconstricción esplácnica, reduciendo el gasto cardiaco, el flujo y la presión portal, teniendo así una función importante en el control del sangrado (disminuyéndolo hasta en un 80% de los casos)⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Para la sospecha de HDANV, se recomienda el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP)⁽¹⁰⁻¹⁴⁾, los cuales ayudan a la resolución de las úlceras, promueven la agregación plaquetaria y, la formación de coágulos al elevar el pH gástrico^(15,16). Asimismo, en la literatura se han descrito diversas escalas que son utilizadas en el manejo inicial del paciente con HDA; las más usadas en la actualidad son las de Glasgow-Blatchford, Rockall y AIMS65; cuya finalidad es estratificar el riesgo del sangrado (riesgo alto o bajo)^(15,17-19), pues de acuerdo con el tipo de riesgo dependerá su manejo. Estas escalas han demostrado una buena precisión en la predicción del riesgo en pacientes con HDA no variceal; sin embargo, en los que presentan sangrado de tipo variceal, su utilidad no está bien definida^(17,20,21).

La bibliografía relacionada a la identificación precisa del tipo de HDA planteó el uso de marcadores no invasivos y sistemas de puntuación para evaluar los cambios dinámicos de la fibrosis hepática (recuento de plaquetas, la relación AST/ALT, índice APRI, índice de Lok, índice de Forns, índice de King's, índice FIB-4, etc.)^(22,23), los cuales utilizan valores de laboratorio y datos clínicos de la evaluación inicial del paciente, de manera que son prácticos para su utilización. Estudios han correlacionado el uso de estos marcadores no invasivos con la predicción de presencia de vórices en pacientes ambulatorios estables; sin embargo, hay limitada información sobre el uso en pacientes con HDA aguda⁽²⁴⁻²⁸⁾.

En la búsqueda de publicaciones similares se encontró 2 estudios (realizados en Rumania y Tailandia) donde postulan score predictivos de HDA en base a parámetros clínicos/laboratoriales, y se presentan factores predictivos de sangrado variceal similares y detallan una sensibilidad y

especificidad significativa^(29,30); sin embargo, cabe resaltar que estos estudios se hicieron en otras poblaciones (europea y asiática) por lo cual existen diferencias geográficas, étnicas y culturales en cuanto a las causas y/o frecuencias de la HDA, también, el tamaño de la muestra en los estudios no fueron considerablemente grandes y los resultados pueden variar en entornos de hospitales diferentes, de manera que se tendría que validar sus resultados y la precisión de la puntuación de sus scores en otras poblaciones.

El objetivo del presente estudio fue desarrollar una escala para predecir la etiología de Hemorragia Gastrointestinal Superior, previo a la endoscopia, mediante la construcción de un modelo predictivo de HDAV utilizando marcadores no invasivos (exámenes de laboratorio y parámetros clínicos) en pacientes que acuden a la emergencia por HDA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, que comprende la revisión de historias clínicas de los pacientes que ingresaron por el Servicio de Emergencia del centro de atención terciaria Hospital Cayetano Heredia (HCH) de Lima- Perú por sangrado gastrointestinal superior, durante el periodo de 2019 al 2022. En este estudio longitudinal se hizo 2 mediciones, cuando ingresa el paciente a emergencia, y, al final de la endoscopia. Se incluyó a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de HDA, quienes presentaron signos y síntomas gastrointestinales altos compatibles con tal patología, y, quienes contaron con un resultado de endoscopia hasta las 72 horas posteriores a su ingreso al servicio de emergencia del HCH. Se excluyeron a los pacientes cuya causa de HDA fue indeterminada o no concluyente luego de la endoscopia digestiva alta; también, a quienes no se sometieron a tal procedimiento, o los que tenían una fuente de sangrado fuera del tracto digestivo superior. En base a los resultados de endoscopia se evaluaron las exposiciones registradas en la historia clínica (datos clínicos y de laboratorio). Cabe resaltar, que no se evaluó la causa-efecto, sino los signos y síntomas que predicen el tipo de hemorragia digestiva.

Los datos recolectados se vertieron en el programa Microsoft Excel 16 (desarrollado por Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA), confeccionándose una base de datos, cuya fuente primaria la constituye las recolecciones de los datos de las historias clínicas, y finalmente analizada utilizando el programa Stata 17 (desarrollado por StataCorp LLC, College Station, Texas, EUA).

Las variables independientes fueron clasificadas en demográficas: edad, sexo, antecedente de cirrosis, historial de comorbilidades, antecedente de HDA, antecedente farmacológico (uso de AINEs, anticoagulantes, antiplaquetarios y corticoides en los últimos meses); clínicas: tipo de vómito (presencia de hematemesis o vómito rojo, presencia de vómito borraeco y ausencia de vómito), evaluación de heces (presencia o ausencia de melena), presencia de dolor abdominal, taquicardia (FC > 100 latidos/

min), hipotensión (PA < 90/60 mmHg), presencia de palidez, signos de enfermedad hepática crónica (angiomas, eritema palmar, glándula parótida agrandada, ginecomastia, atrofia testicular, hepatomegalia, esplenomegalia, edema, ascitis o encefalopatía hepática), aspirado de sonda nasogástrica (presencia o ausencia de hemorragia), y bioquímicas: hemoglobina, hematocrito, leucocitos, urea, creatinina, plaquetas, alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), aspartato aminotransferasa (AST), tiempo de protrombina (TP), bilirrubina, albúmina; cada parámetro bioquímico expresado en su unidad de medida respectiva, recolectando su valor descrito en la historia clínica.

Las variables independientes del estudio fueron características clínicas, demográficas y bioquímicas de los pacientes y la variable dependiente constituyó la hemorragia digestiva. Se definió la HDA de acuerdo con el informe del diagnóstico endoscópico, categorizándose como HDANV y HDAV. Se describen las características clínicas y demográficas de la población de estudio. Se realizó el análisis bivariado exploratorio con la finalidad de seleccionar las variables relacionadas con la presencia de HDAV. Las variables categóricas fueron comparadas con χ^2 exact, en variables continuas de distribución normal se usó la prueba de T de Student, para comparar variables sin distribución normal se usó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, y, para la comparación más de dos medias se usó la prueba de ANOVA.

Se aplicó una Regresión Logística Múltiple para construir un modelo predictivo de HDAV con las variables mencionadas. Para evaluar la capacidad predictiva del modelo se construyó una curva ROC y se aplicó la prueba de Bondad de Ajuste; cabe precisar que la aplicación de la regresión logística múltiple permite el ajuste de las variables confusoras y de las variables modificadoras de efecto. Con los resultados del modelo predictivo creado, se asignó un puntaje a las variables que mejor predijeron la probabilidad de HDAV, con el cuál se construyó una escala de medición en salud. Los puntajes del score fueron asignados en base a los valores de los Odds Ratio hallados en el modelo final. Posteriormente, se validó la escala predictiva asignando el valor total de los puntajes a cada paciente que participó en el estudio (validación interna), y, se halló el punto de corte que mejor predice el diagnóstico de HDAV en el grupo de estudio. Con estos resultados se halló el área bajo la curva ROC de la escala predictiva y se calcularon la sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo (VPP), valores predictivos negativo (VPN), cociente de probabilidades positivo (CPP) y cociente de probabilidades negativos (CPN) de la escala predictiva.

Respecto al tamaño de muestra del presente estudio, éste no aplica su cálculo debido a que las variables fueron seleccionadas en base a un modelo predictivo hallado con una regresión logística múltiple. El diseño de estudio que constituye una cohorte retrospectiva nos permitió explorar las variables que se relacionaban en forma directa con la hemorragia digestiva alta variceal. El cálculo del tamaño

de la muestra aplicaría para el proceso de validación externa de la escala propuesta aplicándose a pacientes en el escenario de la emergencia.

El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética e Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, con fecha 23 de noviembre del 2019.

RESULTADOS

Se incluyeron 197 pacientes, de los cuales, 128 (65%) fueron varones, y 69 (35%) mujeres; 38 (19%) pacientes refirieron el antecedente de cirrosis, 67 (35%), el antecedente de HDA; 74 (38%) presentaron hematemesis (vómito rojo), mientras que 50 (25%), vómito borraque; 142 (72%) pacientes presentaron melena; 89 (45%) presentó hipotensión, y, en 40 (27%) pacientes se hallaron signos de enfermedad hepática crónica. En relación con las variables laboratoriales, el valor promedio de la hemoglobina fue de $8,16 \pm 2,73$ gr/dl, creatinina; $1,6 \pm 2,42$ mg/dl, plaquetas; $224 682,14 \pm 97 050,72$ #células/ μ L, TGO; $59,01 \pm 77,49$ U/ml, INR; $1,35 \pm 0,439$, bilirrubina total; $1,65 \pm 3,146$ mg/dl. Los resultados de la endoscopia alta mostraron que 127 (64%) pacientes tuvieron HDANV y 70 (36%) HDAV. Las causas de HDANV fueron úlcera gástrica (n=49) (39%), úlcera duodenal (n=22) (17%), gastropatía erosiva (n=5) (4%), cáncer gástrico (n=13) (10%), desgarro de Mallory-Weiss (n=6) (5%), esofagitis (n=10) (8%) y misceláneas (n=22) (17%). Las causas de HDAV fueron várices esofágicas (n= 67) (96%), y, várices gástricas (n=3) (4%).

Características demográficas y antecedentes de enfermedad

Dentro de las características demográficas sólo el antecedente farmacológico (p=0,001), el antecedente de cirrosis (p=0,000) y el antecedente de HDA (p=0,000) estuvieron asociado a la presencia de HDAV. La edad (p=0,644), el sexo (p=0,171) y la historia de comorbilidades (p=0,784) no se asociaron a la presencia de HDAV. (Tabla 1)

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con HDA Variceal y no Variceal*.

Variables n	Hemorragia Variceal		Hemorragia No variceal		p	
	%	n	%	n		
Sexo	Masculino	44	34,38	84	65,63	0,644
	Femenino	26	37,68	43	62,32	
Edad	≤ 60	26	30,23	60	69,77	0,171
	>60	44	39,64	67	60,36	
Antecedente farmacológico	No	60	43,17	79	56,83	0,001
	Si	10	17,24	48	82,76	
Antecedente cirrosis	No	38	23,90	121	76,10	0,000
	Si	32	84,21	6	15,79	
Historia de comorbilidades	No	39	36,79	67	63,21	0,784
	Si	30	34,88	56	65,12	
Antecedente de HDA	No	27	21,95	96	78,05	0,000
	Si	40	59,70	27	40,30	

*Análisis bivariado

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con HDA Variceal y no Variceal*.

Variables	n	Hemorragia Variceal		Hemorragia No variceal		p
		%	n	%	n	
Vómito	Ausente	22	31,43	51	40,16	0,001
	Hematemesis	38	54,29	36	28,35	
	Borráceo	10	14,29	40	31,50	
Heces	Melena	49	70,00	93	73,23	0,629
	Ausencia de melena	21	30,00	34	26,77	
Dolor abdominal	No	33	50,00	58	45,67	0,568
	Si	33	50,00	69	54,33	
Taquicardia	No	29	41,43	65	51,59	0,173
	Si	41	58,57	61	48,41	
Hipotensión	No	34	48,57	73	57,94	0,207
	Si	36	51,43	53	42,06	
Palidez	No	9	12,86	19	14,96	0,686
	Si	61	87,14	108	85,04	
Signos de enfermedad hepática crónica	No	22	39,29	85	93,41	0,000
	Si	34	60,71	6	6,59	
Aspirado SNG	Evidencia de hemorragia	5	7,14	14	11,02	0,377
	Ausencia de hemorragia	65	92,86	113	88,98	

*Análisis Bivariado

Características clínicas

En el análisis bivariado las variables clínicas que estuvieron asociados a la presencia de HDAV, fueron: hematemesis (vómito rojo) (p=0,001) y los signos de enfermedad hepática crónica (p=0,000). El color de las heces (melena) (p=0,629), el dolor abdominal (p=0,568), la taquicardia (p=0,173), la presencia de hipotensión (p=0,207), la palidez (p=0,686) y las características del aspirado por la sonda nasogástrica, no estuvieron asociados a la presencia del HDAV. (Tabla 2)

Hallazgos de laboratorio

Dentro de las variables de laboratorio evaluadas, se halló que los niveles bajos de plaquetas (p=0,000),

niveles elevados de TGO y TGP (p=0,000; p=0,001), fosfatasa alcalina elevada (p=0,000), gamma-glutamil transpeptidasa elevado (p=0,000), un INR prolongado (p=0,000), niveles elevados de bilirrubina total (p=0,000) y los valores elevados de la creatinina (p=0,009) estaban asociados a la presencia de HDAV. Los niveles de la hemoglobina (p=0,559), hematocrito (p=0,578), nivel de leucocitos (p=0,325), urea (p=0,398) y albumina (p=0,057) no estuvieron asociados a la presencia de HDAV (Tabla 3).

Análisis multivariado

En el análisis multivariado, solo la hematemesis (vómito rojo) [OR: 4,192 IC 95% (1,586 – 11,086); p = 0,007], el menor número de plaquetas [OR: 3,786 IC 95% (1,324 – 10,826); p = 0,001], el antecedente de HDA [OR: 2,634 IC 95% (1,017 – 6,820); p = 0,034] y la presencia de signos de Enfermedad Hepática Crónica [OR: 11,244 IC 95% (3,607 – 35,047); p = 0,000] fueron las variables que predicen en forma independiente la probabilidad de HDAV (Tabla 4).

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio de los pacientes con HDA Variceal y no Variceal.

Parámetros de laboratorio*	Causas de HDA		p
	Variceal(n=70)	No Variceal (n=127)	
Hemoglobina (g/dl)	7,6 (RIQ: 5,7 - 10,6)	8,3 (RIQ: 6,2 - 9,9)	0,559
Hematocrito (%)	26 (20 - 30)	23 (18 - 32)	0,578
Leucocitos (#GB/ μ L)	8345 (6640 - 11620)	9665 (6590 - 12660)	0,325
Urea (mg/dl)	57 (40 - 74)	65 (39 - 89)	0,398
Creatinina (mg/dl)	0,7(0,6 - 1,1)	0,83 (0,7 - 1,4)	0,009
Plaquetas (#cell/ μ L)	165000 (152000 - 195000)	233500 (185000 - 301000)	0,000
TGO/AST (U/L)	50 (37 - 87,5)	28 (21 - 46)	0,000
TGP/ALT (U/L)	38 (26,5 - 66)	27,5 (18 - 42)	0,001
Fosfatasa Alcalina (U/L)	141,5 (96 - 210)	88 (68 - 124)	0,000
GGT (U/L)	96 (71 - 149)	29,5 (20 - 59,5)	0,000
Tiempo de Protrombina (INR)	1,46 (1,27 - 1,84)	1,135 (1,05 - 1,27)	0,000
Bilirrubina total (mg/dl)	1,5 (0,7 - 2,8)	0,6 (0,3 - 1)	0,000
Albumina (g/dl)**	2,79 \pm 0,56	3,01 \pm 0,76	0,057

* Medianas + Rango Intercuartil (RIQ)

** Media +/- DE

Con los resultados del modelo de regresión logística múltiple, utilizando los coeficientes logit, se construyó la siguiente formula predictiva: $Y = -2,6192 +$

Tabla 4. Factores predictivos independientes de HDA variceal *

Variables	Odds ratio	Error Estándar	Z	P> Z	95% IC
Hematemesis	4,192	2,079	2,89	0,004	1,586 - 11,082
Plaquetas	3,786	2,029	2,48	0,013	1,324 - 10,826
Antecedente de HDA	2,634	1,278	2,00	0,046	1,017 - 6,820
Signos de enfermedad Hepática crónica	11,244	6,522	4,17	0,000	3,067 - 35,047

*Regresión logística múltiple

Prueba de Bondad de ajuste: p = 0,43

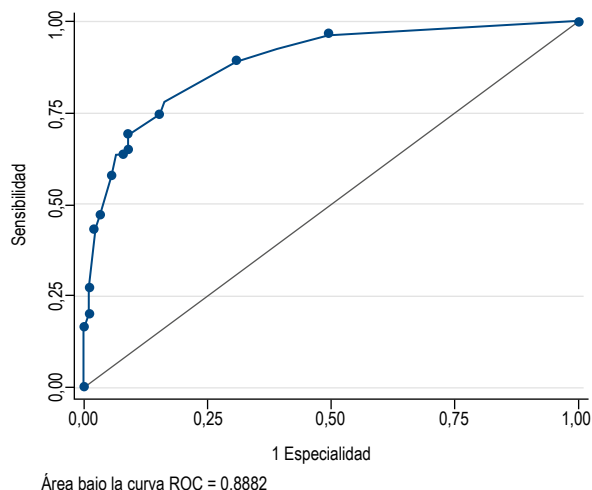


Figura 1. Área bajo la curva ROC del modelo predictivo.

1,4333(hematemesis) + 1,3315(plaquetas) + 0,9688(HDA) + 2,4198 (signos enfermedad hepática crónica).

Este modelo mostró una prueba de bondad de ajuste de 0,43 (capacidad predictiva de un 43%). La capacidad predictiva del modelo tiene un área bajo la curva (ROC) de 0,88 (Figura 1).

Con los resultados del modelo predictivo creado en el análisis multivariado se construyó una escala donde a cada variable se le asignó un score en base su OR ajustado a su número entero más cercano. (Tabla 5). Luego de ello, se realizó la validación de la escala predictiva a partir de los datos de los pacientes del estudio, y, se halló que los pacientes con HDANV tenían una mediana de score de 3 con un RIQ [0 – 4], y los pacientes con HDAV tenían una mediana del score de 11 con un RIQ [4 – 18]. Asimismo, se halló el mejor punto de corte de los valores de la escala; correspondiendo a un score > 7 y ≤ 7, que se determinó de acuerdo con el mejor valor de sensibilidad y especificidad.

Las propiedades diagnósticas de la escala predictiva fueron sensibilidad de 58,6% [IC 95%; 46,9%–69,4%], especificidad de 90,6% [IC 95%: 84,2%–94,5%], valor predictivo positivo (VPP) de 77,4% [IC 95%; 64,5%–86,5%], valor predictivo negativo (VPN) de 79,9% [IC 95%; 72,6%–85,6%], Cociente de probabilidades positivos (CPP+) de

Tabla 5. Escala predictiva de hemorragia digestiva alta variceal.

Características Clínicas	Score
Recuento de plaquetas ≤ 170, 000	4
Hemorragia digestiva alta previa	3
Hematemesis	4
Signos de enfermedad hepática crónica	11

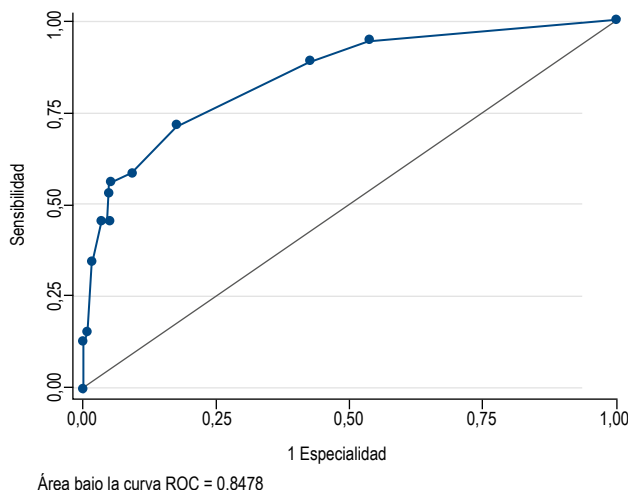


Figura 2. Área bajo la curva ROC de la escala predictiva.

6,20 [IC 95%; 3,49– 11,00%] y Cociente de probabilidades negativos (CPN-) de 0,46 [IC 95%; 0,34–0,61] (Tabla 6). El área bajo la curva ROC para la escala es de 0,84 [IC 95%; 0,78–0,89]. (Figura 2).

DISCUSIÓN

Este el primer estudio que se ha realizado para determinar la etiología de la HDA, mediante el uso de variables clínicas y laboratoriales en un hospital de referencia de Lima. Dentro del periodo en el cual se incluyeron las historias clínicas para el desarrollo del presente estudio, de enero 2019 a marzo de 2022, se halló que 70 (35,5%) pacientes con HDA fueron de causa variceal, y 127 (64,5%) fueron de etiología no variceal. Estudios realizados en otros países revelan que la etiología variceal oscila entre el 18 a 30%, mientras que, la causa no variceal se encuentra entre el 70 a 82% (29,30). A nivel nacional, un estudio realizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue reportó que, de los casos de HDA, el 24,3% fue de causa variceal, y el 75,7% fue de causa no variceal (31). Los resultados que hallamos en nuestro estudio revelan una mayor frecuencia de HDAV en comparación con la literatura internacional, lo que se podría deber a las características de nuestra población de estudio ya que

Tabla 6. Capacidad discriminativa diagnóstica de la escala predictiva.

Propiedades de la Escala Predictiva	Valor	IC 95%
Sensibilidad	58,6%	46,9% - 69,4%
Especificidad	90,6%	84,2% - 94,5%
Valor predictivo positivo	77,4%	64,5% - 86,5%
Valor predictivo negativo	79,9%	72,6% - 85,6%
Cociente de probabilidades positivo	6,20	3,49 - 11,00
Cociente de probabilidades negativo	0,46	0,34 - 0,61

el Hospital es un centro de referencia para pacientes de mayor complejidad de una gran población del Cono Norte de la ciudad de Lima.

Un estudio que incluyó 517 pacientes con HDA, concluyó que los factores asociados a la HDAV incluyen el diagnóstico de cirrosis hepática, el antecedente de hemorragia variceal, presencia de ascitis, trombocitopenia, niveles elevados de INR y bilirrubina total, mientras que, para la HDANV, los factores predictivos fueron el uso de AINES, y, anticoagulantes. Con estos datos, el modelo propuesto por Matei *et al.* predice el sangrado digestivo variceal y no variceal con un área bajo curva ROC de 0,968⁽³⁰⁾.

Otro estudio prospectivo realizado por Pongprasobchai *et al.* encontró que los factores asociados a HDAV fueron diagnóstico previo de cirrosis, signos de enfermedad hepática crónica, hematemesis, variables que fueron incluidas en el modelo propuesto para la predicción del sangrado variceal⁽²⁹⁾.

En nuestro estudio, el análisis multivariado determinó que los factores que se encontraron asociados a la HDAV fueron Hematemesis (vómito rojo) [OR: 4,192, IC 95% (1,586–11,082); $p=0,007$], el recuento de plaquetas < 170000 [OR: 3,786 IC 95% (1,324–10,826); $p=0,001$], el antecedente de HDA [OR: 2,634 IC 95% (1,017–6,82); $p = 0,034$] y la presencia de signos de Enfermedad Hepática Crónica [OR: 11,244 IC 95% (3,607– 35,047); $p=0,000$], estos hallazgos son concordantes con lo descrito en los estudios previos de Matei *et al.* y Pongprasobchai *et al.* Como se puede apreciar la diferencia que se establece entre los modelos propuestos por Matei *et al.*, Pongprasobchai *et al.*, y, el nuestro es la cantidad de factores identificados en cada modelo. Por una parte, los dos primeros usaron seis y tres respectivamente, mientras que el nuestro propone cuatro, lo que podría modificar la capacidad predictiva de cada modelo propuesto^(29,30).

En nuestro estudio se encontró que el factor predictor más fuerte para la predicción de HDAV fue el hallazgo de signos de enfermedad hepática con un OR de 11, ello se respalda en la bibliografía, en las que este factor posee valores de OR entre 22⁽²⁹⁾ y 10⁽³⁰⁾. Desde el punto de vista demográfico, Matei *et al.* describieron que la edad media de los pacientes con HDA se encontraban entre $61,9 \pm 15,1$, dato muy similar al valor de edad media hallado en nuestro estudio $62,036 \pm 17,225$. Además, dicho estudio reportó una mayor frecuencia de pacientes varones con un 67% para ambos tipos de HDA, dato igualmente similar a nuestros resultados en un 65%. Pero ambas variables, edad y sexo no resultaron ser estadísticamente significativas para determinar la etiología de la HDA y fueron variables que no se incluyeron en las escalas predictivas⁽³⁰⁾. Respecto a la HDANV, Matei *et al.* reportaron que los factores asociados eran el consumo de AINES y anticoagulantes, lo cual concuerda con los resultados de nuestro estudio, en el cual se determina que los factores asociados a este tipo

de sangrado son el antecedente farmacológico de uso de AINES, anticoagulantes y corticoides⁽³⁰⁾.

En referencia a la escala predictiva propuesta por nuestro estudio, el proceso de validación interna mostró un score con un punto de corte > 7 y ≤ 7 ; punto de corte que permitió hallar una sensibilidad, especificidad, VPP Y VPN que fueron de 58,6%, 90,6%, 77,4%, 79,9% respectivamente; valores diferentes a la escala propuesta por Pongprasobchai *et al.*, cuyos valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN fueron 85%, 81%, 79%, 97%, con un punto de corte en 3,1; estas características de esta escala podrían ser diferentes al nuestro ya que su validación se llevó a cabo en otro grupo de pacientes y con mayor número de variables⁽²⁹⁾, por lo que una puntuación $< 3,1$ permite descartar el sangrado de tipo variceal con confianza. El rendimiento de la escala propuesta por Matei *et al.*, reporta también valores diferentes a nuestros resultados con una sensibilidad, especificidad, VPP Y VPN fueron 88,9%, 87,8%, 72,7%, 95,3% respectivamente⁽³⁰⁾. Se puede apreciar en forma general que existen diferencias importantes entre cada una de las escalas predictivas mencionadas y diferencias importantes con nuestra escala propuesta. Las diferencias más resaltantes existen sobre todo en los valores de la sensibilidad y en los VPN, ello se puede deber al número de pacientes incluidos en cada estudio, la cantidad de variables usadas en cada escala predictiva, y, la validación externa que realizaron ambos estudios en un diferente grupo de pacientes donde se construyó la escala predictiva. Hay que resaltar que en el proceso de construcción de nuestra escala solo se llevó a cabo un proceso de validación interna de la herramienta, estando pendiente un proceso de validación externa. En contraste, nuestro estudio contempla el cálculo de los cocientes de probabilidad positivo (CPP) y negativo (CPN) cuyos valores fueron 6,2 y 0,46 respectivamente. En base a la interpretación clínica de los cocientes de probabilidad, el CPP de 6,2 nos muestra que la escala es un instrumento bueno; ya que tiene la capacidad de producir importantes cambios en la probabilidad pre-test y post-test; Por lo tanto, un punto de corte $>$ de 7 tendrá utilidad en la práctica clínica, discriminando al paciente entre la probabilidad de HDANV o HDAV. Sin embargo, el CPN de 0,46 no produciría grandes cambios en la reducción de las probabilidades diagnósticas entre el pre-test y post-test.

Dentro de las limitaciones identificadas en el presente estudio; fueron la inclusión de un reducido número de pacientes, además, durante la recolección de datos, se revisaron historias clínicas en forma retrospectiva de manera que las mediciones de las variables pueden estar sesgadas (sesgo de medición), siendo limitaciones inherentes al modelo del estudio, por ello la confiabilidad, calidad de información, y medición de valores de estas, no son las ideales, además, de carecer de criterios de uniformidad, por lo que disminuye la precisión de los resultados. Asimismo, se debe considerar el sesgo de selección ya que en el estudio ingresaron solo pacientes con diagnóstico clínico evidente de sangrado digestivo.

En conclusión, la escala predictiva formulada a partir de los cuatro factores predictores mencionados en este estudio, al obtener un punto de corte mayor de siete, nos permitiría predecir el diagnóstico de HDAV, y, podría ser usada en las emergencias para iniciar su manejo médico convencional previo a la endoscopia, pero previamente se recomienda realizar una validación externa de la escala propuesta en otro grupo de pacientes en los escenarios de emergencia en pacientes con HDA, para evaluar la consistencia de estos resultados.

Declaración de conflictos de interés: En el presente estudio no existen conflictos de interés por parte de los autores.

Financiamiento: Los autores no recibieron ningún tipo de financiamiento para la realización del presente estudio.

Contribuciones de autoría: Luis Pérez-Condori, Arnold Alvarado-Malca: Diseño del estudio, recolección de datos, análisis estadístico y redacción del documento. Cesar Loza-Munarriza: Diseño de estudio, análisis estadístico. Jorge Espinoza-Ríos: Diseño de estudio, redacción del documento. Todos los autores realizaron aprobación definitiva de la versión que se presenta a publicación

Consideraciones éticas: El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética e Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; en el registro y la recolección de los datos de las historias clínicas se mantuvo la confidencialidad de los participantes y la no divulgación de información personal.

REFERENCIAS

1. Cremers I, Ribeiro S. Management of variceal and non-variceal upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014;7(5):206-16.
2. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014; 43(4): 643-63.
3. Velasquez H, Espejo H, Ruiz E, Contardo C, Ichiyanagui C, Román R, et al. Reporte de 4772 hemorragias digestivas en una unidad de sangrantes. *Rev Gastroenterol Peru*. 2001;21 Supl 1:S12.
4. Espinoza Ríos J, Huerta Mercado Tenorio J, Lindo Ricce M, García Encinas C, Ríos Matteucci S, Vila Gutierrez S, et al. Validación del score de Rockall en pacientes con hemorragia digestiva alta en un hospital de Lima - Perú. *Rev Gastroenterol Peru*. 2009;29(2):111-7.
5. García-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(3):922-38.
6. Tayyem O, Bilal M, Samuel R, Merwat SK. Evaluation and management of variceal bleeding. *Dis Mon*. 2018;64(7):312-20. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.02.001
7. Nelms DW, Pelaez CA. The Acute Upper Gastrointestinal Bleed. *Surg Clin North Am*. 2018;98(5):1047-1057.
8. Basto Valencia M, Vargas Cárdenas G, Angeles Chaparro P. Factores de riesgo que incrementan la Morbimortalidad en Pacientes con Hemorragia Digestiva Alta en el Hospital Nacional "Arzobispo Loayza" 1980-2003. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005;25(3):259-267.
9. Salvatierra Laytén G, de la Cruz Romero L, Paulino Merino M, Vidal V, Rivera Dávila C, Cano Chuquillin A, et al. Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso de los antiinflamatorios no esteroideos en Lima Metropolitana. *Rev Gastroenterol Peru*. 2006;26(1):13-20.
10. Ichiyanagui Rodríguez, Carlos Enrique. Epidemiología de la Hemorragia Digestiva. *Acta Médica Peruana*. 2006;23(3):152-55.
11. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2019;364:I536. doi: 10.1136/bmj. I536
12. Haq I, Tripathi D. Recent advances in the management of variceal bleeding. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017 May;5(2):113-126. doi: 10.1093/gastro/gox007
13. García-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *AASLD Practice Guidelines, Hepatology*. 2007;46(3):922-38.
14. Yen-I Chen, Peter Ghali. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices in Cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2012;2012:750150. doi:10.1155/2012/750150
15. García-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362(9):823-32.
16. Siau K, Chapman W, Sharma N, Tripathi D, Iqbal T, Bhala N. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: an update for the general physician. *J R Coll Physicians Edinb*. 2017;47:218-30. doi: 10.4997/JRCPE.2017.303.
17. Hernández-Gea V, Berbel C, Baiges A, García-Pagán JC. Acute variceal bleeding: risk stratification and management (including TIPS). *Hepatology*. 2018;12(Suppl 1):81-90.
18. Samuel R, Bilal M, Tayyem O, Guturu P. Evaluation and management of Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dis Mon*. 2018 Jul;64(7):333-43.
19. Vásquez-Quiroga J, Taype-Rondan A, Zafra-Tanaka J, Arcana-López E, Cervera-Caballero L, Contreras-Turin J, et al. Guía de práctica clínica para la evaluación y el manejo de la hemorragia digestiva alta en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Rev Gastroenterol Peru*. 2018;38(1):89-102.
20. Lanás A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, Campbell HE, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Apr 19;4:18020. doi: 10.1038/nrdp.2018.20
21. García-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-35.
22. Gralnek IM, Dumonceau J-M, Kuipers EJ, Lanás A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1-a46.
23. Espinoza-Ríos J, Aguilar Sanchez V, Bravo Paredes EA, Pinto Valdivia J, Huerta-Mercado Tenorio J. Comparación de los scores Glasgow-Biatchford, Rockall y AIMS65 en pacientes con hemorragia digestiva alta en un hospital de Lima, Peru. *Rev Gastroenterol Peru*. 2016;36(2):143-52.
24. Rout G, Sharma S, Gunjan D, Kedia S, Nayak B, Shalimar. Comparison of various prognostic scores in variceal and non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A prospective cohort study. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38(2):158-66. doi: 10.1007/s12664-018-0928-8
25. Rockey DC, Elliott A, Lyles T Prediction of esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Journal of Investigative Medicine*. 2016;64:745-51.
26. Alharbi A, Almadi M, Barkun A, Martel M. Predictors of a variceal source among patients presenting with upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol*. 2012;26:187-92.
27. Kraja B, Mone I, Akshija I, Koçollari A, Prifti S, Burazeri G. Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients. *World J Gastroenterol*. 2017;23(26):4806-814.

28. Khadka D, Prajapati S, Sudhamshu KC, Shrestha JK, Karki N, Jaishi B, et al. Significance of Non-Invasive Markers as Predictor of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis. *J Nepal Med Assoc.* 2017;56(208):412-6.
29. Pongprasobchai S, Nimitvilai S, Chasawat J, Manatsathit S. Upper gastrointestinal bleeding etiology score for predicting variceal and non-variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2009;15(9):1099-104.
30. Matei D, Groza I, Furnea B, Puie L, Levi C, Chiru A, et al. Predictors of Variceal or Nonvariceal Source of Upper Gastrointestinal Bleeding. An Etiology Predictive Score Established and Validated in a Tertiary Referral Center. *J Gastrointestinal Liver Dis.* 2013;22(4):379-84.
31. Bazán-Ruiz PR. Incidencia de Hemorragia digestiva alta y factores de riesgo más frecuentes asociados a este, en el

servicio de medicina interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante los meses de enero a setiembre-2018. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2018.

Correspondencia:

Arnold Esthif Alvarado Malca/ Luis Pérez Condori
Dirección: Calle 40, Mza. R4, Lote 62, Urbanización Puerta de Pro,
Los Olivos, Lima, Perú.
Teléfono: 944148860/967947377.
Correo: arnold.alvarado.m@upch.pe, luis.perez.c@upch.pe

Clinical characteristics of early-onset gastric cancer. A study in a Colombian population

Características clínicas del cáncer gástrico de inicio temprano. Estudio en una población colombiana

Marta Juliana Mantilla^{1,2} , Juan José Chaves³ , Miguel Ochoa-Vera⁴ ,
Ferney Africano^{2,5} , Rafael Parra-Medina^{6,7} , German Tovar-Fierro^{2,5} 

¹ Department of Rheumatology, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia.

² Department of Internal Medicine, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Bucaramanga, Colombia.

³ Department of Medicine, Norwalk Hospital, Yale School of Medicine, Norwalk, CT, United States.

⁴ Clinical Research Group, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Bucaramanga, Colombia.

⁵ Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Clínica Foscal and Foscal Internacional, Floridablanca, Colombia.

⁶ Department of Pathology, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

⁷ Research Institute, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José, Bogotá, Colombia.

Recibido: 08/04/2023 - Aprobado: 27/07/2023

ABSTRACT

Gastric cancer is a multifactorial disease with important genetic and environmental factors. It is the fifth most common cancer in incidence, and the fourth cause of death secondary to cancer. The incidence of early-onset gastric cancer is increasing worldwide, but clinical information on these patients has not been well established. We analyzed the association between age and clinical, endoscopic, and histopathological characteristics of gastric cancer at the time of diagnosis in a Latin American population. A retrospective and descriptive cross-sectional study was carried out using the database of the Gastroenterology Service of the Clínica Foscal and Clínica Foscal Internacional in Bucaramanga, Colombia. Between January 2016 and December 2019, 259 *de novo* gastric cancer cases were diagnosed, of which 36 patients (13.9%) were 40 years old or younger. In patients with early-onset gastric, the prevalence of gastric cancer diagnosis was lower in men. A family history of gastric cancer or any other neoplasm was not associated with a higher prevalence of gastric neoplasms. In young patients, vomiting and ascites were more common, the preferred anatomical location was the body of the stomach, and the Borrmann IV classification and the diffuse-type histology were more likely. Our study showed an approximation of the characteristics of early-onset gastric cancer in a Latin American population, where we observed that early-onset gastric cancer has different demographic, anatomical, and histological features than late-onset gastric cancer.

Keywords: Stomach Neoplasms; Pathology, Clinical; Demography; Endoscopy; Latin America (source: MeSH NLM).

RESUMEN

El cáncer gástrico es una enfermedad multifactorial con importantes factores genéticos y ambientales. Es el quinto cáncer más común en incidencia y la cuarta causa de muerte secundaria al cáncer. La incidencia del cáncer gástrico de inicio temprano está aumentando en todo el mundo, pero la información clínica sobre estos pacientes no está bien establecida. Analizamos la asociación entre la edad y las características clínicas, endoscópicas e histopatológicas del cáncer gástrico al momento del diagnóstico en una población latinoamericana. Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de corte transversal utilizando la base de datos del Servicio de Gastroenterología de la Clínica Foscal y Clínica Foscal Internacional en Bucaramanga, Colombia. Entre enero de 2016 y diciembre de 2019 se diagnosticaron 259 casos de cáncer gástrico *de novo*, de los cuales 36 pacientes (13,9%) tenían 40 años o menos. En pacientes con enfermedad gástrica de inicio temprano, la prevalencia del diagnóstico de cáncer gástrico fue menor en los hombres. El antecedente familiar de cáncer gástrico o cualquier otra neoplasia no se asoció con una mayor prevalencia de neoplasias gástricas. En pacientes jóvenes fueron más frecuentes los vómitos y la ascitis, la localización anatómica preferida fue el cuerpo del estómago, siendo más probable la clasificación de Borrmann IV y la histología de tipo difuso. Nuestro estudio mostró una aproximación a las características del cáncer gástrico de inicio temprano en una población latinoamericana, donde observamos que el cáncer gástrico de inicio temprano tiene diferentes características demográficas, anatómicas e histológicas que el cáncer gástrico de inicio tardío.

Palabras clave: Neoplasias Gástricas; Patología Clínica; Demografía; Endoscopia; América Latina (fuente: DeCS-Bireme).

Citar como: Mantilla MJ, Chaves JJ, Ochoa-Vera M, Africano F, Parra-Medina R, Tovar-Fierro G. Clinical characteristics of early-onset gastric cancer. A study in a Colombian population. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):236-41. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1485

INTRODUCTION

Gastric cancer (GC) is a multifactorial disease with important genetic and environmental factors⁽¹⁾. Around the world, it is the fifth most common cancer in incidence and the fourth cause of death secondary to cancer, being its presentation more common in men⁽²⁾. It is more common in regions of Eastern Europe, East Asia, and Latin America, mainly due to the diet characteristics of these populations and a high rate of *Helicobacter pylori* infection⁽³⁾. According to data from the Global Cancer Statistics (GLOBOCAN), in 2020, Colombia had 8,214 new cases of GC (7.3% of total cases) with a 5-year prevalence of 22.82 cases per 100,000 inhabitants; being in Colombia, the leading cause of mortality secondary to cancer (6,451 cases, 11.7% of the total deaths)⁽²⁾. Recently, a clinical practice guideline for primary and secondary prevention and early diagnosis of gastric cancer was published in Colombia. However, there are no recommendations on screening for this neoplasm in the general population in asymptomatic patients. In addition, in the cases of patients with first-degree relatives with gastric cancer, they mention that there is no evidence either for or against doing an active search through upper digestive endoscopy, so cases must be individualized⁽⁴⁾.

Most GC are adenocarcinomas, which can be divided into two groups depending on whether the tumor is in the cardia region⁽⁵⁾. These entities differ in risk factors, carcinogenesis, and epidemiological patterns⁽⁶⁾. During the last decades, the histological classification of Lauren, with the classification of intestinal, diffuse, and mixed type GC, has been the most straightforward and most robust classification for the clinical, endoscopic, and therapeutic approach of patients with GC⁽⁷⁾.

The presentation of GC cancer in those younger than 30 years is uncommon. However, the incidence increases rapidly and steadily after this decade to reach the highest rates in the older age groups⁽⁸⁾. The definition of early-onset gastric cancer (EOGC) is controversial, and there is no consensus on the cut-off age. Our study had a cut-off of 40 years because this was used by Gomez *et al.*⁽⁹⁾, who studied a population like ours, in addition to other reports worldwide^(10,11).

The incidence and clinicopathological characteristics of EOGC are not relatively well defined. According to the *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) database, a continuous increase in the rate of EOGC has been observed since 1995, now being over 30% of GC cases in the United States⁽¹²⁾. The incidence varies depending on the population studied and is between 2% to 15%⁽¹³⁾. According to some studies, it has been seen that EOGC is associated with a more remarkable presentation in women and with the presence of diffuse histology; In addition, it is unclear if it has a more aggressive behavior than the usual GC presentation⁽¹⁴⁾.

For this reason, the objective of this study was to evaluate the association between age and clinical, endoscopic,

and histopathological characteristics of GC at the time of diagnosis in a Latin American population.

MATERIALS AND METHODS

Patients

A retrospective and descriptive cross-sectional study was carried out using the database of the Gastroenterology Service of the Clínica Foscil and Clínica Foscil Internacional in Bucaramanga, Colombia. A total of 4,041 esophagogastroduodenoscopies (EGD) were performed in the medical centers between January 2016 and December 2019 under any medical indication.

The inclusion criterion for the study was patients over 18 years of age with no previous history of GC in whom EGD had been performed as indicated by the Emergency Department or Hospitalization Medical Team. The exclusion criteria were records of EGD performed on an outpatient basis or indicated in an outpatient clinic, a history of human immunodeficiency virus (HIV) infection, a history of solid or hematological organ transplantation, and treatment with immunosuppressive drugs.

The information was collected in a format specifically designed for this study. Among the variables that are taken into account are sociodemographic information, the presumptive diagnosis considered as an indication for the endoscopic procedure (of the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10)), the clinical characteristics (symptoms reported by patients during EGD), the macroscopic morphological findings represented by the anatomical location of the lesion and the endoscopic pattern observed (Paris classification for early neoplastic lesions, and Borrmann designation for advanced lesions)^(15,16), and the microscopic morphology according to Lauren's classification⁽¹⁷⁾. A database was created with the variables to be studied.

Statistical analysis

Bivariate comparison of the frequency of the clinical, endoscopic, and histopathological characteristics of GC was performed according to the age at diagnosis before or after 40 years, in the form of graphs and tables, using frequency measures for the qualitative variables and measures of central tendency or quartiles for the quantitative variables. For all comparisons, an α significance level of 0.05 was applied. The χ^2 test or Fischer's exact test was obtained for comparisons between groups. For all analyses, the statistical package Stata 14 (created by StataCorp LLC, College Station, Texas, USA) was used.

RESULTS

In total, 259 cases of *de novo* GC were included in the study. The median age was 62 years at diagnosis, with an interquartile range (IQR) between 49 and 73 years. 36

patients (13.9%) were 40 years old or younger, compared with 223 patients older than 40 years. GC was found more frequently in men (n=149, 57.53%) than in women (n=110, 42.47%). However, it was evidenced with a statistical difference that in patients under 40 years of age (36 cases), the prevalence of GC diagnosis was lower in men ([PR, 95% CI] = 0.53 [0.29-0.97]). Family history of GC or any other neoplasm was not associated with our population's higher prevalence of GC.

Among the most common symptoms reported were dyspepsia (n=157, 60.6%), weight loss (n=113, 43.62%), and abdominal pain (n=108, 41.69%). Other symptoms were gastrointestinal bleeding, anemia syndrome, vomiting, dysphagia, ascites, and abdominal mass (Table 1). When performing the statistical analysis of symptoms in the population under 40 years of age, it was shown that the presence of vomiting ([PR, 95% CI] = 2.24 [1.18- 4.26]) and ascites are associated with a higher risk of having GC ([PR, 95% CI] = 3.67 [1.91- 7.04]).

During the endoscopic procedure, it was evident that the neoplasms were located in most of the patients in the body (n=167, 64.47%) and antrum (n=132, 50.96%). When comparing by age group, it was statistically significant that patients under 40 years of age will have a location more commonly in the gastric body ([PR, 95% CI]=2.28 [1.04-5.01]). In the endoscopic classification of the lesion, most of the lesions were advanced (n=253, 97.68%), with the Borrmann III classification being more prevalent

(n=124/253, 49.01%). It was evident that in patients under 40 years of age with GC, it was less likely to be of Borrmann II classification ([PR, 95% CI] = 0.23 [0.06-0.94]); but on the contrary, patients younger than 40 years were more likely to have a Borrmann IV endoscopic lesion ([PR, 95% CI]=1.89 [1.03-3.46]). Histological analysis showed that most patients presented intestinal-type characteristics (n=139, 53.66%); however, when comparing patients with early-onset GC, it was found that this population was more likely to have diffuse-type histology ([PR, 95% CI]=7.16 [2.85-17.99]) or mixed ([PR, 95% CI]=7.32 [2.33-22.94]) than in patients older than 40 years (Table 2).

DISCUSSION

GC is frequently diagnosed in the middle age and elderly, with a peak incidence between 50 and 70 years⁽¹⁸⁾. Our study found that 13.9% of GC cases were developed in a population aged 40 years or younger. Gomez *et al.*⁽⁹⁾ set a study in a population like ours and reported a percentage of 8.8% of EOGC. It has been suggested that EOGC has different clinical characteristics and tumor behavior than GC in older adults.

In our study, it is evident that the percentage of cases of EOGC is higher in the female population (58.3%), which is consistent with previous studies, such as that of Hsieh *et al.*⁽¹⁹⁾, where they analyzed a sample of 1815 cases of GC with 115 cases of EOGC, reporting that 60% (n=69) of

Table 1. Clinical characteristics of gastric cancer patients.

Variables	≤ 40 years (n=36)	> 40 years (n=223)	Prevalence Ratio (PR, 95% CI)	p
Clinical characteristics				
Sex				
Woman (n=110)	21 (58.33)	89 (39.31)	*	*
Men (n=149)	15 (41.67)	134 (60.09)	0.53 (0.29-0.97)	0.03
Family history				
Gastric cancer (n=18)	4 (11.11)	14 (6.28)	1.67 (0.66-4.21)	0.23
Another type of cancer (n=31)	1 (2.78)	30 (13.45)	0.21 (0.03-1.48)	0.07
Symptoms				
Dyspepsia (n=157)	21 (58.33)	136 (60.99)	0.90 (0.48-1.65)	0.44
Weight loss (n=113)	16 (44.44)	97 (43.50)	1.03 (0.56-1.90)	0.52
Abdominal pain (n=108)	20 (55.56)	88 (39.46)	1.75 (0.95-3.21)	0.052
Digestive bleeding (n=50)	4 (11.11)	46 (20.63)	0.52 (0.19-1.41)	0.13
Anemic syndrome (n=47)	7 (19.44)	40 (17.94)	1.09 (0.51-2.33)	0.49
Vomiting (n=38)	10 (27.78)	28 (12.56)	2.24 (1.18-4.26)	0.017
Dysphagia (n=17)	1 (2.78)	16 (7.17)	0.41 (0.06-2.79)	0.28
Ascites (n=16)	7 (19.44)	9 (4.04)	3.67 (1.91-7.04)	0.003
Abdominal mass (n=8)	2 (5.56)	6 (2.69)	1.85 (0.53-6.38)	0.3

*In some variables, there was no Prevalence Ratio (PR) calculation and statistical p-value because they were used as a compared variable or there was no comparison group.

Table 2. Endoscopic and histological characteristics of gastric cancer patients.

Variables	≤ 40 years (n=36)	> 40 years (n=223)	Prevalence Ratio (PR, 95% CI)	p
Anatomical location of the lesion*				
Cardia region (n= 32)	3 (8.33)	29 (13.00)	0.65 (0.21-1.98)	0.31
Fundus (n=33)	8 (22.22)	25 (11.21)	1.96 (0.98-3.92)	0.064
Body (n=167)	29 (80.56)	138 (61.88)	2.28 (1.04-5.01)	0.02
Antrum (n=132)	22 (61.11)	110 (49.33)	1.51 (0.81-2.82)	0.12
Endoscopic classification of the lesion				
Early lesions (n=6)				
Type 0-I (n=0)	-	-		
Type 0-II (n=2)	-	2 (0.90)	*	*
Type 0-III (n=4)	-	4 (1.79)		
Advanced lesions (n=253)				
Borrmann I (n=6)	-	6 (2.76)	*	*
Borrmann II (n=52)	2 (5.56)	50 (23.04)	0.23 (0.06-0.94)	0.01
Borrmann III (n=124)	19 (52.78)	105 (48.39)	1.22 (0.66-2.23)	0.32
Borrmann IV (n=71)	15 (41.67)	56 (25.81)	1.89 (1.03-3.46)	0.03
Histological type of the lesion				
Intestinal (n=139)	5 (13.89)	134 (60.09)	*	*
Diffuse (n=101)	26 (72.22)	75 (33.63)	7.16 (2.85-17.99)	<0,001
Mixed (n=19)	5 (13.89)	14 (6.28)	7.32 (2.33-22.94)	

*In some variables, there was no Prevalence Ratio (PR) calculation and statistical p-value because they were used as a compared variable or there was no comparison group.

+Numbers do not add up in the anatomical location of the lesion since patients might be included in more than one cell.

these cases occurred in the female population. Similarly, a prospective study with a European population found that it was statistically more common to find cases of EOGC in women (57%, $p=0.004$)⁽²⁰⁾.

GC is considered to develop due to a combination of genetic and environmental factors, with hereditary involvement in less than 3% of GC cases, being most genetic alterations acquired⁽²¹⁾. Setia *et al.*⁽²²⁾ recently conducted a cohort study studying genomic alterations in patients with EOGC. The study showed genetic changes in 69 genes, with the mutation in TP53 being the main one (63%), followed by changes in the CDH1 gene (together with TP53 in 12.3% of cases and without TP53 in 9.9%). In our study, no association was found between the appearance of EOGC and a family history of GC or another neoplasm. Bergquist *et al.*⁽¹²⁾ survey is one of the most extensive registry studies, with cross-sectional data on risk factors and detailed genomic analysis for GC. They reported a lack of association of GC risk factors in general (smoking, diabetes, obesity, alcoholism) with the presentation of EOGC. The effect of the interaction of *H. pylori* with the gastric mucosa is one of the most critical factors thought to be involved in the development of GC in the young population⁽¹⁾. Masuda *et al.*⁽²³⁾ found that the presence of EOGC correlates with *H. pylori* but not with family or genetic background. There are contradictory data, such as the study by Marcos-Pinto *et al.*⁽²⁴⁾, which showed that

first-degree relatives of patients with EOGC have different phenotypic and molecular profiles. Their research reported that *H. pylori* (*vacA* s1 and *vacA* m1 strains) was present in 82% of cases (versus 62% in controls, $p= 0.004$).

The most frequent symptoms found in our study population were dyspepsia, weight loss, and abdominal pain. Alarm symptoms, accompanied by dyspeptic symptoms, have a diagnostic role by indicating the possible presence of a neoplasm. Further, when they are present at the time of diagnosis in patients with GC, they usually suggest the location and aggressiveness of cancer, indicating, in most cases, poor prognosis⁽²⁵⁾. In our study, vomiting and ascites were statistically significantly more frequent in the population under 40 years of age. Braga-Neto *et al.*⁽²⁶⁾ conducted a six-year prospective cohort study in patients with EOGC (n=41) and older patients with GC (n=166). They reported that the most prevalent symptoms in young patients were abdominal pain (90.2%), weight loss (75.6%), and vomiting (65.9%). As in our study, ascites finding was more common in the young population group; however, it was not statistically significant.

In the patients included in our study, it was evidenced that the anatomical location of the tumor predominated in the body and the antrum of the stomach for all patients. In young adults, a significantly higher proportion of lesions were found in the gastric body. In the meta-analysis carried

out by Kong *et al.* ⁽²⁷⁾ regarding tumor location in patients with GC, six studies with 7,131 patients were included. The proportion of young patients with a tumor located in the middle third of the stomach (29.22%, 371/1,270 versus 22.95%, 1,345/5,861; pooled OR 1.66; 95% CI: 1.43–1.92; $p < 0.00001$) was reported to be significantly higher than in older patients. Most patients, regardless of age, endoscopically presented advanced-stage lesions, predominantly Borrmann classification type III ($n=124$) and type IV ($n=71$). From our analysis, according to the age at presentation of GC, it can be considered that patients were less likely to find Borrmann II type lesions and, conversely, more likely to present Borrmann IV type lesions. In the study by Isoobe *et al.* ⁽²⁸⁾, Borrmann IV lesions were more frequent in patients younger than 40 years ($n=169$) (23.7 versus 9.5%, $p < 0.0001$), while Borrmann lesions 0, I, and II were more common in patients older than 40 years ($n=3649$) (36.7 versus 46.2%, $p=0.016$; 0 versus 2.4%, $p=0.042$; 6.5 versus 11.8%, $p=0.035$, respectively). Similarly, in the meta-analysis by Kong *et al.* ⁽²⁷⁾, Borrmann IV classification was more common in young patients (11.06%, 206/1,863 versus 7.96%, 470/5,908; pooled OR 1.66; 95% CI: 1.24–2.23; $p < 0.0007$).

The histological analysis of this study found that according to Lauren's classification, patients with EOGC have a higher diffuse or mixed-type histology prevalence. This finding is consistent with previous studies, such as the one by Braga-Neto *et al.* ⁽²⁶⁾, in which diffuse infiltrative histology was more common in young patients than in older patients (70.70% versus 33.70%, respectively; $p < 0.001$). Similarly, Hsieh *et al.* ⁽¹⁹⁾ also showed in their study that the presence of diffuse histology was more common in patients under 40 years of age (55.6% versus 27.7%; $p < 0.0001$).

This study is of great importance as it shows that the percentage of *de novo* EOGC is remarkable. However, the demographic information on this disease is unknown in our country. This article is the first report on EOGC in the population of northeastern Colombia and the second in Colombia ⁽⁹⁾. This study had limitations in its conduct and analysis. First, due to its cross-sectional nature, it is impossible to give conclusions with more statistical weight regarding the association of factors. This is why new longitudinal studies with larger sample sizes, levels of evidence, and degrees of recommendation are justified. Similarly, our study was conducted only with hospitalized patients with symptoms or signs that warranted EGD, so we did not include asymptomatic patients. In addition, in our research, the analysis of endoscopic results was predominant, so no tumor extension or staging variables were obtained, which we consider being of great interest in patients with EOGC in subsequent studies.

We can conclude that this study made an approximation to the characteristics of the EOGC in Latin America. We report that in our population, EOGC is more common in women, with a preferred anatomical location in the body of the stomach, with Borrmann IV classification and

diffuse-type histology being more likely. Expanding the research horizon also toward the young population and implementing strategies to prevent, control, and detect this disease early is essential in the future.

Ethical consideration: The study was conducted following the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the institutional ethics committees.

Funding: None.

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest concerning this article's research, authorship, and/or publication.

Contribuciones de autoría: All authors contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results and to the writing of the manuscript.

REFERENCES

1. Puculek M, Machlowska J, Wierzbicki R, Baj J, Maciejewski R, Sitarz R. *Helicobacter pylori* associated factors in the development of gastric cancer with special reference to the early-onset subtype. *Oncotarget*. 2018 Jul 24;9(57):31146–62.
2. 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 May 4;71(3):209–49.
3. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Contribuciones de autoría: All authors contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results and to the writing of the manuscript*. 2019;14(1):26–38.
4. Oliveros-Wilches R, Grillo-Ardila CF, Vallejo-Ortega M, Gil-Parada F, Cardona-Tobón M, Páramo-Hernández D, et al. Guía de práctica clínica para la prevención primaria y secundaria y diagnóstico temprano de cáncer gástrico. *Rev Colomb Cancerol*. 2022 Mar 30;26(1):39–96.
5. Mukaisho K ichi, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile acids. *Front Microbiol*. 2015 May 11:6:412.
6. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2015 Jan 15;136(2):487–90.
7. Li S, Rexin P, Qin Z, Changbo C, Guanghui C, Luyao W, et al. Different Incidence of Early-Onset Gastric Carcinoma Depending on Ethnicity: Preliminary Results of a Hospital in Liangshan. *The Scientific World Journal*. 2020 Mar 10;2020:1–5.
8. Milne A, Sitarz R, Carvalho R, Carneiro F, A. Offerhaus GJ. Early Onset Gastric Cancer: On the Road to Unraveling Gastric Carcinogenesis. *Curr Mol Med*. 2007 Feb 1;7(1):15–28.
9. Gomez M, Otero W, Caminos JE. Gastric cancer in young patients in Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2012;27(3):166–72.
10. Strong VE, Russo A, Yoon SS, Brennan MF, Coit DG, Zheng CH, et al. Comparison of Young Patients with Gastric Cancer in the United States and China. *Ann Surg Oncol*. 2017 Dec 19;24(13):3964–71.

11. Dhobi MA, Wani KA, Parray FQ, Wani RA, Wani ML, Peer GQ, et al. Gastric Cancer in Young Patients. *Int J Surg Oncol*. 2013;2013:981654.
12. Bergquist JR, Leiting JL, Habermann EB, Cleary SP, Kendrick ML, Smoot RL, et al. Early-onset gastric cancer is a distinct disease with worrisome trends and oncogenic features. *Surgery*. 2019 Oct;166(4):547–55.
13. Lee J, Lee MA, Kim IH, Roh SY. Clinical characteristics of young-age onset gastric cancer in Korea. *BMC Gastroenterol*. 2016 Dec 6;16(1):110.
14. Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Carneiro F, Cardoso de Oliveira M, Pimenta A. Early Onset Gastric Cancer No Longer Presents as an Advanced Disease with Ominous Prognosis. *Dig Surg*. 2009;26(3):215–21.
15. Fujiyoshi MRA, Inoue H, Fujiyoshi Y, Nishikawa Y, Toshimori A, Shimamura Y, et al. Endoscopic Classifications of Early Gastric Cancer: A Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 26;14(1):100.
16. Dai X, Zhang X, Yu J. Clinicopathological features and Borrmann classification associated with HER2-positive in primary gastric cancer. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:287–94.
17. Tang CT, Zeng L, Yang J, Zeng C, Chen Y. Analysis of the Incidence and Survival of Gastric Cancer Based on the Lauren Classification: A Large Population-Based Study Using SEER. *Front Oncol*. 2020 Aug 3;10:1212.
18. Takatsu Y, Hiki N, Nunobe S, Ohashi M, Honda M, Yamaguchi T, et al. Clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *Gastric Cancer*. 2016 Apr 10;19(2):472–8.
19. Hsieh FJ, Wang YC, Hsu JT, Liu KH, Yeh CN, Yeh TS, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of gastric cancer patients aged 40 years or younger. *J Surg Oncol*. 2012 Mar 1;105(3):304–9.
20. Santoro R, Carboni F, Lepiane P, Ettorre GM, Santoro E. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults. *British Journal of Surgery*. 2007 May 18;94(6):737–42.
21. McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov 19;11(11):664–74.
22. Setia N, Wang CX, Lager A, Maron S, Shroff S, Arndt N, et al. Morphologic and molecular analysis of early-onset gastric cancer. *Cancer*. 2021 Jan 13;127(1):103–14.
23. Masuda G, Tokunaga A, Shirakawa T, Togashi A, Kiyama T, Kato S, et al. *Helicobacter pylori* infection, but not genetic polymorphism of CYP2E1, is highly prevalent in gastric cancer patients younger than 40 years. *Gastric Cancer*. 2007 Jun 25;10(2):98–103.
24. Marcos-Pinto R, Carneiro F, Dinis-Ribeiro M, Wen X, Lopes C, Figueiredo C, et al. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun;35(12): 1451–9.
25. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2008;14(8):1149.
26. Braga-Neto MB, Carneiro JG, de Castro Barbosa AM, Silva IS, Maia DC, Maciel FS, et al. Clinical characteristics of distal gastric cancer in young adults from Northeastern Brazil. *BMC Cancer*. 2018 Dec 5;18(1):131.
27. Kong X, Wang JL, Chen HM, Fang JY. Comparison of the clinicopathological characteristics of young and Elderly patients with gastric carcinoma: A meta analysis. *J Surg Oncol*. 2012 Sep 1;106(3):346–52.
28. Isobe T, Hashimoto K, Kizaki J, Miyagi M, Aoyagi K, Koufujii K, et al. Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Oncol Rep*. 2013 Jul;30(1):43–9.

Correspondencia:

Marta Juliana Mantilla
 Campus Universitario, Km 7 Autopista Norte de Bogotá, Chía
 Telf: (+57) 3182824152
 Correo: mjmantillar9007@gmail.com

Frequency of functional esophageal disorders in patients with refractory reflux symptoms in Lima, Peru

Frecuencia de desórdenes esofágicos funcionales en pacientes con síntomas de reflujo refractarios en Lima, Perú

Luis Piza-Palacios¹ , Mercedes Cárdenas-Oña¹ , Ximena Vásquez-Ojeda¹ ,
Carmen Alurralde² , Edith Rosas³ , Frine Samalvides-Cuba¹ , Jorge Espinoza-Ríos^{1,4} 

¹ Medical School, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima Peru.

² Clinica Internacional, Lima, Peru.

³ Clinica El Golf, Lima, Peru.

⁴ Division of Gastroenterology, Clinica San Felipe, Lima, Peru.

Recibido: 14/03/2023 - Aprobado: 27/08/2023

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a clinical condition in which gastric reflux causes symptoms or damage to the esophageal mucosa. It is managed with proton pump inhibitors, however, up to 45% of patients with suspected GERD are refractory to treatment. It is necessary to establish a true GERD diagnosis by means of a digestive endoscopy, which does not show lesions in approximately 70% of patients. In this scenario, it is necessary to perform an esophageal pH-impedance measurement, a procedure that allows to determine whether exposure to gastric acid is pathological. Of this group, patients with pathological acid exposure are diagnosed as true non-erosive reflux disease (NERD). If, in addition to not presenting esophageal lesions, they have a physiological exposure to gastric acid, they suffer from esophageal hypersensitivity or functional heartburn, which are functional disorders. These require a different approach from that of GERD or NERD, as the symptoms are not due to pathological exposure to gastric acid. The aim was to calculate the frequency of esophageal hypersensitivity and functional heartburn in patients with suspected NERD. This was a cross-sectional study. Data was collected by reviewing pH-impedance and manometry reports, 166 patients were selected. The frequency for functional disorders was 86.15%, being 46.9% for functional heartburn and 39.2% for esophageal hypersensitivity. The frequency of functional disorders was higher than that reported in previous studies. In conclusion, age, psychological conditions, dietary, cultural, ethnic or lifestyle factors inherent to our environment might play important roles in the development of functional disorders.

Keywords: *Gastroesophageal Reflux; Esophageal pH Monitoring; Functional gastrointestinal disorders; heartburn (source: MeSH NLM).*

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una condición clínica en la que el reflujo gástrico provoca síntomas o daños en la mucosa esofágica. Se maneja con inhibidores de la bomba de protones; sin embargo, hasta el 45% de los pacientes con sospecha de ERGE son refractarios al tratamiento. Por lo cual, es necesario establecer un verdadero diagnóstico de ERGE mediante una endoscopia digestiva, que no muestra lesiones en aproximadamente el 70% de los pacientes. En este escenario, es necesario realizar una medición de pH-impedancia esofágica, procedimiento que permite determinar si la exposición al ácido gástrico es patológica. De este grupo, los pacientes con exposición patológica al ácido son diagnosticados como verdadera enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE). Si además de no presentar lesiones esofágicas, tienen una exposición fisiológica al ácido gástrico, padecen hipersensibilidad esofágica o pirosis funcional, que son trastornos funcionales. Estos requieren un enfoque diferente al ERGE o ERNE, ya que los síntomas no se deben a una exposición patológica al ácido gástrico. El objetivo fue calcular la frecuencia de hipersensibilidad esofágica y pirosis funcional en pacientes con sospecha de ERNE. Este fue un estudio transversal. Los datos se recopilaron mediante la revisión de informes de pH-impedancia y manometría, se seleccionaron 166 pacientes. La frecuencia de trastornos funcionales fue de 86,15%, siendo 46,9% de pirosis funcional y 39,2% de hipersensibilidad esofágica. La frecuencia de trastornos funcionales fue superior a la reportada en estudios previos. En conclusión, la edad, las condiciones psicológicas, los factores dietéticos, culturales, étnicos o de estilo de vida inherentes a nuestro entorno podrían jugar un papel importante en el desarrollo de trastornos funcionales.

Palabras clave: *Reflujo Gastroesofágico; Monitorización del pH Esofágico; Enfermedades Digestivas Funcionales; pirosis (fuente: DeCS-Bireme).*

INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a pathology that develops when gastric acid reflux causes symptoms, such as heartburn or regurgitation, and objective evidence of the disease, such as erosion or metaplasia of the esophageal

mucosa, peptic stenosis, or abnormal exposure to gastric acid^(1,2). In Latin America, the estimated prevalence ranges between 11.9% and 35%, according to a meta-analysis carried out in 2011⁽³⁾. Prevalence in northern Peru was found to be around 26.5%⁽⁴⁾, being comparable with the prevalence of North America and Europe⁽⁵⁾. The clinical

Citar como: Piza-Palacios L, Cárdenas-Oña M, Vásquez-Ojeda X, Alurralde C, Rosas E, Samalvides-Cuba F, et al. Frequency of functional esophageal disorders in patients with refractory symptoms in Lima, Peru. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):242-50. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1498

presentation of GERD is divided into typical (heartburn or regurgitation) and atypical (cough, dysphonia, dysphagia, wheezing, and other extra-esophageal symptoms) ⁽⁶⁾. The therapeutic management of GERD consists of suppressing gastric acid secretion and begins in a staggered manner, with low initial doses of proton pump inhibitors (PPIs), increasing progressively according to the persistence of symptoms. It is common, however, that a significant percentage of patients have a partial response or are refractory to treatment, even with maximum daily doses of PPIs ⁽⁷⁾.

Refractory GERD is defined as the persistence of symptoms despite receiving a maximum dose, in one or two doses a day of PPIs for a period of at least 8 to 12 weeks with objective evidence of GERD ^(7,8). This term encompasses a heterogeneous group of people, who may differ in the frequency and severity of symptoms, response to treatment, and dose of PPIs; hence it is a phenomenon determined by the individual characteristics of each patient. It is estimated that a failure to control symptoms occurs in a range of 10 to 45% of patients ^(8,9), however, this percentage is variable between studies; probably due to the use of different definitions, PPI doses, and unequal groups of subjects ⁽¹⁰⁾. The first step in the management of suspected refractory GERD is to optimize treatment with PPIs, which should be taken between 30 to 60 minutes before meals to provide better control of the pH of the acid, compared to administration during or after ⁽¹¹⁾. If symptoms persist, a change from PPI –omeprazole to lansoprazole, for example– can be considered a strategy associated with an improvement of symptoms in approximately 20% of patients ⁽¹²⁾.

Patients with persistent symptoms despite optimization of PPI therapy require many additional diagnostic methods to rule out inadequate acid suppression, conditions that alter esophageal motility or integrity, or functional disorders. A digestive endoscopy should be performed first, to directly visualize the esophagus and rule out conditions that alter esophageal integrity, such as erosive esophagitis grade C or D according to Los Angeles classification, eosinophilic esophagitis, and Barrett's esophagus ⁽⁸⁾, these being confirmatory of the diagnosis of GERD according to criteria established in the Lyon consensus ^(2,13). If esophageal lesions are not observed by endoscopy, an event that occurs approximately 70% of the time ⁽¹⁴⁾, non-erosive reflux disease (NERD) is suspected, which is the most common manifestation of GERD ⁽⁵⁾. The next step is to monitor reflux through esophageal pH-impedance measurement, which allows quantifying reflux in addition to measuring its pH ⁽⁸⁾. This procedure is performed in an outpatient manner and consists of placing a trans nasal catheter 5 cm above the lower esophageal sphincter, for 24 hours and is the only method that allows detecting the number of reflux episodes, both acidic (pH <4) and non-acidic (pH > 4), time of exposure to acid and its correlation with the patient's symptoms. The diagnosis of true non-erosive reflux disease is confirmed in patients who have an abnormal reflux exposure (pH <4 and an exposure time greater than 6% for 24 hours), while in patients who have persistent symptoms with exposure to acid in normal

ranges, the diagnosis of functional disorders should be considered ^(14,15).

Approximately 60% of patients who undergo esophageal pH-impedance testing suffer from functional esophageal disorders, up to 36% suffer from esophageal hypersensitivity, and 24% from functional heartburn, according to studies that calculated their prevalence ^(16,17). These conditions are not found within the definition of gastroesophageal reflux disease but manifest as reflux symptoms refractory to treatment ⁽⁸⁾. Both are diagnosed using the Rome IV criteria; an international consensus that represents an effort to establish, based on updated scientific evidence, diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders also known as alterations of the brain-gut axis ⁽¹⁸⁾. Esophageal hypersensitivity is a condition characterized by symptoms associated with exposure to non-acid gastric reflux (pH > 4). These patients have a positive correlation between reflux episodes and symptoms, with acid exposure within physiological ranges (less than 4% of the time of day). In these patients, mild or non-acid reflux and esophageal distention due to gas regurgitation are the causes of symptoms ⁽¹⁹⁾. Esophageal motility was classified as normal or ineffective. Within the esophageal pH-impedance findings, the percentage of time of exposure to acid (TEA) was considered; being pathological when greater than 6%, indeterminate when ranged between 4 to 6%, and physiological when less than 4%; the total number of reflux episodes per day, was considered pathological when more than 80 episodes, indeterminate when ranged between 40 to 80, and physiological when less than 40. In patients who had persistent symptoms despite optimal therapy, in addition to endoscopy without abnormal findings and exposure to gastric acid in physiological ranges, the diagnosis of functional disorders was established. Patients with pathological acid exposure were diagnosed as having true non-erosive reflux disease. To differentiate between functional heartburn and esophageal hypersensitivity, the association variables were considered: symptom index (the percentage of symptomatic events preceded by reflux episodes, considered positive when greater than 50%) and the probability of symptom association (probability of association between symptoms and reflux episodes considered positive when greater than 95%). Patients with functional disorders who had any of the positive symptom association variables were diagnosed with esophageal hypersensitivity, the rest were considered to have functional heartburn ⁽²⁾.

To establish the diagnosis, all the Rome IV criteria for esophageal hypersensitivity must be met: the onset of symptoms should be at least 6 months before diagnosis and for the last 3 months, retrosternal burning, normal endoscopy without evidence of eosinophilic esophagitis, absence of a major disorder of esophageal motility and evidence that the symptoms are triggered by reflux events, despite a normal exposure to acid evidenced by pH-impedance measurement ^(20,21). On the other hand, functional heartburn is a condition in which the persistence of symptoms does not present a positive correlation with episodes of reflux (acid or non-acid). Unlike esophageal

hypersensitivity, in these patients, there is no association between symptoms and reflux episodes, and an augmented sensitivity to chemical or mechanical stimuli has not been demonstrated⁽²²⁾. To establish the diagnosis, all the Rome IV criteria for functional heartburn must be met: the onset of symptoms should be at least 6 months before diagnosis and for the last 3 months, retrosternal burning, absence of symptom relief despite optimal PPI therapy, absence of evidence that gastroesophageal reflux or eosinophilic esophagitis is the cause of the symptoms and the absence of a major esophageal motor disorder^(20,21). The management of esophageal hypersensitivity and functional heartburn is different from that of conditions caused by reflux in pathological ranges (GERD and NERD) since the main objective is not necessarily to reduce acid secretion, but rather to modify the perception of symptoms through the adjuvant use of neuromodulators, such as serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants, which confer a visceral analgesic effect, acting on a central nervous system level or the afferent pain pathways^(10,23). Furthermore, since patients with a diagnosis of esophageal hypersensitivity present symptoms that are triggered by episodes of reflux –within normal ranges–, they may be candidates for surgical management⁽²⁴⁾.

Gastroesophageal reflux disease is costly. In the United States, the annual budget for the diagnosis and management of GERD exceeds USD 12 billion⁽²⁵⁾. Furthermore, refractory reflux symptoms are associated with a poorer quality of life, decreased physical and mental functionality, and work productivity⁽²⁶⁾. In Peru, the burden of this disease has not been calculated, but it could be assumed that it also represents high public spending and a poorer quality of life for patients.

Aims

Primary aim: to calculate the frequency of esophageal hypersensitivity and functional heartburn in patients with refractory reflux symptoms using the Rome IV international consensus and an algorithm of diagnostic procedures in patients from three fully equipped private hospitals in Metropolitan Lima, Peru.

Secondary aim: to contrast the demographic, clinical characteristics, and procedure results from the patients with the established diagnoses.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective cross-sectional study was conducted, which corresponds to a database analysis from three private clinics in Lima to determine the frequency of functional heartburn and esophageal hypersensitivity in a population of patients with refractory gastroesophageal reflux symptoms. Patients had a previous upper gastrointestinal endoscopy and underwent esophageal manometry and esophageal pH-impedance analysis. The procedures were performed by three gastroenterologists in each of the participating hospitals in the study in the 2018–2021 period. Patients with findings of erosive esophagitis C or D according

to the Los Angeles classification, adenocarcinoma, or Barrett's esophagus were excluded, in addition, patients who presented major motility disorders according to the Chicago V4 classification evidenced through esophageal manometry were excluded.

Sample size

Power was calculated with the available sample size, 83 women and 83 men with refractory reflux symptoms, using a 95% confidence interval. Frequencies of functional heartburn reported by Savarino *et al.* (2012)⁽¹⁶⁾ were used, which were 69.6% in women and 30.4% in men, and the power of the study was calculated to be 99.93%.

Variables

Demographic variables of age and sex were considered, as well as the symptoms presented by the patients, classified as typical (heartburn and regurgitation) and atypical (cough, dysphonia, dysphagia, wheezing, and other extra-esophageal symptoms). Within manometry findings –according to the Chicago classification, the morphology of the Gastroesophageal Junction (GEJ) was included, as it contrasts the relative location of the two contractile elements (lower esophageal sphincter and the crural diaphragm) and classifies it into three GEJ subtypes: GEJ type I (overlapping), GEJ type II (axially separated by less than 3 cm) and GEJ type III (separated by more than 2 cm). The tonicity of the esophageal sphincter was also evaluated and could be classified as hypotonic, competent, or hypertonic. Esophageal motility was classified as normal or ineffective. Within the esophageal pH-impedance findings, the percentage of time of exposure to acid (TEA) was considered; being pathological when greater than 6%, indeterminate when ranged between 4 to 6%, and physiological when less than 4%; the total number of reflux episodes per day, was considered pathological when more than 80 episodes, indeterminate when ranged between 40 to 80, and physiological when less than 40. In patients who had persistent symptoms despite optimal therapy, in addition to endoscopy without abnormal findings and exposure to gastric acid in physiological ranges, the diagnosis of functional disorders was established. Patients with pathological acid exposure were diagnosed as having true non-erosive reflux disease. To differentiate between functional heartburn and esophageal hypersensitivity, the association variables were considered: symptom index (the percentage of symptomatic events preceded by reflux episodes, considered positive when greater than 50%)⁽²⁷⁾ and the probability of symptom association (probability of association between symptoms and reflux episodes considered positive when greater than 95%). Patients with functional disorders who had any of the positive symptom association variables were diagnosed with esophageal hypersensitivity, the rest were considered to have functional heartburn⁽²⁾.

Procedures

Once the protocol was approved by the Institutional Ethics Committee of Universidad Peruana Cayetano Heredia, access was requested to diagnostic procedures

reports from *San Felipe, El Golf* and *Internacional* private hospitals, located in Lima. Information was obtained from esophageal pH-impedance and high-resolution esophageal manometry procedures, which were performed in patients who presented persistence of symptoms despite treatment with proton pump inhibitors for a minimum of 8 weeks. Codes were assigned to each patient to maintain the anonymity of each one of them. Estimation of the power of the sample was carried out with OpenEpi software (developed by Andrew G. Dean and Kevin M. Sullivan, Atlanta, Georgia, USA). The information collected was stored in a database in Microsoft Excel (developed by Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Subsequently, the information was analyzed using the software STATA version 17 (developed by StataCorp LLC, College Station, Texas, USA).

Statistical analysis

Descriptive analysis was performed using patients with suspected NERD as the total number and the two separate clinical conditions expressed as proportions: esophageal hypersensitivity and functional heartburn, obtaining frequencies for each clinical condition. Sociodemographic variables were described in percentage frequencies for qualitative figures, and quantitative variables were described using means and standard deviation. A bivariate analysis was carried out to determine the associations between clinical conditions and the different variables and it was determined using an odds ratio and a confidence

interval of 95%. Chi-square test was used to describe categorical variables and t-test was used to compare groups, the level of significance was considered by a p-value below 0.05.

RESULTS

A total of 195 reports of patients presenting with persistent gastroesophageal reflux symptoms (with at least 8 weeks of proton pump inhibitor treatment without response) were reviewed. The reports included information on upper gastrointestinal endoscopy, esophageal manometry, esophageal pH-impedance measurement, and demographic information on the patients such as age and sex. Fourteen patients were excluded for not having esophageal manometry: eight for having a diagnosis of Barrett’s esophagus, six for presenting erosive esophagitis C or D according to the Los Angeles classification. Another two, for being under 18 years of age. By total, the present study included 166 patient reports: 83 men and 83 women (Figure 1). The means (n, [± standard deviation]), odds ratio (95% CI), and frequencies (n, [%]) for each condition were calculated.

One hundred forty-three (86.1%) patients were diagnosed with functional disorders; 78 patients with functional heartburn (46.9%), 65 with esophageal hypersensitivity (39.2%) and 23 with true non-erosive reflux disease (13.9%). The most frequently reported

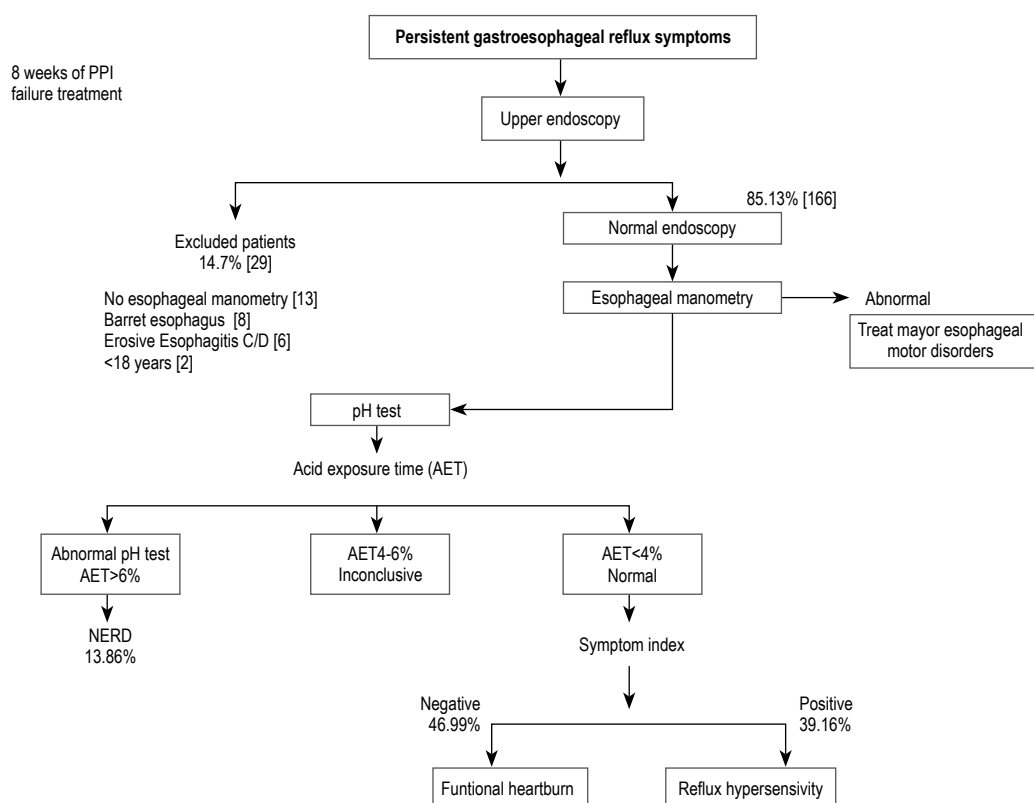


Figure 1. Diagnosis flow of functional esophageal disorders.

symptoms were heartburn (59%) and belching (56%). The mean age was 45.75 (± 12.46), time of exposure to acid was 2.39% (± 3.69), and 51.52 (± 49.75) for the number of reflux episodes. In addition, 27 (16.27%) of patients presented the additional diagnosis of supragastric belching (Table 1).

In the group of patients diagnosed with functional heartburn, the mean age was 46.44 years (± 12.47), the meantime of exposure to acid was 0.94% (± 1.09) and the mean number of reflux episodes was 26.81 (± 19.01). A positive association was found with the symptoms of hoarseness (OR = 2.99; 95% CI [1.09-8.21] p <0.03) and dysphonia (OR = 5; 95% CI [1.58-15.79] p <0.01). A greater probability of presenting atypical symptoms was observed (OR = 5.43; 95% CI [1.16-25.31] p <0.02). No association was found with either age or sex of the patients. Regarding the manometric findings of patients with functional heartburn, a positive association was found with GEJ type I (OR = 2.77; 95% CI [1.37-5.56] p <0.01) and with preserved esophageal motility (OR = 2.15; 95% CI [1.14-4.07] p <0.03). Within the pH-impedance findings, a positive association was found with many reflux episodes of less than 40 (OR = 9.23; 95% CI [4.55-18.70] p <0.01), which is considered within the physiological range, and a negative association with a number between 40 and 80 reflux episodes (OR = 0.36; 95% CI [0.19-0.69] p <0.01), which is within the indeterminate range to determine pathological reflux according to the Lyon consensus (Table 2).

Table 1. Basal characteristics of the study population.

	Total (n = 166)	Functional disorders (n = 143)
FH (n) %	(78) 46.99	(78) 54.55
EH (n) %	(65) 39.16	(65) 45.45
tNERD (n) %	(23) 13.86	(0) 0
Female sex (n) %	(83) 50.00	(72) 49.65
Age (mean ± SD)	45.75 ± 12.46	44.92 ± 12.30
18-29 (n) %	(14) 8.43	(13) 9.09
30-39 (n) %	(37) 22.29	(34) 23.78
40-49 (n) %	(51) 30.72	(46) 32.17
50-59 (n) %	(37) 22.29	(30) 20.98
>60 (n) %	(27) 16.27	(20) 13.99
Symptoms		
Hoarsness (n) %	(20) 12.05	(27) 11.89
Dysphagia (n) %	(14) 8.43	(12) 8.39
Dypshonia (n) %	(19) 11.45	(19) 13.29
Laringeal pain(n) %	(30) 18.07	(28) 19.58
Chest pain(n) %	(17) 10.24	(16) 11.19
Globus sensation (n) %	(48) 28.92	(45) 31.47
Belching (n) %	(93) 56.02	(84) 58.74
Heartburn (n) %	(98) 59.04	(82) 57.34
Regurgitation (n) %	(58) 34.94	(48) 33.57
Cough (n) %	(26) 15.66	(21) 14.69
Typical symptoms (n) %	(124) 74.70	(106) 74.13
Atypical symptoms (n) %	(153) 92.17	(137) 95.80

FH: Functional heartburn EH: Esophageal Hypersensitivity tNERD: True non-erosive reflux disease SD: Standard deviation Typical symptoms: at least one (heartburn or regurgitation)

Table 2. Multivariate analysis of predictors of occurrence of non-erosive reflux disease and functional disorders.

	Adjusted OR [95% CI]					
	FH (n=78)	P value	EH (n=65)	P value	True NERD (n=23)	P value
Gender						
Female	1.34 [0.73-2.46]	0.44	0.70 [0.37-1.31]	0.34	1.11 [0.46-2.67]	1.00
Male	0.75 [0.41-1.38]	0.44	1.41 [0.76-2.67]	0.34	0.90 [0.37-2.18]	1.00
Age						
age mean †	1.29 [0.71-2.37]	0.44	0.51 [0.27-0.97]	< 0.05	2.91 [1.17-7.15]	< 0.02
Symptoms						
Typical ‡	0.66 [0.33-1.33]	0.28	1.41 [0.67-2.91]	0.47	1.26 [0.44-3.62]	0.80
Atypical	5.43 [1.16-25.31]	< 0.02	1.49 [0.44-5.06]	0.57	0.10 [0.03-0.33]	< 0.01
% AET						
< 4%	11.07 [3.20-38.23]	< 0.01	3.95 [1.43-10.93]	< 0.01	-	-
4-6%	0.67 [0.10-1.56]	0.22	1.32 [0.39-4.51]	0.75	2.53 [0.62-10.34]	0.18
Total reflux episodes						
> 80	0.033 [0.00-0.25]	< 0.01	0.52 [0.21-1.32]	0.19	60.75 [17.92-205.9]	< 0.01
80-40	0.36 [0.19-0.7]	< 0.01	5.43 [2.74-10.74]	< 0.01	0.21 [0.06-0.73]	< 0.01
< 40	9.23 [4.55-18.70]	< 0.01	0.27[0.14-0.53]	< 0.01	0.09 [0.02- 0.38]	< 0.01
Meester Score						
≥ 14.7	0.03 [0.00-0.2]	< 0.01	0.33 [0.13-0.85]	< 0.02	-	0.00
< 14.7	37.85 [5.01-285.91]	< 0.01	3.06[1.18-7.98]	< 0.02	-	0.00
GEJ morphology						
I	2.77 [1.37-5.62]	< 0.01	0.47 [0.24-0.92]	< 0.04	0.63 [0.25-1.56]	0.33
II	0.49 [0.24-1.03]	0.07	1.69 [0.83-3.45]	0.20	1.40 [0.53-3.69]	0.60
III	0.13 [0.02-1.06]	< 0.04	3.32 [0.80-13.79]	0.16	1.85 [0.36-9.51]	0.36
Esophageal motility						
Normal	2.15 [1.14-4.07]	< 0.03	0.75[0.4-1.41]	< 0.42	0.38 [0.15-0.93]	< 0.04
Abnormal	0.47 [0.25-0.88]	< 0.03	1.34[0.71-2.52]	< 0.42	2.64 [1.07-6.52]	< 0.04
LES Tonicity						
Competent	1.67 [0.90-3.1]	0.12	0.82 [0.43-1.53]	0.63	0.50 [0.19-1.28]	0.18
Hypotonic	0.6 [0.32-1.11]	0.12	1.23 [0.65-2.29]	0.63	2.02 [0.78-5.19]	0.18
SGB	0.27 [0.10-0.7]	< 0.01	2.67[1.150-6.21]	< 0.03	1.53 [0.51-4.54]	0.54

OR: odds ratio FH: functional heartburn, EH: esophageal hypersensitivity, true NERD: true non-erosive reflux disease, %AET: acid exposure time, SGB: supragastric belching, GEJ: gastroesophageal junction, LES: lower esophageal sphincter.

† Age mean (years): Functional heartburn = 46.44; esophageal hypersensitivity = 43.11; Non erosive reflux disease = 50.87.

‡ Typical symptoms = heartburn and regurgitation.

Table 3. Comparison between true NERD and functional disorders.

	EH (n=65)	FH (n=78)	FD (n=143)	tNERD (n=23)	t test.
Age (mean ± SD)	43.11 ± 11.48	46.44 ± 12.47	44.92 ± 12.30	50.87 ± 12.45	p < 0.03
% AET (mean ± SD)	1.66 % ± 1.34	0.94 % ± 1.09	1.27% ± 1.26%	9.4% ± 5.67%	p < 0.01
Total Reflux Episodes (mean ± SD)	53.29 ± 26.2	26.81 ± 19.01	38.85 ± 26.09	130.35 ± 81.41	p < 0.01
DeMeester Score (mean ± SD)	6.46 ± 4.85	3.78 ± 4.04	5.01 ± 4.61	33.48 ± 15.6	p < 0.01

FH: Functional heartburn EH: Esophageal Hypersensitivity FD: Functional Disorders tNERD: True non-erosive reflux disease %AET: Acid exposure time SD: Standard deviation.

In the group of patients with esophageal hypersensitivity, the mean age was 43.11 years (\pm 11.48), the mean time of exposure to acid was 1.66% (\pm 1.34) and the mean number of reflux episodes was 53.29 (\pm 26.2). Also, belching (OR = 3.12; 95% CI [1.59-6.09] p < 0.01) and regurgitation (OR = 2.23; 95% CI [1.16-4.29] p < 0.02) were the symptoms with a positive symptom association. No association was found with the sex of the patients. Among the manometric findings and esophageal pH-impedance measurement, unlike the functional heartburn group, negative associations were found with GEJ type I (OR = 0.47; 95% CI [0.24-0.92] p < 0.04) and with a number of reflux episodes of less than 40 (OR = 0.27; 95% CI [0.14-0.53] p < 0.01); in addition to a positive association with reflux episodes in an indeterminate range of 40 to 80 (OR = 5.24; 95% CI [2.74-10.74] p < 0.01). In these patients, a greater probability of presenting the diagnosis of supragastric belching was found (OR = 2.76; 95% CI [1.15-6.21] p < 0.03) (Table 2).

In the group of true non-erosive reflux disease, the mean age was 50.87 (\pm 12.45) years, and the difference with the mean age of the group of patients with functional disorders (44.92 \pm 12.3) was statistically significant (p < 0.03). The mean time of acid exposure was 9.39% (\pm 5.67) and the mean number of reflux episodes was 130.35 (\pm 81.41) (Table 3). No association was found with sex but there was a positive association for the mean age, with patients aged 50.87 years and older being more susceptible (OR = 2.89; 95% CI [1.17-7.15] p < 0.02). Patients who had at least one atypical symptom were less likely to present true non-erosive reflux disease (OR = 0.10; 95% CI [0.02-0.33] p < 0.01). Within the manometry and pH-impedance findings, a higher risk of presenting true non-erosive reflux disease was observed in patients who had ineffective esophageal motility (OR = 2.64; 95% CI [1.07-6.52] p < 0.04) and lower risk in patients who presented some reflux episodes in the indeterminate range (40 to 80) (OR = 0.21; 95% CI [0.06-0.38] p < 0.01).

DISCUSSION

The main objective of the study was to evaluate the frequency of functional diagnoses in a group of patients who presented reflux symptoms refractory to medical treatment for at least 8 weeks. A frequency of 86.15%

was obtained for all functional disorders, being 46.9% for functional heartburn and 39.2% for esophageal hypersensitivity. In comparison, previous studies have reported frequencies of approximately 60% for functional disorders^(16,17), however, the prevalence of these has not been studied in-depth in our population, this difference could be attributed to cultural factors and the fact that this study was carried out in an urban setting, where a higher frequency of GERD has been reported. The remaining 13.9% were diagnosed as true non-erosive reflux disease, because all of them had an intact esophageal mucosa (without the presence of Barrett's esophagus, peptic stricture, or erosive esophagitis Los Angeles C or D) and exposure to acid in pathological ranges according to the criteria established in the Lyon consensus. It considers time exposure to acid (greater than 6% of the day), some acid reflux episodes (greater than 80 episodes), and abnormal findings on high-resolution manometries, such as hypotension of the lower esophageal sphincter, esophageal hypomotility, or hernia Hiatal⁽²⁾. A diagnosis that had not been considered was supragastric belching (swallowing air to induce belching), however a frequency of 16.27% was reported, this could represent a mechanism that would contribute to a greater total number of reflux episodes⁽²⁸⁾. The mean age of patients with refractory symptoms to treatment was 45.75 \pm 12.46 years, and it has been previously described that the Hispanic population is more likely to present them despite treatment with PPIs⁽²⁹⁾. This is relevant since this is the main population in Peru and the mean age represents the bulk of the economically active population, therefore it can be assumed that the burden of functional esophageal disorders is high. The conditions that can present as refractory reflux symptoms are greatly underdiagnosed in our setting, mainly due to a lack of awareness and an insufficient number of the required diagnostic tools.

The non-pathological exposure to acid (an exposure time of less than 4% and reflux episodes less than 80 per day) without a positive association between the symptoms and the recorded reflux episodes established the diagnosis of functional heartburn according to the Lyon and Rome IV consensus^(2,18). In this group, the meantime of acid exposure (0.94%) and the mean number of reflux episodes (26.81) was within the range of non-pathological exposure to acid. This group was more likely to present dysphonia, which may be an atypical symptom associated with GERD, caused

by the damaging effect of acid reflux on the laryngeal mucosa⁽³⁰⁾, however, in these patients, the exposure to acid lays within physiological ranges. We suggest the coexistence with functional dysphonia, an entity caused by an excess of tension in the laryngeal muscles and associated with conditions such as anxiety or depression⁽³¹⁾, factors also associated with functional heartburn⁽²¹⁾. Among the manometry findings, a greater probability of presenting normal esophageal motility and a type I gastroesophageal junction morphology (overlapping lower esophageal sphincter and crural diaphragm) and a lower probability of presenting type II gastroesophageal junction morphology (lower esophageal sphincter and crural diaphragm axially separated less than 3 cm.)⁽³²⁾. This finding reaffirms the concept that patients with functional heartburn usually present symptoms that are not associated with pathological exposure to acid, therefore they should not present alterations in esophageal motility or the morphology of the gastroesophageal junction. Unlike previous studies, no association with a competent lower esophageal sphincter tonicity was found^(33,34). Because the factors associated with this condition are mainly psychological-psychiatric (anxiety, depression, lack of social support), therapy with neuromodulators such as tricyclic antidepressants or selective serotonin receptor inhibitors is reasonable and usually effective. Some studies consider alternative approaches such as acupuncture or hypnosis, however, there is no robust evidence yet^(21,35). Since exposure to acid is not the cause of symptoms, surgical management is ineffective in this group of patients⁽²⁴⁾.

Esophageal hypersensitivity has recently been introduced into practice as a new type of functional disorder⁽¹⁴⁾, and the criteria established in the Lyon and Rome IV consensus were used to establish the diagnosis. This condition, unlike heartburn, is characterized by presenting a positive temporal association between symptoms and episodes of reflux registered through a pH-impedance measurement, which was determined by the symptom index (SI) or the symptom association probability (SAP). The symptom index is the percentage of symptomatic events preceded by reflux episodes and must be greater than 50% to be positive and it is a measure subjected to the association by chance since it does not consider the total number of reflux episodes⁽²⁷⁾. The symptom association probability uses more complex statistical calculations to express the probability of the association of symptoms and reflux episodes and is considered positive if the p-value is less than 5%⁽³⁶⁾. Both measures are complementary, SI is a measure of "effect size" and SAP is a measure of probability, therefore they cannot be comparable, and together they represent the best clinical evidence of an association between symptoms and reflux episodes⁽²⁾. A greater risk of presenting esophageal hypersensitivity was found in patients younger than 43 years, which was the mean age in this group. The mean values of the time of exposure to acid (1.66%) and a total number of reflux episodes (53.29) were higher than in the case of patients with functional heartburn, however, they remain below the ranges considered pathological. As in the functional heartburn group, it was observed that patients

suffering from esophageal hypersensitivity usually have a gastroesophageal junction without alterations, however, they may have minor alterations in their esophageal motility or decreased tonicity of the lower esophageal sphincter, as well as a greater probability of presenting supragastric belching, which may be related to the greater number of reflux episodes (40-80) compared to the functional heartburn group (less than 40). For this reason, esophageal hypersensitivity can be initially managed with dual antisecretory therapy—proton pump inhibitors and H2 antagonists⁽³⁷⁾, however, there is limited evidence regarding the regimen and dose and these patients have usually received this type of therapy months before diagnosis. Management with neuromodulators can be a reasonable pharmacological measure⁽³⁷⁾, in addition to alternative therapies such as hypnosis or acupuncture^(21,35), which can also be part of the management of functional heartburn. In contrast with functional heartburn, the persistence of symptoms is associated with episodes of reflux, but exposure to acid is within physiological ranges. Despite being a functional disorder in which the mechanisms involve greater sensitivity at a peripheral level or an altered perception at a central level⁽²¹⁾; it has been observed that this group of patients can benefit from surgical measures, such as Nissen fundoplication⁽²⁴⁾.

The group of patients diagnosed with true non-erosive reflux disease is exposed to acid in a range considered pathological, without obvious lesions in the esophageal mucosa, and differs with the groups of functional disorders in some aspects (Table 3). Patients older than 50.87 years had a greater susceptibility of suffering from true non-erosive reflux disease and the difference between the mean age of this group with that of functional disorders (esophageal hypersensitivity and functional heartburn) was statistically significant ($p < 0.03$). This finding suggests that structural and motility mechanisms associated with advanced age predispose to pathological exposure to acid, which is reflected in the greater probability for these patients to have ineffective esophageal motility and decreased tone of the lower esophageal sphincter. Although according to the Lyon consensus, these types of alterations in manometry do not determine pathological acid exposure, they are suggestive of it and can serve as clinical predictors to ward off the possibility of a functional disorder⁽²⁾. Patients with this condition, if antisecretory treatment is unsuccessfully optimized, should benefit from surgical management⁽³⁸⁾.

Some strengths of the study were the sample size that resulted in the studies high power. In addition, the participating subjects had undergone the diagnostic procedures required in a schematic way to establish the diagnoses. The methods, diagnostic equipment, and the interpretation of the results were standardized in the three private hospitals. However, most of the patients were evaluated by different specialties before undergoing diagnostic procedures. It is possible however, that being a cross-sectional study, an alternative diagnosis that better explained the symptoms was not ruled out⁽³⁹⁾.

In conclusion, the frequency of functional heartburn was 46.99%, esophageal hypersensitivity 39.16%, and true non-erosive reflux disease 13.86%. In total, the frequency of functional disorders –86.15%– was higher than that reported in previous studies; probably dietary, cultural, ethnic or lifestyle factors intrinsic to our environment play an important role in these results. From the results of this study, the coexistence of functional heartburn with the diagnosis of functional dysphonia is suggested since both conditions share psychiatric risk factors. Patients older than 50 years were more likely to present true non-erosive reflux disease and had a greater risk of presenting lower esophageal sphincter motility and tone alterations, unlike patients with functional disorders, so it is important to recognize these variables as possible clinical predictors. It is also important to consider the possibility that a patient with refractory reflux symptoms may have a functional disorder, as each diagnosis requires different approaches. It is necessary to carry out more studies to be able to describe frequencies that are generalizable to a national or regional degree and not limited to urban areas. Finally, cohort studies could help determine the efficacy of treatment best suited to the type of disorder presented.

Conflicts of interest: The authors declare that they do not have any conflicts of interest.

Financing: This study was financed by the authors. The material used were prints, digital memories to store information, transportation and tablets.

Contribuciones de autoría: Luis Piza-Palacios, Mercedes Cardenas-Oña, Ximena Vásquez-Ojeda: Study design, Data collection, statistical analysis, text writing. Carmen Alurralde, Edith Rosas: Data collection, text writing. Frine Samalvides-Cuba: Study design, statistical analysis. Jorge Espinoza-Ríos: Study design, data collection, text writing.

Ethical considerations: The project received approval from the Institutional Ethics and Research Committee of the Universidad Peruana Cayetano Heredia. After that, data access was obtained to the procedure reports and information from the clinical histories of the selected patients. A database was created with the relevant information: names or any data that allows the identification of the participants were excluded, codes were assigned, and only the researchers had permission to review the data.

We held to the international ethical guideline number 22 proposed by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO) on the use of data obtained in a network environment and digital tools in research related to health as a database study.

Following guideline number 12, data was stored without the express objection of the participants. In addition, we appealed that the requirement of individual informed consent is unnecessary; since the research did not imply a risk for the participants, it had a significant social value

in our environment, and it is not feasible to carry out the research without dispensation.

This project is in the repository of the Universidad Peruana Cayetano Heredia, does not have a DOI and is not considered for publication in another journal.

REFERENCES

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 1943. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
- Prakash Gyawali C, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut*. 2018 May 16;67(7):1351-1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- Salis G. Revisión sistemática: Epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Latinoamérica [Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011;41(1):60-69.
- Cubas-Benavides F, León-Jiménez F. Prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y su repercusión en la calidad de vida de la población general adulta del distrito de Chiclayo. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2010;23(4):133-9. doi:10.36393/spmi.v23i4.383.
- Khan Z, Alastal Y, Khan MA, Khan MS, Khalil B, Shrestha S, et al. On-Demand Therapy with Proton Pump Inhibitors for Maintenance Treatment of Nonerosive Reflux Disease or Mild Erosive Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:6417526. doi:10.1155/2018/6417526.
- Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med*. 2003;70 Suppl 5:S4-S19. doi:10.3949/ccjm.70.suppl_5.s4.
- Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012;61(9):1340-1354. doi:10.1136/gutjnl-2011-301897.
- Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. doi:10.1111/nmo.14075.
- Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(3):401-414. doi:10.1016/j.bpg.2013.06.005.
- Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*. 2009;58(2):295-309. doi:10.1136/gut.2007.145581.
- Wilder-Smith C, Röhss K, Bokelund Singh S, Sagar M, Nagy P. The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(10):1249-1256. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04469.x.
- Fass R, Murthy U, Hayden CW, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy-

- a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(12):1595-1603. doi:10.1046/j.1365-2036.2000.00882.x.
13. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [published correction appears in *Am J Gastroenterol.* 2013 Oct; 108(10): 1672]. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308-329. doi:10.1038/ajg.2012.444.
 14. Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(4):495-503. doi:10.5056/jnm17097.
 15. Bredenoord, A.J. Impedance-pH monitoring: new standard for measuring gastro-oesophageal reflux. *Neurogastroenterology & Motility.* 2008;20:434-439. doi:10.1111/j.1365-2982.2008.01131.x.
 16. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Gemignani L, Malesci A, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol.* 2012;47(2):159-168. doi:10.1007/s00535-011-0480-0.
 17. Abdallah J, George N, Yamasaki T, Ganocy S, Fass R. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(6):1073-1080.e1. doi:10.1016/j.cgh.2018.06.018.
 18. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151-163. doi:10.5056/jnm16214.
 19. Rohof WO, Bennink RJ, de Jonge H, Boeckstaens GE. Increased proximal reflux in a hypersensitive esophagus might explain symptoms resistant to proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(10):1647-1655. doi:10.1016/j.cgh.2013.10.026.
 20. Sebastián Domingo JJ. The new Rome criteria (IV) of functional digestive disorders in clinical practice. *Med Clin (Barc) [Internet].* 2017;148(10):464-8. doi:10.1016/j.medcli.2016.12.020.
 21. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders [published online ahead of print, 2016 Feb 15]. *Gastroenterology.* 2016 Feb 15:S0016-5085(16)00178-5. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.012.
 22. Shapiro M, Green C, Bautista JM, Peru RL, Malagon IB, Corvo M, et al. Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(5):1084-1091. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00525.x.
 23. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(11):1662-1667. doi:10.1038/ajg.2011.179.
 24. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med.* 2019; 381(16):1513-1523. doi:10.1056/NEJMoa1811424.
 25. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2009;136(2):376-386. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.015.
 26. Becher A, El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(6):618-627. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04774.x
 27. Singh S, Richter JE, Bradley LA, Haile JM. The symptom index. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci.* 1993;38(8):1402-1408. doi:10.1007/BF01308595.
 28. Yadlapati R, Tye M, Roman S, Kahrilas PJ, Ritter K, Pandolfino JE. Postprandial High-Resolution Impedance Manometry Identifies Mechanisms of Nonresponse to Proton Pump Inhibitors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(2):211-218.e1. doi:10.1016/j.cgh.2017.09.011.
 29. Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1250-1261.e2. doi:10.1053/j.gastro.2019.12.014.
 30. Ciorba A, Bianchini C, Zuolo M, Feo CV. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J Clin Cases.* 2015;3(2):102-111. doi:10.12998/wjcc.v3.i2.102.
 31. Van Houtte E, Van Lierde K, Claeys S. Pathophysiology and treatment of muscle tension dysphonia: a review of the current knowledge. *J Voice.* 2011;25(2):202-207. doi:10.1016/j.jvoice.2009.10.009.
 32. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1056-1063. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01138.x.
 33. Tolone S, De Bortoli N, Marabotto E, de Cassan C, Bodini G, Roman S, et al. Esophagogastric junction contractility for clinical assessment in patients with GERD: a real added value?. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(10):1423-1431. doi:10.1111/nmo.12638.
 34. Nicodème F, Pipa-Muniz M, Khanna K, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(3):353-360. doi:10.1111/nmo.12267.
 35. Riehl ME, Keefer L. Hypnotherapy for Esophageal Disorders. *Am J Clin Hypn.* 2015; 58(1): 22-33. doi:10.1080/00029157.2015.1025355.
 36. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology.* 1994;107(6):1741-1745. doi:10.1016/0016-5085(94)90815-x.
 37. Aggarwal P, Kamal AN. Reflux Hypersensitivity: How to Approach Diagnosis and Management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(9):42. 2020 Jul 10. doi:10.1007/s11894-020-00779-x.
 38. Park CH, Seo SI, Kim JS, Kang SH, Kim BJ, Choi YJ, et al. Treatment of non-erosive reflux disease and dynamics of the esophageal microbiome: a prospective multicenter study. *Sci Rep.* 2020; 10(1):15154. 2020 Sep 16. doi:10.1038/s41598-020-72082-8.
 39. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):201-218. doi:10.1016/j.gtc.2014.02.002.

Correspondencia:

Dr. Luis Piza Palacios

Dirección: 34/11 Yarranabbe Road. 2027 Darling Point. NSW, Sydney, Australia

Email: luis.piza.p@upch.pe

Asociación entre la vitamina D y las enfermedades inflamatorias intestinales

Association between vitamin D and inflammatory bowel diseases

Alina Baz-López¹ , Manuel Barreiro-de-Acosta² 

¹ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España.

² Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Santiago de Compostela, España.

Recibido: 20/06/2023 - Aprobado: 25/08/2023

RESUMEN

La vitamina D es una hormona conocida desde larga fecha, por sus efectos sobre la salud ósea y la regulación del metabolismo del fósforo y calcio. Desde el descubrimiento de receptores para esta molécula en un gran número de células del organismo, se ha abierto el campo para el estudio de sus efectos sobre el sistema inmune. Sus relaciones con las células del sistema inmune, genes y microbiota hace que el interés sea grande en relación con enfermedades inmunomediadas. Muchos datos indican que esta vitamina tiene efectos preventivos, moduladores y controladores de los efectos adversos de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII) en la salud ósea, aunque es difícil demostrar la causalidad de forma taxativa. En esta revisión intentamos resumir la situación actual y los temas de controversia en este interesante campo, centrándonos en las enfermedades inflamatorias intestinales.

Palabras clave: *Enfermedades Inflamatorias del Intestino; Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa; Vitamina D (fuente: DeCS-Bireme).*

ABSTRACT

Vitamin D is a hormone known for a long time, for its effects on bone health and the regulation of phosphorus and calcium metabolism. Since the discovery of receptors for this molecule in a large number of cells in the body, the field has been opened for the study of its effects on the immune system. Its relationships with the cells of the immune system, genes, and microbiota cause great interest in relation to immune-mediated diseases. Many data indicates that this vitamin has preventive, modulating and controlling effects of the adverse effects of Inflammatory Bowel Diseases (IBD) on bone health, although it is difficult to definitively demonstrate causality. In this review, we try to summarize the current situation and controversial issues in this interesting field, focusing on inflammatory bowel diseases.

Keywords: *Inflammatory Bowel Diseases; Crohn Disease; Colitis, Ulcerative; Vitamin D (source: MeSH NLM).*

Introducción

Enfermedades inflamatorias intestinales (EII) es el término con el que nos referimos a un grupo de enfermedades inmunomediadas que producen inflamación crónica en el intestino. Dichas patologías son fundamentalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU).

Las EII son patologías gastroenterológicas de manejo común en la práctica clínica habitual. La prevalencia e incidencia de CU y EC van en aumento a nivel mundial. El diagnóstico de las EII se realiza por medio de la combinación de datos clínicos, radiológicos y analíticos; a la fecha, no se dispone de un único criterio para hacer el diagnóstico.

En cuanto a la etiología, se postula una mezcla de predisposición genética y factores ambientales. Son muchos los factores ambientales estudiados en varios

estudios epidemiológicos y los podemos ver resumidos en un artículo reciente de Sing ⁽¹⁾. Entre ellos destacan la forma de vida y condiciones higiénicas, la dieta, cirugías previas, uso de antibióticos, o contacto con patógenos gastrointestinales.

Para la EC se han identificado varios genes que confieren predisposición a su desarrollo. La EC es más prevalente en países con mayor desarrollo socioeconómico, lo cual actualmente coincide con zonas con menor exposición solar; y se ha asumido clásicamente un gradiente nort-sur en el hemisferio norte. Con el progresivo desarrollo de otras economías del globo, es posible que el escenario cambie en los próximos años.

La vitamina D es un nutriente conocido por sus efectos sobre el metabolismo fosfocálcico. En los últimos años, la vitamina D ha sido objeto de gran atención e interés, al descubrirse e investigarse otras acciones de esta. Estas

Citar como: Baz-López A; Barreiro-de-Acosta M. Asociación entre la vitamina D y las enfermedades inflamatorias intestinales. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):251-8. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1561

nuevas acciones están relacionadas, principalmente, con la regulación del sistema inmunitario. Se abren así posibilidades de mejor comprensión, tanto de sus funciones sobre enfermedades inmunomediadas, infecciosas, neoplasias o las enfermedades cardiovasculares, así como de su fisiopatología. Todos estos efectos están siendo investigados, aunque no sin contradicciones y dificultades.

En esta revisión recordaremos la fisiología básica; asimismo, resumiremos el conocimiento y la controversia actual en relación con los efectos inmunomediadores de la vitamina D y su función en las enfermedades inmunomediadas, centrándonos especialmente en las EII.

La vitamina D y su rol en el metabolismo fosfo-cálcico

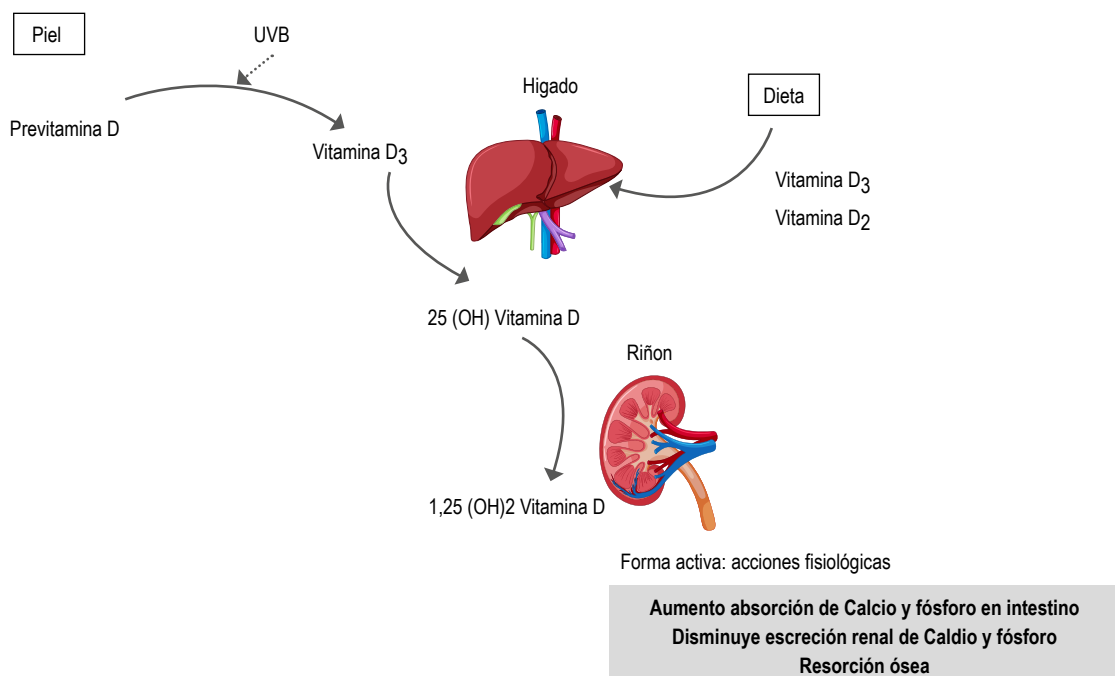
El primer contacto de los seres humanos con la vitamina D ha sido a través de las enfermedades carenciales: el raquitismo y, en menor medida, la osteomalacia.

El raquitismo es una enfermedad conocida desde hace siglos; la primera descripción se remonta al siglo XVII. Sin embargo, hasta el siglo XX no se identificaron las estructuras químicas de las moléculas correspondientes (colecalciferol, calcidiol, etc.). Desde 1975 a la actualidad se han ido comprendiendo las funciones de estas moléculas y su relación con las patologías en humanos. Además,

han sido descubiertas otras moléculas asociadas a su funcionamiento: receptores, señalizaciones intracelulares, enzimas y transportadores^(2,3).

La molécula que denominamos vitamina D es en realidad una prohormona lipídica, con necesidad de acción de la radiación ultravioleta para su correcta síntesis. A modo de recordatorio: este proceso necesita la integridad de tres sistemas: la exposición solar a nivel cutánea, una primera modificación hepática, y otra renal, que nos proporcionará el metabolito activo.

En el esquema de la Figura 1 se explica sintéticamente el proceso de conversión de la previtamina D en vitamina D y en sus metabolitos. Una vez activada la vitamina D (1,25 OH vitamina D) su vida media es muy corta, por lo que a efectos analíticos estimamos el estatus de esta molécula en el organismo midiendo la 25OH VitD con una vida media aproximada de 3 semanas. La forma activa de la vitamina D es fundamental para la correcta homeostasis del metabolismo fosfo-cálcico, en conjunto con la PTH y la calcitonina. Sus acciones son a nivel intestinal y renal, aumentando la absorción de calcio e impidiendo su excreción; y también a nivel óseo, favoreciendo su resorción. Por otro lado, existe un efecto entre la PTH y la vitamina D. La PTH estimula la activación renal de la enzima encargada del paso de la vitamina D a forma activa, bajo el estímulo principal de los niveles séricos bajos de calcio⁽⁴⁾.



1. El 7dehidrocolesterol en la piel, se convierte en previtamina D₃ que se transforma por un proceso dependiente de calor en vitamina D₃. La vitamina D₂ y vitamina D₃ de la dieta se absorben y se incorporan a los quilomicrones transportados por el sistema linfático a la circulación venosa. La vitamina D (vit D₂ o D₃) fabricada en la piel o ingerida en la dieta puede ser almacenada y liberada por las células grasas. En todo este proceso la vitamina D circula en la sangre unida a la VDBP (Vitamin D binding protein) que la transporta al hígado donde es transformada por la hidrolasa a 25OH vitamina D. Dicha forma de vitamina es la que habitualmente usamos como medición del estatus en analítica. Sin embargo esta no es la forma biológicamente activa. La Hidroxi-vitamina D se activa por acción renal al convertirse en 1,25 OH vitamina D.

Figura 1. Proceso de conversión de la pre-vitamina D en vitamina D y en sus metabolitos. (Adaptado de Engelsen, Nutrients 2010).

Actualmente hay hallazgos sorprendentes en el campo de la fisiología básica, con relación a la vitamina D⁽⁵⁾. Entre ellos, la presencia de epímeros con actividad biológica desconocida y la DBP (“*D binding protein*”): proteína a la que se une en la sangre la vitamina D y sus polimorfismos, en parte responsables de la variabilidad genética de las concentraciones séricas de la vitamina D (isoformas). La DBP disminuye en su concentración en enfermedad hepática, síndrome nefrótico, trauma y enfermedades agudas.

Dificultad para la medición

Hay muchas dudas y controversias sobre la vitamina D, siendo una de ellas su medición en laboratorio⁽⁶⁾. Parece obvio que la estandarización y la fiabilidad de los resultados analíticos son fundamentales. Han existido problemas de base en cuanto a la reproducibilidad y precisión de los métodos de medida. El tema no es menor, ya que son muchos los retos a resolver en este campo. Se trata de una molécula lipofílica, unida a transportador, con concentraciones bajas en sangre y que además no es única, ya que presenta múltiples metabolitos y propiedades químicas que, si bien son interesantes, dificultan su medición. Se han realizado esfuerzos para la estandarización iniciada con el lanzamiento de DEQAS (*The Vitamin D External Quality Assessment Scheme*).

Un problema añadido es que la inflamación modifica la concentración sérica de micronutrientes⁽⁷⁾. Con variaciones de PCR (proteína C reactiva) el selenio, las Vitaminas A, B, C y D presentarían fluctuaciones medianas de más del 40%. Este punto es crucial con las EI.

Déficit general poblacional

Desde los primeros estudios ha resultado patente que el déficit de vitamina D es muy prevalente en la población general. En España y en individuos mayores de 65 años se han descrito valores de 25OHD por debajo de 20 ng/ml en un 80-100% de las personas; en población menor de 65 años dicho déficit es aproximadamente del 40%⁽⁸⁾. Llama la atención el alto porcentaje de dicho déficit, que parece mantenerse estable en la mayoría de los países, y a lo largo de las últimas décadas. Se han postulado varios factores en relación con hábitos de vida de reciente adquisición: la ingesta inadecuada de alimentos ricos en vitamina D, la escasa exposición al sol y el uso de protección solar. Asimismo, es conocido que con el avance en edad la piel pierde capacidad de síntesis de la previtamina D⁽⁹⁾.

El problema de la radiación

Como ya hemos mencionado, la radiación solar es fundamental para la síntesis de vitamina D. Hay factores que aumentan o disminuyen cuanto radiación llega a la superficie corporal. Los principales factores asociados son^(10,11):

- Ángulo de cenit solar (i.e.: latitud y estación)
- Presencia de nubes
- Capa de ozono
- Reflexión de la luz sobre algunas superficies
- Altitud
- Cremas de protección solar
- Conducta/ patrón de comportamiento
- Tipo de piel: Partiendo del postulado que pieles más melánicas necesitan mayor exposición a radiación ultravioleta para la síntesis de vitamina D, en

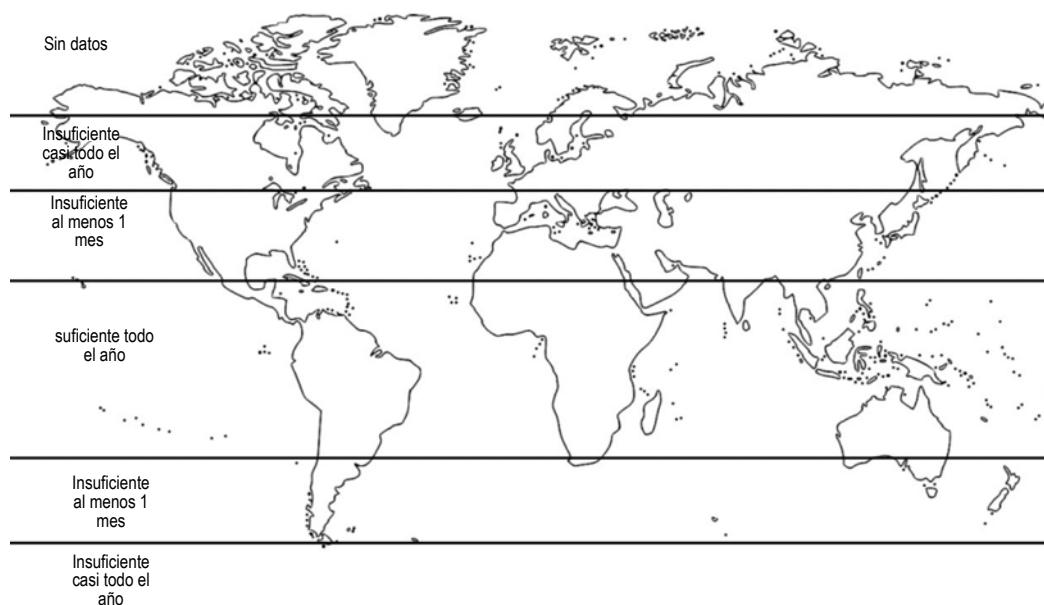


Figura 2. Representación aproximada y esquemática de las zonas de radiación UVB y su suficiencia o insuficiencia para la síntesis de vitamina D. (Adaptado de *Sci Am*. 2007 Tavera-Mendoza, John White.)

estudios recientes, personas con fototipos oscuros han demostrado mayor capacidad de síntesis de lo previamente asumido ⁽¹²⁾.

- Obesidad.
- Edad: Con la edad, especialmente en ancianos se pierde capacidad de síntesis.
- Ropa: A menor superficie corporal expuesta, menor síntesis de vitamina D

Se han propuesto modelos matemáticos aunando todos estos conceptos que permiten hacer estimaciones, por ejemplo "Duration of Vitamin D Synthesis in Human Skin" (disponible en <https://fastrt.nilu.no/VitD.html>). En relación con todo esto, ha surgido el concepto de "invierno de vitamina D". Se estima que, dado el ángulo de incidencia de los rayos solares, existen zonas del globo terráqueo en las que, en algunos meses del año, la radiación que llega a la superficie es insuficiente para la síntesis de vitamina D (Figura 2) ⁽¹⁰⁾.

Valores de normalidad y estandarización

Sobre las guías actuales

La controversia se extiende a los valores de normalidad en sujetos sanos y para las implicaciones establecidas de la vitamina D. La Sociedad de Endocrinología Norteamericana y el IOM (Institute of Medicine) mencionan valores diferentes de normalidad/referencia en dos guías de práctica clínica en 2011 ^{11,12)}. La Sociedad Española de Endocrinología no recomienda hacer un cribado generalizado en la población ⁽⁸⁾, pero sí en situaciones de riesgo, resumidas en la Tabla 1.

Consenso 2018 y actualización 2021

Se han realizado intentos de homogeneización de criterios. En 2018 se realizó en Italia la Segunda Conferencia sobre Controversias en Vitamina D; el resumen de dicha reunión ha sido publicado en 2020 ⁽⁹⁾. En el documento de consenso se recogen aspectos muy interesantes y las dudas actuales

Tabla 1. Indicaciones de investigación niveles de vitamina D

Indicaciones de investigación niveles de vitamina D	
Raquitismo	Enfermedad hepática
Osteomalacia	Síndromes de malabsorción:
Osteoporosis	Fibrosis quística
	Cirugía bariátrica
Enfermedad renal crónica	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Enteritis post-radioterapia
Embarazo y lactancia	Obesidad
Hiperparatiroidismo	Fármacos: anticonvulsivos, glucocorticoides, antifúngicos, colestiramina, para el VIH
Ancianos institucionalizados o con historia caídas o fracturas	Exposición solar insuficiente
Enfermedades granulomatosas (TBC, sarcoidosis...)	Algunos linfomas

en cuanto a esta molécula. Como resumen mencionaremos los siguientes aspectos:

- Esfuerzos específicos como DEQAS (*The Vitamin D External Quality Assessment Scheme*) y el programa de estandarización de medida (Vitamin D Standardization Program, VDSP).
- En cuanto a los puntos de corte de normalidad: Se menciona la necesidad de un consenso. Al día de hoy valores de 25(OH)D por debajo de 30 nmol/L se deben considerar de riesgo para osteomalacia/raquitismo, y las concentraciones entre 50-125 nmol/L parecen seguras y suficientes en la población general para la salud ósea.
- Factores constitucionales del individuo que afectan a los niveles de vitamina D: Se corrobora la importancia de la obesidad. El tejido adiposo es una diana de la vitamina D, que regula este tejido en cuanto a distribución y actividad.
- Se menciona el estudio VITAL ⁽¹³⁾. Este gran estudio poblacional planteaba un seguimiento de hasta 5 años en sujetos sanos; el objetivo primario fueron las enfermedades inmunomediadas incidentes. Se evidenció una disminución del riesgo con el aporte de vitamina D en la incidencia de enfermedades autoinmunes. Este beneficio fue mayor a lo largo del tiempo del estudio.

La actualización del consenso en la Conferencia del año 2021 ha sido relevante ⁽¹⁴⁾. De las conclusiones surgió un artículo únicamente para la patología gastrointestinal. Como principales conclusiones: no se estableció un valor de vitamina D específico para EI, si bien se asume que 25(OH)vit D > 75 nmol/l (> 30 ng/ml) sería deseable.

Posibles implicaciones sistémicas

El interés en relación con los efectos pleiotrópicos de la vitamina D, ha ido creciendo tras el descubrimiento del receptor de dicha molécula en gran parte de las células del organismo, en especial en las del sistema inmune. A través de dicho receptor, se estima que la vitamina D modularía la acción de parte significativa del genoma aproximadamente el 3% ⁽¹⁰⁾ y la forma activa de la vitamina D (1,25OHvitD) induce, entre otros, el desarrollo de linfocitos T, Th2 regulares y un aumento de la proporción de citoquinas antiinflamatorias y una disminución de la actividad de células dendríticas.

La relación entre el riesgo de otras enfermedades inmunomediadas (Lupus eritematoso sistémico, DM, psoriasis, polimialgia reumática, etc.) y los niveles de vitamina D parece ser inversa. Es más, algunos polimorfismos del receptor de vitamina D se han relacionado con enfermedades específicas. Los estudios preclínicos y los observacionales asocian claramente el déficit grave de vitamina D con malos resultados de salud esquelética.

Genes y receptores

NOD2 ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

La EI es compleja, existiendo cierto grado de heredabilidad y se han intensificado algunos genes asociados a mayor

predisposición a la enfermedad. De los diversos *loci* identificados, uno de los que parece estar asociado a una mayor proporción de riesgo es NOD2, si bien las mutaciones de este gen por sí solas no parecen suficientes para el desarrollo de la enfermedad. Curiosamente, y pese a las grandes diferencias fenotípicas entre la EC y la CU, ambas entidades comparten hasta el 30-40% de los genes de riesgo identificados, si bien parece que el factor ambiental es más potente en CU que en EC.

El NOD2 (relacionado con la inmunidad innata) codifica un receptor intracelular “reconocedor de patrones”. NOD2, también conocido como CARD15, es por tanto un PRRS (*pattern recognition receptor*) en cargado de reconocer dipéptidos de bacterianos (tanto de bacterias gram positivas como de gram negativas). NOD2 se expresa de forma intracelular en diversos tipos de células, entre ellos: macrófagos, dendríticas, y a menor nivel células epiteliales intestinales y linfocitos T. Los defectos en la señalización de NOD2, por tanto, implicarían alteraciones en la relación del huésped con la microbiota, interesantes ya que el papel de la microbiota en relación con la EII es ampliamente estudiada. Por otro lado, el propio gen se relaciona con procesos de autofagia; esta constituye un fenómeno fundamental para el remodelado estructural, el control de células con mutaciones anómalas, etc. La relación entre ATG16 y NOD parece establecida. La relación de ambos con la vitamina D resulta interesante, ya que la vitamina D estimula la expresión de NOD2 (por el receptor 1,25 D vinculado a la vitamina D) favoreciendo las vías de NF-κB.

VDR (vitamin D receptor)

El propio receptor de la vitamina D, a través del cual ésta ejerce su acción, es de gran interés. Se trata de un receptor de la superfamilia de los receptores hormonales esteroideos, y modula respuestas inmunes e inflamatorias. Su ligando es la forma activa de la Vitamina D (i.e.: 1,25OHvitD). En relación con el intestino, sabemos que en ratones el bloqueo del receptor VDR produce reacciones inflamatorias anómalas en el tracto gastrointestinal, y mantiene la integridad de la mucosa intestinal⁽¹⁸⁾. VDR presenta además polimorfismos que pueden explicar variaciones en el comportamiento de este receptor en diversos sujetos, y parecen haber variaciones étnicamente importantes. Esta característica también ha sido estudiada en EII^(19,20).

Microbiota

El interés por la microbiota o microbioma (conjunto de microorganismos de la flora comensal intestinal) es creciente. Se considera una de las barreras para la protección contra infecciones y, según avanza el conocimiento sobre la misma, parece implicarse en más procesos: desde la formación de ácidos grasos de cadena corta, la creación de metabolitos a través de nutrientes de la dieta (complejo vitamínico B y vitamina K entre otros), la regulación inmune e incluso el correcto funcionamiento de algunos órganos. La microbiota varía a lo largo de la edad, la zona del tracto gastrointestinal, no siendo la misma en cuanto a cantidad de especies, la frecuencia de unas tasas frente a otras, ni la

densidad de flora. La dieta tiene un gran efecto sobre la misma, así como diversas enfermedades, como la EII.⁽²¹⁻²²⁾

En la EII, la microbiota está alterada, quedando pendiente resolver: si es causa o consecuencia de la enfermedad; identificar patrones dentro de la misma; y aprovechar los patrones para objetivos terapéuticos. En este amplio y complejo campo, también es de interés la relación con la vitamina D. La interacción de la vitamina D con la flora intestinal ocurre en varios sentidos. Estudios en ratones a los que se les induce una colitis (modelo DSS) muestran que la administración de vitamina D indujo un patrón de comportamiento a nivel de mucosa favorable a nivel inflamatorio⁽²³⁾. Se conoce que la composición de la microbiota es diferente en pacientes con EII respecto de sujetos sanos, y se ha apuntado a la microbiota como un posible factor para el tratamiento⁽²⁴⁾. Los trasplantes de microbiota para CU, tienen resultados dispares y tristemente no tan significativos como en la infección por *C.difficile*. La microbiota, además, altera los niveles de vitamina D circulante y se puede ver afectada por aporte de probióticos. Parece que los probióticos podrían aumentar los niveles de vitamina D, y se han planteado futuras opciones terapéuticas en este sentido⁽²⁵⁾.

Enfermedad inflamatoria intestinal

El déficit de vitamina D es muy frecuente en pacientes con EII. Dicho déficit, en un estudio italiano, llegó al 62% de los pacientes con insuficiencia y un 22% con deficiencia⁽²⁶⁾. Existen varias posibles explicaciones para estos datos, que son llamativos respecto de la población general: la propia inflamación, que puede impedir la absorción de nutrientes; las dietas restrictivas; menor exposición solar; malabsorción de sales biliares, etc.⁽²⁷⁾. Además, persiste la duda del posible consumo de la prohormona secundaria al brote.

En la práctica clínica nos podríamos plantear varias situaciones:

- Relación con “estatus” de vitamina D y relación con la aparición de EII
- Riesgo de desarrollar un brote de EII en relación con niveles de vitamina D
- Vitamina D con inmunomediador y por tanto terapia adyacente para EII activa
- Cuidado de la salud osteomuscular de pacientes con EII.

Niveles bajos de vitamina D y su relación con el desarrollo de EII

En la EII como en otras enfermedades inmunomediadas, por ejemplo: la esclerosis múltiple, se ha planteado la idea de Gradiente Norte-Sur (en terminología del hemisferio norte). La enfermedad es más frecuente en zonas más alejadas geográficamente del ecuador. El estudio de Munger (2006)⁽²⁸⁾ realizado en personal militar de Estados Unidos demostró el hecho del gradiente norte-sur en pacientes; niveles mayores de vitamina D se asociaban a menor riesgo de desarrollar esclerosis múltiple.

En EII, la relación con la exposición solar en función de la latitud, el nivel de vitamina D y la prevalencia de enfermedad han generado mucho interés y cohortes de seguimiento para establecer relaciones causales.⁽²⁹⁾ La cohorte norteamericana de la Nurses Health Study, siguió de forma prospectiva a más de 70 mil mujeres; los niveles elevados de vitamina D se asociaron con una disminución del riesgo de desarrollo de EII en un periodo de hasta 22 años. La asociación fue estadísticamente significativa en relación con EC⁽³⁰⁾. Blanck *et al.*⁽³¹⁾ presentaron una revisión de historias clínicas de pacientes con CU entre los años 2007-2009, demostrando que los pacientes con déficit de vitamina D tenían mayor probabilidad en realizar actividad de enfermedad. Este hallazgo fue independiente de la estación del año.

Estos estudios y observaciones plantean preguntas interesantes, pero dificultan el dar el salto hacia establecer una relación de causalidad. ¿La vitamina D disminuye por el brote o el brote es consecuencia de niveles inferiores de vitamina D?

Evolución de la enfermedad, aporte farmacológico de vitamina D, predisposición a brote

Existen estudios para valorar si la suplementación de la vitamina D cambia el curso clínico de la enfermedad. Gutaban *et al.*⁽³²⁾ siguieron a pacientes con CU en remisión durante 12 meses: los niveles bajos de vitamina D (<35 ng/mL) predispusieron al rebrote de la enfermedad. El estudio en población pediátrica de El Amrousy⁽³³⁾ aleatorizó a 120 pacientes con EII y deficiencia de vitamina D en dos grupos, uno que recibió vitamina D y otro placebo. El grupo que recibió vitamina D por 6 meses no sólo aumentó el nivel sérico de vitamina D, sino que también mejoró la calprotectina, las escalas clínicas y otros parámetros de inflamación medidos en la analítica. Además, y de forma interesante, se midieron interleukinas como la IL12 e IL23 con disminución significativa con la suplementación.

El estudio de Jorgensen⁽³⁴⁾, evaluó 94 pacientes con EC en remisión tomando 1200UI de vitamina D diaria o placebo; el grupo que recibió vitamina D, al cabo de un año, presentó menor número de recaídas (29% vs. 13%; $p=0.06$). Si bien el resultado no fue estadísticamente significativo, sugiere realizar más estudios de mayor poder.

Garg⁽³⁵⁾ realizó un estudio piloto en pacientes con CU y EC activas, donde se suplementó con dosis altas de vitamina D durante el brote para intentar modificar su intensidad, con aceptables resultados. En otro estudio en el que se suplementó vitamina D para valorar la recurrencia post-quirúrgica de la EC⁽³⁶⁾: se consiguió aumentar los niveles de vitamina D, pero no prevenir la recurrencia de la enfermedad a las 26 semanas. El estudio de Arihiro *et al.*⁽³⁷⁾, evaluó si el aporte de vitamina D en EII, previene las infecciones respiratorias (entre ellas, la gripe), y evidenció una disminución de infecciones respiratorias en pacientes con IBD y suplementados con Vitamina D, sin bien en el subanálisis no afectó al CDAI de los pacientes con EC.

En 2017 se publicó el estudio de Marthur *et al.*⁽³⁸⁾, un ensayo clínico para la valorar el tratamiento con vitamina D en CU a pacientes con déficit, independientemente de fármacos u otros parámetros. Se evaluaban dos dosis de suplementos de vitamina D (2000 UI y 4000 UI/ diarias) y el seguimiento se realizó a 90 días. La n fue de solo 18 pacientes aleatorizados a estas dos dosis. Se evidenció mayor subida de vitamina D con dosis mayores, y el Score Mayo parcial mejoró en ambos grupos. Dicha mejoría era algo superior en dosis mayores de vitamina D, pero los hallazgos no fueron estadísticamente significativos.

Patología ósea en EII

La EII predispone a patología ósea. Se ha descrito una prevalencia estimada de osteoporosis en EII variable, pero en cifras muy elevadas de 12 hasta 46%⁽³⁹⁾, con estudios y metaanálisis que parecen indicar un *odds ratio* para fracturas vertebrales superior a la población general⁽⁴⁰⁾. Los factores son múltiples, pero se ha de tener en cuenta que está establecido que las vías proinflamatorias actúan favoreciendo la activación de los osteoclastos y por tanto la resorción ósea⁽⁴¹⁾.

Además de la propia inflamación, existen otros factores favorecedores de la osteopenia y osteoporosis: en casos de actividad muy severa, la propia desnutrición y la baja masa corporal e incluso los cuadros de malabsorción, la baja actividad física por los propios condicionantes de la enfermedad (diarrea, miedo a no tener aseos cercanos, etc.). A todo ello habría que sumar factores perjudiciales como el uso de fármacos que contribuyen a la desmineralización ósea, siendo los principales los corticoides (aunque éstos se intentan evitar en lo posible en la práctica clínica, intentando como objetivo la remisión libre de esteroides); la ingesta de escaso calcio; pérdidas de magnesio y potasio por diarrea; y tabaquismo. Por otro lado, los antiTNF, al controlar las vías inflamatorias serían beneficiosos para la salud ósea.

De acuerdo con documentos de consenso europeo ECCO 2016 sobre manifestaciones extraintestinales, se debería estudiar esta patología con la densitometría como primera prueba diagnóstica.⁽⁴²⁾

Conclusiones y perspectivas

La causalidad es difícil de establecer, como en casi todos los campos científicos, por muchos factores de confusión. Es difícil homogeneizar, la EII (Crohn o colitis), afectación en intestino delgado, fármacos, exposición solar, ingesta de vitamina D en la dieta, actividad física, tiempo libre de corticoides, etc. Resulta difícil predecir los brotes *per se* en EII, por lo que en contexto de remisión el riesgo de brote parece un tema elusivo. También cabe resaltar la dificultad de medición de la propia molécula de vitamina D y que ni siquiera tenemos claramente establecidos los niveles de normalidad.

Existen pocos ensayos aleatorizados de vitamina D, todos con el problema añadido, de incorporar un pequeño número de pacientes. Varios estudios evalúan pacientes con

CU, e incluyen a la vez pacientes en remisión y actividad, llegando a la conclusión que no sería lo mismo suplementar vitamina D durante el brote que con la enfermedad en remisión, porque las necesidades fisiológicas parecen ser diferentes. Se ha postulado la mayor necesidad de dosis de carga de vitamina D en procesos de estrés, extrapolado de estudios en paciente críticos⁽⁴³⁾. En cuanto a la prevención del brote, el tiempo de seguimiento de pacientes hasta la aparición de un brote parece difícil de calcular a la hora de diseñar un estudio puesto que no es predecible.

La EI incluye un amplio espectro de pacientes con clínica dispar, en diferentes niveles de severidad, criterios para evaluar la respuesta y tratamiento que puede ir desde mesalazina, inmunosupresores, corticoides o biológicos, incluso a dosis intensificadas. Este concepto de diversidad de poblaciones hace que los diseños de lo estudio para abordar este problema, sea aún más complicados.

La vitamina D parece un importante inmunomodulador, hoy en día hay estudios que apuntan hacia aún posible papel en la EI en cuanto a un posible agente que module su actividad. Sin embargo, parece importante contar con más estudios al respecto, tanto para establecer la causalidad, como la dosis y forma de tratamiento, si se confirmase su efecto.

Fuentes de financiamiento: Los autores no recibieron ningún tipo de financiamiento para la realización del presente estudio.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. 2022 Dec;10(10):1047-1053. doi: 10.1002/ueg2.12319.
- Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr*. 2004 Jun; 134(6): 1299-302. doi: 10.1093/jn/134.6.1299. Erratum in: *J Nutr*. 2004 Aug;134(8):2015.
- Jones G. 100 years of Vitamin D: Historical aspects of vitamin D. *Endocr Connect*. 2022 Apr 22;11(4):e210594. doi: 10.1530/EC-21-0594.
- Hall J, Guyton AC. Tratado de fisiología médica. McGraw-Hill; 2004.
- Bouillon R, Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas. *J Bone Miner Res*. 2019 Nov;34(11):1985-1992. doi: 10.1002/jbmr.3884.
- Máčová L, Bičíková M. Vitamin D: Current Challenges between the Laboratory and Clinical Practice. *Nutrients*. 2021 May 21;13(6):1758. doi: 10.3390/nu13061758.
- Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DS. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jan;95(1):64-71. doi: 10.3945/ajcn.111.023812.
- Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Mar;64 Suppl 1:7-14. doi: 10.1016/j.endinu.2016.11.002.
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Mar;21(1):89-116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w.
- Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol*. 2005 Nov-Dec;81(6):1287-90. doi: 10.1562/2004-11-19-RN-375.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3908.
- Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 2022 Jan 26;376:e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452.
- Giustina A, di Filippo L, Allora A, Bikle DD, Cavestro GM, Feldman D, et al. Vitamin D and malabsorptive gastrointestinal conditions: A bidirectional relationship? *Rev Endocr Metab Disord*. 2023 Apr;24(2):121-138. doi: 10.1007/s11154-023-09792-7.
- Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS, Kaser A. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut*. 2011 Nov;60(11):1580-8. doi: 10.1136/gut.2009.206466. Epub 2011 Jan 19.
- Dionne S, Calderon MR, White JH, Memari B, Elimrani I, Adelson B, et al. Differential effect of vitamin D on NOD2- and TLR-induced cytokines in Crohn's disease. *Mucosal Immunol*. 2014 Nov;7(6):1405-15. doi: 10.1038/mi.2014.30.
- Verway M, Behr MA, White JH. Vitamin D, NOD2, autophagy and Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010 Jul; 6(4):505-8. doi: 10.1586/eci.10.31.
- Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 Jan;294(1):G208-16. doi: 10.1152/ajpgi.00398.2007.
- Mao S, Huang S. Association between vitamin D receptor gene BsmI, FokI, Apal and TaqI polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2014 Mar;34(3):381-8. doi: 10.1007/s00296-013-2898-6.
- Pei FH, Wang YJ, Gao SL, Liu BR, DU YJ, Liu W, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and ulcerative colitis susceptibility in Han Chinese. *J Dig Dis*. 2011 Apr;12(2):90-8. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00483.x.
- Akimbekov NS, Digel I, Sherelkhan DK, Lutfor AB, Razaque MS. Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview. *Acta Histochem Cytochem*. 2020 Jun 26;53(3):33-42. doi: 10.1267/ahc.20011. Epub 2020 Jun 16.
- Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, Saad SMI, Sun J. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 31;22(1):362. doi: 10.3390/ijms22010362.
- Elimrani I, Koenekoop J, Dionne S, Marcil V, Delvin E, Levy E, et al. Vitamin D Reduces Colitis- and Inflammation-Associated Colorectal Cancer in Mice Independent of NOD2. *Nutr Cancer*. 2017 Feb-Mar;69(2):276-288. doi: 10.1080/01635581.2017.1263346. Epub 2017 Jan 3.
- Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;14(10):573-584. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88. Epub 2017 Jul 19.

25. Pagnini C, Di Paolo MC, Graziani MG, Delle Fave G. Probiotics and Vitamin D/Vitamin D Receptor Pathway Interaction: Potential Therapeutic Implications in Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 24;12:747856. doi: 10.3389/fphar.2021.747856.
26. Burrelli Scotti G, Afferrì MT, De Carolis A, Vaiarello V, Fassino V, Ferrone F, *et al.* Factors affecting vitamin D deficiency in active inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2019 May;51(5):657-662. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.036.
27. Vernia F, Valvano M, Longo S, Cesaro N, Viscido A, Latella G. Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. *Nutrients.* 2022 Jan 9;14(2):269. doi: 10.3390/nu14020269.
28. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2832-8. doi: 10.1001/jama.296.23.2832.
29. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, *et al.* Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut.* 2012 Dec;61(12):1686-92. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301574.
30. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, *et al.* Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012 Mar;142(3):482-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.040.
31. Blanck S, Aberra F. Vitamin D deficiency is associated with ulcerative colitis disease activity. *Dig Dis Sci.* 2013 Jun;58(6):1698-702. doi: 10.1007/s10620-012-2531-7.
32. Gubatan J, Mitsushashi S, Zenlea T, Rosenberg L, Robson S, Moss AC. Low Serum Vitamin D During Remission Increases Risk of Clinical Relapse in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb;15(2):240-246.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.035.
33. El Amrousy D, El Ashry H, Hodeib H, Hassan S. Vitamin D in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2021 Oct 1; 55(9): 815-820. doi: 10.1097/MCG.0000000000001443.
34. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, Bartels LE, Kelsen J, Christensen LA, Dahlerup JF. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Aug; 32(3): 377-83. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x.
35. Garg M, Rosella O, Rosella G, Wu Y, Lubel JS, Gibson PR. Evaluation of a 12-week targeted vitamin D supplementation regimen in patients with active inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2018 Aug;37(4):1375-1382. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.011.
36. de Bruyn JR, Bossuyt P, Ferrante M, West RL, Dijkstra G, Witeman BJ, *et al.* High-Dose Vitamin D Does Not Prevent Post-operative Recurrence of Crohn's Disease in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Aug; 19(8): 1573-1582.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.037.
37. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, *et al.* Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 May 4;25(6):1088-1095. doi: 10.1093/ibd/izy346.
38. Mathur J, Naing S, Mills P, Limsui D. A randomized clinical trial of vitamin D3 (cholecalciferol) in ulcerative colitis patients with hypovitaminosis D3. *PeerJ.* 2017 Aug 3;5:e3654. doi: 10.7717/peerj.3654.
39. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003 Mar;124(3):795-841. doi: 10.1053/gast.2003.50106.
40. Komaki Y, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Risk of Fractures in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Jul;53(6):441-448. doi: 10.1097/MCG.0000000000001031.
41. van Bodegraven AA, Bravenboer N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4):637-646. doi: 10.1007/s00198-019-05234-w.
42. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, *et al.* The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Mar;10(3):239-54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
43. Amrein K, Hoffmann M, Lobmeyr E, Martucci G. Vitamin D in critical care: where are we now and what is next? *Curr Opin Crit Care.* 2021 Aug 1;27(4):378-384. doi: 10.1097/MCC.0000000000000849.

Correspondencia:

Manuel Barreiro-de Acosta

Dirección: Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Santiago de Compostela, España.

Correo: manubarreiro@hotmail.com

Tromboembolia pulmonar masiva en un paciente con enfermedad de Crohn y tuberculosis latente tratada con ustekinumab

Massive pulmonary thromboembolism in a patient with Crohn's disease and latent tuberculosis treated with ustekinumab

Siomara Aransuzú Chávez-Sánchez¹ , Hugo Cedrón-Cheng² 

¹ Residente del Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Gastroenterólogo Titular de la Clínica Anglo Americana. Lima, Perú.

Recibido: 29/05/2023 - Aprobado: 31/07/2023

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un espectro de enfermedades crónicas inmunomediadas que afectan tanto el tracto gastrointestinal, como otros sistemas extraintestinales, comportándose como una enfermedad sistémica. Los fenómenos tromboembólicos son una complicación frecuente en la EII, como consecuencia de los estados de hipercoagulabilidad que se asocian con la actividad de la enfermedad, y su aparición tiene un impacto negativo tanto en el pronóstico como en la sobrevida de los pacientes. Debido a ello, el control de la actividad inflamatoria de la EII es uno de los pilares en el control de los eventos tromboembólicos. Los medicamentos biológicos se asocian al control rápido del cuadro inflamatorio, sin embargo, siempre se discute el tema de seguridad para la reactivación de infecciones latentes, en particular tuberculosis. Presentamos el caso de un paciente de 37 años que debutó con trombosis venosa profunda en el miembro inferior izquierdo y posteriormente con tromboembolismo pulmonar masivo. Luego de investigar la etiología y ampliar la historia clínica se le diagnosticó Enfermedad de Crohn (EC). Al realizar los estudios previos al uso de biológicos, las pruebas de PPD y quantiferon resultaron positivas, luego de la discusión del caso se decidió iniciar tratamiento con ustekinumab.

Palabras clave: Tromboembolia; Enfermedad de Crohn; Tuberculosis Pulmonar; Ustekinumab (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a spectrum of chronic immune-mediated diseases that affect the gastrointestinal tract and other extraintestinal systems, behaving as a systemic disease. Thromboembolic phenomena are a frequent complication in IBD, because of hypercoagulability states associated with disease activity, and their presence has a negative impact on prognosis and patient survival. Due to this, the control of the inflammatory activity of IBD is one of the pillars in the control of thromboembolic events. Biological drugs are associated with rapid control of the inflammatory process, however, the security profile for the reactivation of latent infections, particularly tuberculosis, is always discussed. We present the case of a 37-year-old patient who presented with deep vein thrombosis in the left lower limb and later with massive pulmonary thromboembolism. During his evaluation, he was diagnosed with Crohn's disease (CD). When carrying out the studies prior to the use of biologics, PPD and quantiferon tests were positive. After discussing the case, we decided to start treatment with ustekinumab.

Keywords: Thromboembolism; Crohn disease; Tuberculosis, Pulmonary; Ustekinumab (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La EII es más frecuente en los países occidentales, particularmente en el norte de Europa y Norteamérica ⁽¹⁾. Los pacientes con EII tienen mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, presentando una tasa de 1 por cada 200 personas al año ⁽²⁾. Los eventos tromboembólicos

generan una mayor morbilidad y mortalidad y se han asociado con peores resultados en pacientes con EII, ⁽³⁾ y en algunos casos puede ser la manifestación inicial de la enfermedad gastrointestinal, por lo que en ausencia de otra causa de tromboembolismo y en el contexto de un paciente con compromiso gastrointestinal se debe considerar la posibilidad de enfermedad inflamatoria intestinal.

Citar como: Chávez-Sánchez S, Cedrón-Cheng H. Tromboembolia pulmonar masiva en un paciente con enfermedad de crohn y tuberculosis latente tratada con ustekinumab. Rev Gastroenterol Peru. 2023;43(3):259-64 doi: 10.47892/rgp.2023.433.1550

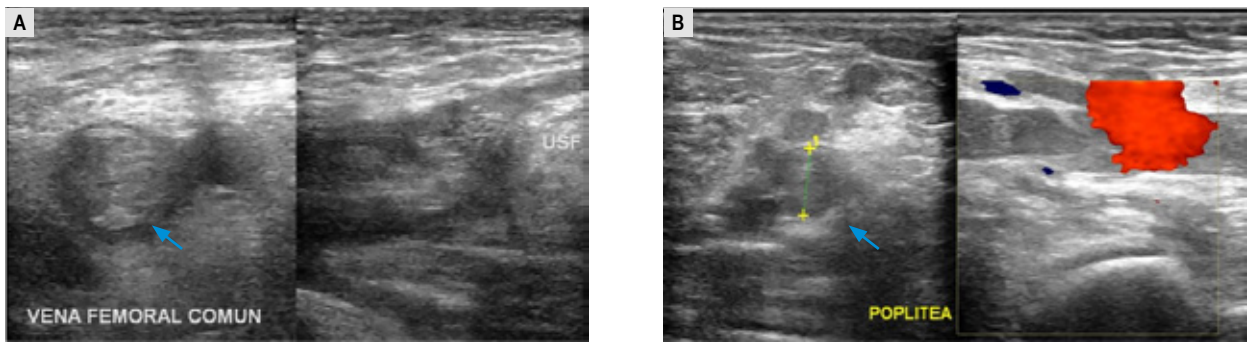


Figura 1. Ecografía doppler del miembro inferior izquierdo. **A:** Trombosis a nivel de la vena femoral común. **B:** Trombosis en vena poplítea.

La actividad de la EII se asocia con mayor severidad y recurrencia de los fenómenos protrombóticos, por lo cual además de la anticoagulación es importante controlar la actividad de la EII. Los corticoides y una amplia gama de biológicos son los medicamentos recomendados para el control de la Enfermedad de Crohn activa severa; sin embargo, la inmunosupresión que generan estos medicamentos se asocia con reactivación de enfermedades latentes o infección por oportunistas, por lo que antes del inicio de toda terapia se debe buscar enfermedad latente tuberculosa.

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad p40 de la interleuquina (IL) 12 y la IL-23, recomendado para inducir y mantener la remisión en pacientes con EII moderada a grave, ⁽⁴⁾ con altas tasas de remisión endoscópica. Se han reconocido los beneficios de su uso en situaciones particulares, tales como EII asociada a fenómenos infecciosos concomitantes.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 37 años, quien 12 horas antes del ingreso presentó dolor y aumento de volumen en el miembro inferior izquierdo. En emergencia, se le diagnosticó trombosis de la vena femoral común izquierda, femoral superficial e iliaca externa izquierda, poplítea izquierda y de la unión safeno femoral izquierda y safena mayor. (Figuras 1A y 1B)

Durante su estancia en emergencia, el paciente súbitamente presentó hipotensión, disnea a pequeño esfuerzo y síncope. Se le realizó una angiotomografía pulmonar, en donde se evidenció tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral que comprometía las arterias pulmonares izquierda e interlobar derecha, con extensión a las ramas segmentarias del lóbulo medio y lóbulos inferiores. (Figuras 2A, 2B y 2C) El paciente fue estabilizado y se inició anticoagulación con enoxaparina 80 mg SC cada 12 horas. Además, se solicitaron algunos exámenes auxiliares. (Tabla 1)

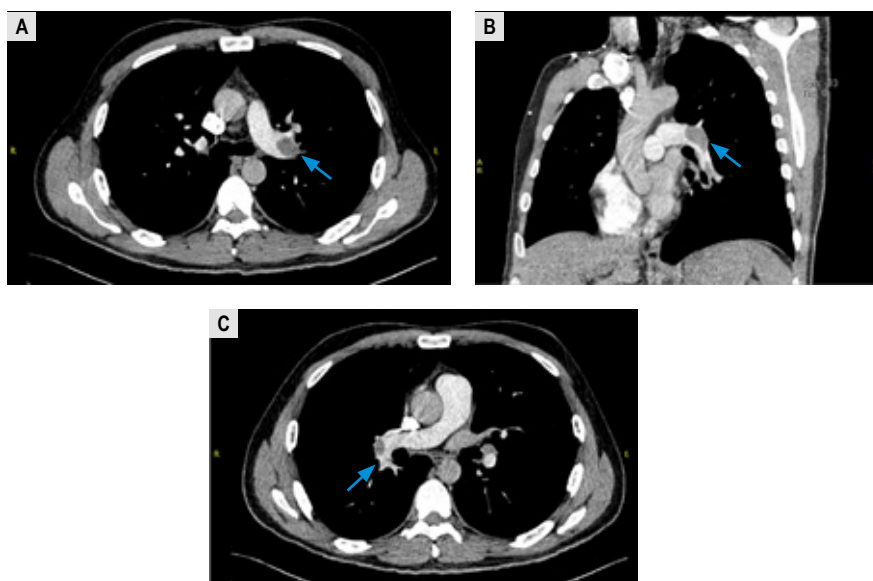


Figura 2. Angiotomografía Helicoidal. **A y B:** Tromboembolismo pulmonar que compromete la arteria pulmonar izquierda. **C:** Compromiso de arteria interlobar derecha.

Tabla 1. Exámenes auxiliares del paciente al ingreso por emergencia.

Examen	Resultado	Examen	Resultado
Hemoglobina	13,8 g/dL	Proteínas Totales	5,86 g/dl
Leucocitos (Cél/mm ³)	8 400	Albumina (VN 3,5-4,5)	3,29 g/dl
Plaquetas (Cél/mm ³)	406 000	TGO/TGP (VN<40)	10/16 U/L
TP (VN< 15 s)	14,6 seg	Fosfatasa Alcalina	69 U/L
TTPA (VN<43s)	28,5 seg	Dímero D (VN<0,5)	36,59 ug/mL
INR	1,2	Fibrinógeno (VN 200-400)	669 mg/dl
Creatinina	1,2 mg/dl	COVID 19 – Molecular	Negativo

Durante los 7 primeros días en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se estabilizó y se estudiaron las posibles causas de una trombosis tan extensa. En ese momento, el paciente no refería molestias respiratorias, ni digestivas, sólo refería dolor y aumento de volumen de la pierna izquierda.

Sin embargo, el paciente señaló que tenía el antecedente de síndrome de intestino irritable, por lo cual fue evaluado por gastroenterología. Al ampliar la anamnesis, el paciente refería crisis de diarrea intermitente con moco, sin sangre, entre 6 y 9 cámaras por día, 3 a 4 nocturnas, cada 1 a 3 semanas desde hace 1 año, asociadas a dolor abdominal, no refería fiebre, ni baja de peso. Tenía una colonoscopia, 8 meses antes que reportaba colitis derecha moderada, con biopsia que concluía como colitis crónica inespecífica.

Tabla 2. Exámenes auxiliares solicitados luego de la evaluación de Gastroenterología.

Examen	Resultado	Examen	Resultado
Proteína S (VN 60-130)	101 %	Calprotectina	Mayor 3000 mg/kg
Proteína C (VN 65-140)	81%	Toxina C. difficile	Negativo
HBsAg	Negativo	Coprocultivo	Negativo
Anti-HBsAg	Negativo	PPD	10
Anti core total VHB	Negativo	Quantiferon TB gold	Positivo
Anti HVC	Negativo	BK esputo x 3	Negativo
HIV I – II	Negativo	Parasitológico x 3	Negativo

En ese mismo periodo, tuvo dos coprocultivos positivos, uno a *Aeromonas* y luego otro a *Escherichia coli*, por lo que su médico le indicó antibióticos, con respuesta parcial; y luego, bromuro de otilonio hasta la fecha. Varias de estas consultas fueron teleconsultas, por motivo de la pandemia.

Durante los 8 días que permaneció en UCI, el paciente no presentó diarrea, ni dolor abdominal, y luego de la interconsulta se le solicitaron varios análisis. (Tabla 2)

Al día 10 de hospitalización, en coordinación con los demás especialistas que lo veían, se suspendió la anticoagulación por 12 horas, y se le realizó una colonoscopia completa que evidenció: un rectosigmoides normal y desde el colon descendente se observaron múltiples ulceraciones inicialmente superficiales en

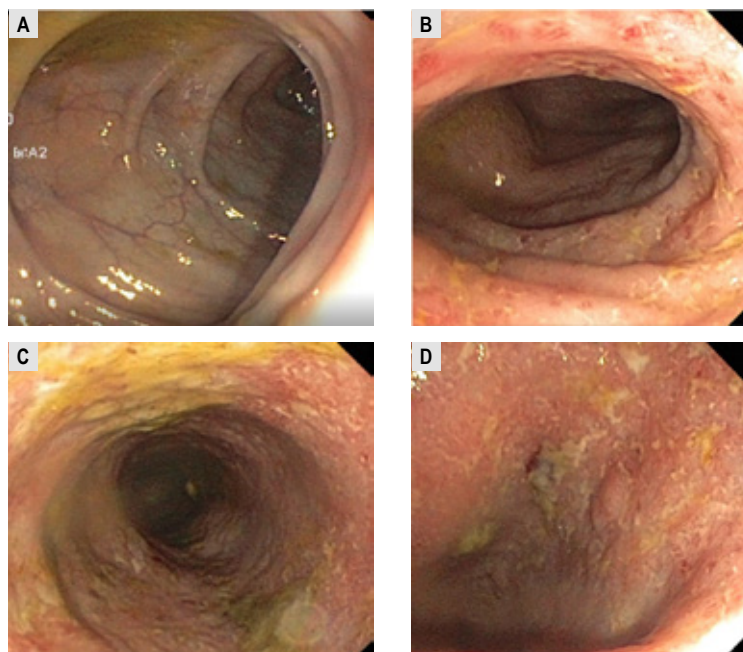


Figura 3. Imágenes de la Colonoscopia completa. A: Sigmoides normal. B, C y D: Úlceras superficiales en parches desde el colon descendente que progresan hasta compromiso circunferencial severo a nivel del colon ascendente.

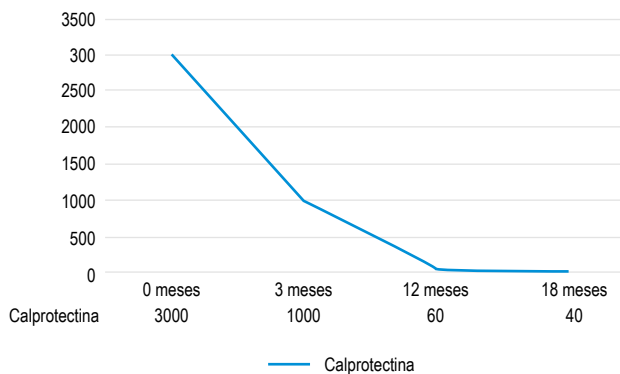


Figura 4. Niveles de calprotectina fecal en el seguimiento a los 3, 12 y 18 meses.

parches que progresaban a medida que uno avanzaba al ascendente profundizándose, llegando cerca al ciego a tener compromiso circunferencial severo, parte del ciego e íleon presentaban mucosa normal (Figura 3). Las biopsias concluyeron alteración en la arquitectura glandular, inflamación aguda y crónica en la lámina propia, y criptitis aguda sugerente de enfermedad inflamatoria (EII).

Con los resultados clínicos, laboratoriales y endoscópicos, se hizo el diagnóstico de enfermedad de Crohn. Dada la severidad del compromiso endoscópico y la severidad de la trombosis, se necesitaba controlar rápidamente la inflamación, idealmente con terapia con biológicos. Sin embargo, en los exámenes auxiliares, se obtuvo un quantiferon y PPD positivos, por lo que se solicitó evaluación por neumología, quienes revisaron las TEM pulmonares y al no haber compromiso que sugiera actividad de tuberculosis (TBC), se decidió iniciar isoniazida 300mg/día durante 6 meses, junto a la terapia biológica. Considerando la necesidad de una respuesta rápida, con seguridad y bajo riesgo de reactivación de TBC, y además el hecho de que el paciente por su trabajo viajaría con frecuencia, se decidió iniciar terapia biológica con ustekinumab. Inicialmente Ustekinumab EV 13mg/kg, luego SC 90mg cada 8 semanas.

Durante el seguimiento de 24 meses, los síntomas remitieron completamente a los 3 meses. Los niveles de calprotectina fecal en el seguimiento a los 3, 12 y 18 meses se muestran en el Figura 4. A los 12 meses, por motivos de viajes y el COVID-19, recién se pudo realizar una colonoscopia de control con evidencia de curación de la mucosa. Actualmente, el paciente está asintomático, continúa recibiendo rivaroxabán 20mg/día y ustekinumab 90 mg/día SC cada 8 semanas. No ha desarrollado reactivación de TBC.

DISCUSIÓN

La incidencia de la EII está en aumento en el mundo, con una prevalencia superior al 1,3% en Estados Unidos y una prevalencia global que supera el 0,3%⁽³⁾. En el Perú,

como en Latinoamérica, la EII aún es una enfermedad poco frecuente, aunque múltiples estudios indican que su incidencia está en aumento⁽⁵⁻⁷⁾. Uno de los mayores problemas de los pacientes con EII en nuestro medio es el retardo diagnóstico, aunque no hay estudios locales al momento al respecto, estimamos que la demora suele mayor a un año, con las consecuencias de morbilidad que dicha demora genera al paciente como en nuestro caso, donde la sintomatología y hallazgos debieron generar un diagnóstico y control de actividad de enfermedad previo al evento tromboembólico.

La EII es un factor de riesgo definido de trombosis venosa y tromboembolia, y se asocia a la actividad de la enfermedad. Un paciente con EII tiene de 2 a 3 veces mayor riesgo de desarrollar fenómenos tromboembólicos en comparación con la población general⁽⁸⁾. La incidencia de tromboembolismo varía de un 1,2%-7,5% en los estudios clínicos de pacientes vivos, a un 6,6%-39% en los estudios necrópsicos. Las guías actuales recomiendan que cualquier paciente hospitalizado con EII debe recibir profilaxis para fenómenos tromboembólicos⁽²⁾. En el estudio realizado por Papay⁽⁹⁾ se encontró que el 77,7% de los fenómenos tromboembólicos asociados a EII se produjeron en pacientes ambulatorios y el 60,9 % en pacientes con enfermedad activa. No lograr controlar la actividad de la enfermedad, se asocia con recurrencia de los fenómenos trombóticos a pesar de la anticoagulación correcta, de ahí la importancia de lograr un control rápido de la actividad inflamatoria de la enfermedad. En el caso de pacientes que desarrollen TVP o TEP, y que requieran anticoagulación, la interrupción de esta se ha asociado a mayor recurrencia de eventos tromboembólicos. En el estudio multicéntrico austriaco de Novacek *et al.* que abarcó 116 pacientes con EII con antecedente de TVP se encontró que la probabilidad de recurrencia a los cinco años de la interrupción de la anticoagulación fue mayor en los pacientes con EII que en los pacientes sin este diagnóstico⁽¹⁰⁾.

El control de la actividad en pacientes con Enfermedad de Crohn severa (EC) implica inmunosupresión y engloba tanto la terapia con corticoides o el uso precoz de agentes biológicos. Si bien, los corticoides han sido por años el primer fármaco utilizado para inducir la remisión clínica, por sus importantes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, se asocian a serias complicaciones a largo plazo incluyendo el aumento del riesgo de infecciones oportunistas⁽¹¹⁻¹²⁾.

Las terapias biológicas han cambiado el curso de la EC, logrando un control rápido y efectivo de la actividad inflamatoria, disminuyendo las complicaciones a largo plazo. Durante muchos años, los agentes anti-TNF fueron los únicos biológicos disponibles y luego la primera línea exclusiva. Sin embargo, en los últimos años se han aprobado nuevos biológicos con mejores perfiles de seguridad (anti-integrina, anti IL12-23, anti IL-23), al grado que las últimas guías indican que el primer biológico no siempre tiene que ser un anti-TNF, sino cualquiera de estos tres mecanismos.

La elección de un biológico debe estar en función de: accesibilidad, modo de administración, dosificación, tipo de aplicación, seguridad, entre otros.

Perú es un país con alta prevalencia de tuberculosis. Cuando un paciente se infecta de TBC, la mayoría podrá eliminar la infección, sin embargo 30 a 50% de personas infectadas con *Mycobacterium tuberculosis* no podrán, de ellos 95% tendrán infección tuberculosa latente y sólo 5% desarrollarán enfermedad activa precoz. 5 a 15% de pacientes con infección tuberculosa latente reactivarán la infección a lo largo de su vida y desarrollarán enfermedad activa⁽¹³⁾.

En el contexto de nuestro paciente, con Enfermedad de Crohn severa, trombosis venosa severa y tromboembolia pulmonar masiva, se requería un control rápido de la actividad detectada. Sin embargo, antes de empezar la inmunosupresión, las guías actuales recomiendan el despistaje de infección latente y primoinfección por TBC. Si bien no hay consenso sobre qué pruebas elegir, nosotros realizamos: PPD, que es una prueba de hipersensibilidad celular retardada frente a un derivado proteínico purificado de TBC, y Quantiferon TB Gold Plus, un tipo de test de liberación de interferón gamma (IGRA), que nos permite la cuantificación, in vitro, de la producción de interferón-gamma (IFN- γ) por los linfocitos T sensibilizados frente a *M. tuberculosis*, destacando que esta prueba no diferencia TBC latente de activa; además, realizamos un estudio de imagen pulmonar (radiografía o tomografía de tórax). Es importante destacar que, si se pide PPD e IGRA, se recomienda hacer la prueba el mismo día de la inyección del PPD o máximo en los tres días posteriores. El PPD puede estimular la producción de IFN- γ y alterar el resultado del IGRA en caso de demora. El resultado del IGRA no se altera por haber recibido la vacuna BCG. Por otro lado, el PPD puede detectar mayor número de infecciones antiguas que el IGRA. El uso de corticoides o biológicos anteriores a la toma de la muestra, aumenta el riesgo de IGRA y PPD falso negativos, por ello se recomienda un despistaje precoz en todo paciente con EII.

El tratamiento con corticoides, inmunosupresores y biológicos, y en especial, anti-TNF, incrementa el riesgo de reactivación de TBC latente⁽¹⁴⁾. El factor de necrosis tumoral es una citoquina proinflamatoria clave en la formación y mantenimiento de los granulomas. Desde su aparición, en 1998, el uso de los anti-TNF si bien tiene un buen efecto en el control de la EII, su uso se ha asociado con 2 a 8 veces mayor riesgo de desarrollar TBC activa. La mayoría de los casos de TBC en paciente con anti-TNF ocurren en los 4 primeros meses de tratamiento, y por ello son considerados reactivación de tuberculosis latente. En España, 94% de los casos de TBC en paciente con EII se producen durante tratamiento anti-TNF⁽¹⁵⁾. En este contexto, poder elegir un fármaco seguro es fundamental. El riesgo de reactivación de TBC latente con el uso de otros biológicos con diferentes mecanismos de acción como bloquear la integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedoluzimab) o bloquear el anti p40 de la ruta de presentación de la IL 12/23 (Ustekinumab) es lo recomendado por las guías⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. El

estudio de Lee *et al.* muestra una tasa de incidencia de TBC en pacientes con EII tratados con agentes anti-TNF de 366 por 100 000 personas al año, y la prevalencia fue de 1,46%⁽¹⁸⁾. Los reportes actuales confirman 2 a 6 veces más riesgo de tasa de reactivación de TBC en pacientes que reciben anti-TNF⁽¹⁹⁾ (infliximab o adalimumab); comparado con un riesgo bajo o nulo para ustekinumab^(20,21).

En nuestro paciente con un despistaje de quantiferon y PPD positivos, se estableció el diagnóstico de TBC latente, y se inició quimioprofilaxis con isoniazida antes del biológico. Sobre el biológico a elegir por el criterio de seguridad, riesgo a desarrollar infecciones oportunistas (TBC), las opciones que contemplamos fueron iniciar vedoluzimab o ustekinumab. El paciente estuvo hospitalizado con nosotros durante la primera ola de la Pandemia de COVID-19, y en ese momento, la recomendación era intentar evitar que el paciente visite con frecuencia un centro de infusión, por ende, el último factor para elegir la terapia fue la vía de administración, se eligió una aplicación subcutánea sobre endovenosa, iniciando ustekinumab.

Nuestro paciente se fue de alta a las 4 semanas, con anticoagulación plena, quimioprofilaxis con isoniazida y tratamiento con ustekinumab, la evolución a 12 meses mostró remisión total de síntomas gastrointestinales, marcadores de laboratorio incluyendo calprotectina (Figura 1) y signos de actividad durante la colonoscopia. El seguimiento hasta 2 años no muestra recidivas. No hubo desarrollo de tuberculosis durante toda la evolución.

En conclusión, muchos casos de enfermedad inflamatoria intestinal en el Perú se diagnostican de manera tardía y cuando presentan complicaciones severas. La enfermedad inflamatoria intestinal tiene un alto riesgo de fenómenos tromboembólicos. El control de la actividad inflamatoria a corto plazo es importante para disminuir el riesgo de recidiva del evento trombótico. La elección de la terapia biológica inicial en un paciente con Enfermedad de Crohn depende de múltiples factores que incluyen, una respuesta rápida y efectiva para el control de la inflamación, accesibilidad al medicamento, el precio, la vía de administración, y un rubro muy importante es la seguridad del medicamento. Las guías actuales recomiendan que pacientes con edad mayor de 60 años, pacientes con historia de infecciones severas previas, historia personal de cáncer, portadores de trasplante, o portadores de múltiples comorbilidades, deben recibir un biológico con mecanismo de acción diferente a anti-TNF como primera línea: anti-IL12,23, anti-IL23 o anti-integrina.

Conflictos de interés: el Dr. Hugo Cedrón-Cheng ha sido speaker para los laboratorios Janssen, Takeda, Tecnofarma y Biopass.

Financiación: El presente trabajo no ha recibido financiación externa.

Contribuciones de autoría: Los autores han participado en la concepción y diseño del artículo, en la redacción y aprobación de la versión final a publicar.

REFERENCIAS

1. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*. 2019;99(6):1051-62. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.001.
2. Bernstein CN, Benchimol EI, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, Lee K, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Extra-intestinal Diseases in IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S73-80. doi: 10.1093/jcag/gwy053.
3. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(12):1231-41. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1231.
4. Fehily SR, Al-Ani AH, Abdelmalak J, Rentch C, Zhang E, Denholm JT, et al. Review article: latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases receiving immunosuppression—risks, screening, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(1):6-27. doi: 10.1111/apt.16952.
5. Cedrón H, Piscocya A, de los Ríos R., Huerta-Mercado J, Pinto J, Bussalleu A. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in a National Hospital in Lima – Peru. Abstract: Inflammatory bowel disease 1127. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:S441.
6. Paredes-Méndez J, Otoyá-Moreno G, Mestanza-Rivas-Plata AL, Lazo-Molina L, Acuña-Ordoñez K, Arenas-Gamio JL, et al. Características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital de referencia de Lima-Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2016;36(3):209-18.
7. Cedrón H. Changing patterns of frequency of ulcerative colitis in Lima, Peru. En: *Tailored Therapies for IBD: a Look into the Future*. Milán, Italia; 2018.
8. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375(9715):657-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2.
9. Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):723-9. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.008.
10. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010;139(3):779-87. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.026.
11. Quintana JL, Carreras X, Salcedo AS, Ruíz LT, Gonzales MM, Del Castillo Mory A, et al. Mycotic aneurysms due to *Trichosporon asahii* in a patient with ulcerative colitis under immunosuppression. *ID Cases*. 2023; 32: e01794. doi: 10.1016/j.idcr.2023.e01794.
12. Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front Immunol*. 2021;12:691480.
13. Riestra S, Taxonera C, Zabana Y, Carpio D, Beltrán B, Mañosa M, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETEC-CU) on screening and treatment of tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;44(1):51-66. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.04.006.
14. Jin BC, Moon HJ, Kim SW. [Latent and Active Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease]. *Korean J Gastroenterol*. 2022 Aug 25;80(2):72-76. Korean. doi: 10.4166/kjg.2022.086.
15. Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, Gordillo J, Montserrat A, Mena R, et al. Relevant Infections in Inflammatory Bowel Disease, and Their Relationship With Immunosuppressive Therapy and Their Effects on Disease Mortality. *J Crohns Colitis*. 2019 Jul 25;13(7):828-837. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz013.
16. Loftus EV, Sloan S, Ramachandran P, Yang Z, Guo CY, Gasink C. Comparison of rates of active tuberculosis infection in the phase 2 and 3 clinical trial programs for Anti-IL12/23 and Anti-TNFs. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S596. doi: 10.1016/S0016-5085(17)32134-0.
17. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, Bhayat F, Adsul S, Khan QR, et al. Low frequency of opportunistic infections in patients receiving vedolizumab in clinical trials and postmarketing setting. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Oct 12;24(11):2431-2441. doi: 10.1093/ibd/izy153.
18. Lee JY, Oh K, Hong HS, Kim K, Hong SW, Park JH, et al. Risk and characteristics of tuberculosis after anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a hospital-based cohort study from Korea. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:390. doi: 10.1186/s12876-021-01973-5.
19. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011.
20. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) targeted biologics and recently licensed TNF- α inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:56-64. doi: 10.3899/jrheum.140103.
21. Singh S. Positioning therapies for the management of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(7):411-412. doi: 10.1038/s41575-023-00744-9.

Correspondencia:

Siomara Aransuzú Chávez Sánchez
 Dirección: Jr. Marco Nicolini 128 - Dpto. 402. Lima, Perú.
 Teléfono: (+51) 975243000
 Correo: siomara.chavez@upch.pe

Vanek's tumor: a rare differential diagnosis of colonic submucosal lesions

Tumor de Vanek: un raro diagnóstico diferencial raro de lesiones submucosas del colon

Diego Berrospi-Castillo¹ , Elsa Sotomayor-Trelles¹ , Harold Benites Goñi¹ 

¹ Servicio de Gastroenterología Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

Recibido: 26/04/2023 - Aprobado: 20/07/2023

ABSTRACT

Gastrointestinal submucosal lesions represent a diagnostic challenge, including benign or malignant lesions, so they are identified more accurately by histopathological study accompanied by immunohistochemistry. This is a case of a 21-year-old man with a bleeding submucosal lesion in the cecum. The patient underwent a right colectomy. Microscopic finding was compatible with Vanek's tumor.

Keywords: *Polyps; Neoplasms; Gastrointestinal Tract; Cecum; Diagnosis, Differential (source: MeSH NLM).*

RESUMEN

Lesiones submucosas gastrointestinales representan un reto diagnóstico, incluyen lesiones benignas o malignas, que se identifican con mayor exactitud con estudios histopatológicos, incluyendo inmunohistoquímica. Se reporta el caso de un paciente varón de 21 años con lesión submucosa hemorrágica localizada en el ciego, por lo que se realiza colectomía. Hallazgos microscópicos son compatibles con Tumor de Vanek.

Palabras clave: *Pólipos; Neoplasias; Tracto Gastrointestinal; Ciego; Diagnóstico Diferencial (fuente: DeCS Bireme).*

INTRODUCTION

In the differential diagnosis of submucosal lesions of the gastrointestinal tract, the Inflammatory Fibroid Polyps (IFP) or Vanek's tumor are an unusual mesenchymal benign tumor more commonly found in the gastric antrum and small bowel between the 5th and 7th decade of life. The present case is reported due to its unusual clinical presentation as a bleeding submucosal lesion in the cecum in a young patient, and a review of the literature is performed.

CASE REPORT

A 21-year-old man was evaluated in emergency by a lower gastrointestinal bleeding, paleness, and a pre-syncope episode. He has no family history of gastrointestinal

malignancies. Vital functions were stable except for tachycardia. Physical examination was unremarkable outside of the paleness and the digital rectal examination which revealed hematochezia.

His hemoglobin was 5.3 g/dL, so he was transfused 3 units of red blood cells. A diagnostic upper endoscopy was performed without remarkable findings. Colonoscopy was performed, showing where the ileocecal valve should be, a rounded submucosal mass of 50 mm protruding into the lumen, with no active bleeding, firm to palpation, biopsies were taken (Figure 1). Also computerized tomography (CT) was performed, evidencing a 4cm cecal mass without extramural extension.

During hospitalization, patient had a new bleeding episode, with persistent hypotension despite fluid therapy

Citar como: Berrospi-Castillo D, Sotomayor-Trelles E, Benites Goñi H. Vanek's tumor: A rare differential diagnosis of colonic submucosal lesions. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):265-8. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1534

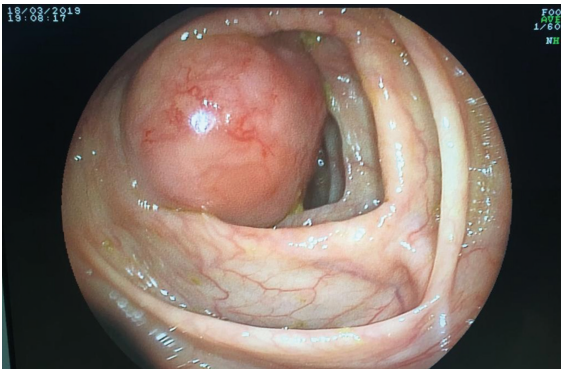


Figure 1. Colonoscopy. A subepithelial lesion is identified at the level of the cecum that does not allow the evaluation of the ileo-cecal valve.



Figure 2. Resected surgical specimen. Submucosal lesion without extramural invasion is evident, located at the cecal level and adjacent lymphadenopathy.

and blood transfusion therapy. He was evaluated by a multidisciplinary team and decided an emergency surgery.

During the surgery it was found a cecal tumor of 5x5 cm adjacent to the ileocecal valve and adjacent lymphadenopathies (Figure 2).

Macroscopic features of the resected specimen showed a polypoid mass of 5x3x3 cm in cecum, which didn't depend on the mucosa layer (Figure 3) Microscopy showed a submucosal tumor with severe inflammation and absence of malignant cells. Immunohistochemistry showed CD117(-) CD34(+), S100(-), Desmin(-), Actin (weakly positive) and Ki67 (<1%); all this in relation with Vanek's tumor (Figure 4). The patient was discharged 1 week after surgery and had a satisfactory post-operative course.

DISCUSSION

Inflammatory fibroid polyp (IFP), also called Vanek's tumor or eosinophilic granuloma, is a benign mesenchymal

gastrointestinal tumor⁽¹⁾. In 1920, Konjetzny initially reported it as "polypoid fibroma"; later, in 1949, Vanek described a series of cases with 6 patients and named them "gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration". In 1953, Helwig and Ranier were the first to coin the term IFP⁽²⁾.

The etiology of IFP is still unknown. It is believed to be a benign reactive process like the formation of a granuloma in response to an external agent⁽³⁾. These triggers can be chemical, physical, metabolic, and infectious agents such as parasitic or *H. pylori* infections^(2,4). It is also believed that there may be a genetic role since in some cases it is associated with mutation in the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFR-a).

This entity is rare, most are incidental findings in endoscopic studies or during surgical interventions^(5,6). Although it can affect any age group, the peak incidence occurs between the fifth and seventh decade of life⁽⁵⁾. Likewise, it can affect any area of the gastrointestinal tract, being more frequent at the level of the gastric antrum and small intestine. The affection of the colon is very rare, but



Figure 3. Submucosal lesion of 5 x 5 cm approx, without mucosal involvement, without extramural invasion.

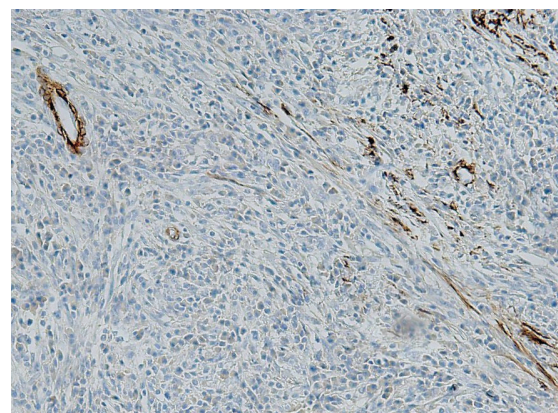


Figure 4. Immunohistochemistry. Actin staining reveals weakly positive for the sample represented.

when occurs the most frequent location is the cecum and the rectum^(4,7). The present case shows colonic involvement in a young patient, data that are not very frequent in this type of lesions.

They are usually asymptomatic lesions, but when symptoms occur, they depend on their location and size. The most frequent symptoms when located in the stomach are abdominal pain and gastrointestinal bleeding^(1,8). When they are in the colonic region, they can also generate bloody stools, weight loss, diarrhea, and anemia⁽⁹⁾, as in the present case that generates significant bleeding with hemodynamic instability. It can also generate complications such as acute abdomen secondary to intussusception or intestinal obstruction^(3, 10).

This lesion is endoscopically seen as a pedunculated or sessile polypoid lesion, which may present erosions or superficial ulcerations^(3,10). Reports refer that the average size is 2 to 5 cm, however there are reports of cases up to 20 cm^(5,6). Echoendoscopy could be useful to better characterize the lesion that is shown as a homogeneous hypoechogenic lesion that originates within the second and third layers of mucosa; In addition, it may have internal echoes corresponding to blood vessels⁽²⁾. Although it has no specific signs, tomography is the most sensitive imaging method for detecting polyps and their complications⁽¹¹⁾.

Diagnosis is defined with histopathology and immunohistochemistry. Microscopy shows spindle cells organized in a pattern like onion skin around blood vessels and mucous glands. There may be irregular proliferation of blood vessels with thickness of their walls of different sizes, as well as mixed inflammatory infiltrate with a predominance of eosinophils and lymphocytes^(3,11). There are studies that suggest that histological characteristics may vary in relation to the size of the lesion. The first two stages correspond to the nodular and fibrovascular phase characterized by concentric formations of mature and immature fibroblasts and marked inflammatory infiltration. The next two stages, called sclerotic and edematous, characterized by concentric formations by fibroblast-like⁽⁵⁾. Some reports mention PDGFR- α mutations can generate a malignant potential, although there is no evidence that this is demonstrated^(5,12) since in most reports and case series they do not show recurrence and metastasis⁽¹⁾.

The differential diagnosis is broad, and immunohistochemistry helps us differentiate the lesions. IFPs are characterized by positive CD34 and vimentin, as well as positive for actin, calponin, CD35 and cyclin D1. Differential diagnoses include gastrointestinal stromal tumor (GIST) which is positive for CD 117, also called c-kit; while IFP does not express it; schwannoma is generally positive for S100 protein; and leiomyoma expressing desmin, a muscle cell cytoskeleton protein^(8,12).

The definitive treatment of this type of tumor is surgical removal. In this case intestinal resection (right

hemicolectomy with transverse ileus anastomosis) was the procedure performed as an emergency surgery because of the persistent bleeding. Vanek's tumors are rare lesions, in this case with a very atypical location, mimicking a GIST.

In conclusion, IFP is a rare entity included in the differential diagnosis of submucosal gastrointestinal tumors. The most frequent location is gastric; However, it may be present in other regions of the gastrointestinal tract, such as the colon. Generally asymptomatic but, depending on size and location, can generate symptoms such as pain and bleeding. Immunohistochemistry positive for CD34, vimentin, actin, cyclin D1, CD 35 and calponin; and unlike GIST, they do not express CD117. They are benign lesions that have not demonstrated malignant potential now.

Ethical disclosures: The authors declare that they have followed the protocols of the Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins on the publication of patient data. No patient data appear in this article.

Funding: This work did not receive any kind of financial support from sources like grants from foundations, scholarships, and others.

Conflicts of interest: The authors state that there are no conflicts of interest in this publication.

REFERENCES

1. Garpis N, Damaskos C, Garpis A, Georgakopoulou VE, Sakellariou S, Liakea A, et al. Inflammatory Fibroid Polyp of the Gastrointestinal Tract: A Systematic Review for a Benign Tumor. *In Vivo*. 2021 Jan-Feb;35(1):81-93.
2. Inayat F, Ur Rahman A, Wahab A, Riaz A, Zahid E, Bejarano P, Pimentel R. Gastric Inflammatory Fibroid Polyp: A Rare Cause of Occult Upper Gastrointestinal Bleeding. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020 Jan-Dec;8:2324709620936840.
3. Fleres F, Mazzeo C, Ieni A, Rossitto M, Cucinotta E. Gastric inflammatory fibroid polyp tumor with acute intestinal obstruction-Vanek's tumor can mimic a giant gastrointestinal stromal tumor or a gastric lymphoma. *J Vis Surg*. 2018;4(3):54.
4. Johan S, Lee PP, Azizan N, Hayati F, Zakaria AD. Vanek's tumor causing ileoileal intussusception in a middle-aged man. *Oxf Med Case Reports*. 2020;(7):omaa050 .
5. Buda C, Garipoli C, Penna G, D'Aquino A, Galletti C, Facciola A, et al. Endoscopic mucosal resection of a large inflammatory fibroid polyp (Vanek's tumor): a case report. *Acta Biomed*. 2021;92(3):e2021062.
6. Rispo A, De Sire R, D'Armiento M, De Bonis L, Tropeano FP, Ricciolino S, et al. Ultrasonographic diagnosis of ileo-ileal intussusception secondary to Vanek's tumor. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(2):350-353 .
7. Kröner PT, Council L, Mönkemüller K. Endoscopic characterization and resection of Vanek's tumor of the duodenum. *Endoscopy*. 2015;47 Suppl 1 UCTN:E408-9.
8. Khanduri A, Singh S, Tyagi H, Morey P, Gupta R. Ileocolic Intussusception in an Adult Due to Inflammatory Fibroid Polyp: A Case Report. *Cureus*. 2022 Nov 4;14(11):e31098.

9. Aderemi O, Nicholas A. Rectal inflammatory fibroid polyp in a Nigerian: case report & brief review of literature. *Afr Health Sci.* 2016;16(3):873-876
10. Gadoura A, Mohammed F, Abdulkarim M, Ibn Yasir A, Shani D, Salih N. Inflammatory fibroid polyp (Vaneč's tumor) causing double compound ileo-ileal intussusception in an adult patient, a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022;93:106947
11. Romano-Munive AF, Barreto-Zuñiga R, Rumoroso-García JA, Ramos-Martínez P. Pólipo fibroideo inflamatorio del tracto gastrointestinal: 10 años de experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81(3):134-140.
12. Hirota S. Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by histopathology and immunohistochemistry. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(3):27

Correspondencia:

Diego Berrospi Castillo

Dirección: Av. Dos de Mayo 1710, Dpto. 501, San Isidro, Lima

Correo: diego.berrospi.c@upch.pe

Hepatotoxicidad por tamsulosina / dutasterida: reporte de un caso probable

Hepatotoxicity by tamsulosin / dutasteride: report of a probable case

Stalin Yance¹ , Pedro Montes^{1,2} 

¹ Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Lima, Perú.

² Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

Recibido: 21/05/2023 - Aprobado: 18/07/2023

RESUMEN

La tamsulosina y dutasterida son medicamentos ampliamente usados como tratamiento de la hipertrofia benigna de próstata, teniendo un buen perfil de seguridad. Existen escasos reportes de injuria hepática asociado al uso de tamsulosina; sin embargo, no hay reportes de toxicidad hepática por el uso de dutasterida y del uso combinado de tamsulosina/dutasterida. Se presenta el caso de un varón de 64 años quien desarrolla injuria hepática tras el uso combinado de tamsulosina/dutasterida, desarrollando un patrón de daño hepatocelular y clínica de hepatitis aguda. Se realizó descarte de patología hepática viral, autoinmune y enfermedades metabólicas de depósito, así como de patología biliar mediante ecografía abdominal y colangiografía resonancia. En la evaluación de causalidad, presentó CIOMS-RUCAM: 6 puntos (probable) y Naranjo: 4 puntos (posible). El paciente presentó respuesta clínica y laboratorial luego de suspender el medicamento.

Palabras clave: *Hipertrofia benigna de próstata; Tamsulosina; Dutasteride; Hepatotoxicidad (fuente: DeCS Bireme).*

ABSTRACT

Tamsulosin and dutasteride are drugs widely used to treat benign prostatic hypertrophy, having a good safety profile. There are few reports of liver injury associated with the use of tamsulosin; however, there are no reports of hepatic toxicity from the use of dutasteride and the combined use of tamsulosin/dutasteride. We present the case of a 64-year-old man who developed liver injury after the combined use of tamsulosin/dutasteride, developing a pattern of hepatocellular damage and acute hepatitis symptoms. Viral, autoimmune, and metabolic storage diseases of the liver were ruled out, as well as biliary pathology by means of abdominal ultrasound and resonance cholangiography. In the causality evaluation, CIOMS-RUCAM presented: 6 points (probable) and Naranjo: 4 points (possible). The patient presented a clinical and laboratory response after discontinuing the drug.

Keywords: *Benign prostatic hypertrophy; Tamsulosin; Dutasteride; Hepatotoxicity (source: MeSH NLM).*

INTRODUCCIÓN

La lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) constituye un evento clínico poco habitual que puede tener diferentes grados de severidad pudiendo llevar al trasplante hepático e incluso la muerte; siendo la toxicidad por paracetamol la principal causa de insuficiencia hepática aguda en los Estados Unidos ⁽¹⁾.

La tamsulosina y la dutasterida son medicamentos comúnmente usados como monoterapia o combinados en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP), cuyo mecanismo de acción es bloquear los receptores alfa1-adrenérgicos e inhibir la 5-alfa reductasa respectivamente. Estos fármacos se caracterizan por su buen perfil de seguridad. Se han reportado casos de hepatotoxicidad

asociados al uso de tamsulosina; sin embargo, no existen reportes de hepatotoxicidad por el uso de dutasterida o el uso combinado de tamsulosina y dutasterida.

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de un varón de 64 años, con diagnóstico de hiperplasia benigna de próstata, por la cual recibe tratamiento con tamsulosina 0,4mg/dutasterida 0,5 mg, el cual inició 4 meses antes del episodio actual. Tiene antecedente de hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico e hipertensión arterial con medicación habitual: losartan y bisoprolol, los cuales viene recibiendo desde hace 2 años. Refiere algunos años previos al episodio actual haber recibido tratamiento con tamsulosina y dutasterida

Citar como: Yance S, Montes P. Hepatotoxicidad por tamsulosina/dutasterida: Reporte de un caso probable. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):269-72. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1544

en distintos periodos y de manera individual y por un período corto, además de levofloxacino 4 meses antes del ingreso por 3 semanas. Niega historia de consumo de alcohol y sustancias herbales, procedimientos quirúrgicos y transfusiones.

El paciente acude con tiempo de enfermedad de 4 días, caracterizado por dolor abdominal de moderada intensidad a nivel de hipocondrio derecho, asociado a náusea, astenia, con desarrollo posterior de ictericia. Examen físico: Ictericia de piel y escleras. Dolor a la palpación a nivel de hipocondrio derecho. No visceromegalia.

En la analítica se evidenció hiperbilirrubinemia directa con transaminasemia (>5 veces al límite superior normal) y elevación de GGTP (TGO:139UI/L, TGP:330 UI/L, GGTP:661 UI/L). Ecografía abdominal con hallazgo de esteatosis hepática. Serologías virales y autoinmunes con resultados negativos, incluyendo IgM VHA, AgsVHB, Anticore total VHB, anti-VHC, IgM VHE, IgM para Citomegalovirus, IgM para virus de Epstein Barr, anticuerpos antinucleares, anti músculo liso y antimitocondriales. Ecografía abdominal sin evidencia de cálculos biliares, así como colangiografía donde indican vesícula biliar sin presencia de lito y vía biliar sin alteraciones.

Al momento de la primera evaluación se decide suspender el uso de tamsulosina/dutasterida, posterior a lo cual se evidencia mejoría clínica y laboratorial con disminución de los niveles de transaminasas en más del 50% del valor basal en la primera semana.

Ante la presencia de estudios de etiología negativos se sospecha de probable hepatotoxicidad por tamsulosina/dutasterida, se evalúa las escalas de causalidad CIOMS-RUCAM: 6 puntos (Probable) y Naranjo: 4 puntos (Posible).

En la Tabla 1 se muestran los valores de la hepatograma previo al inicio del tratamiento con tamsulosina/dutasterida; en la evaluación inicial del paciente y la posterior evolución al suspender el fármaco.

DISCUSIÓN

La lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) constituye un reto diagnóstico debido a su naturaleza impredecible de presentación y la capacidad de simular todas las formas de enfermedad hepática aguda y crónica⁽¹⁾.

En países occidentales el paracetamol es la principal causa de LHIF. En los Estados Unidos se ha reportado una incidencia anual de LHIF de 3/100 000 habitantes, mientras que en la población europea se ha descrito una incidencia que oscila entre 2,3 y 13,9/100 000 habitantes⁽¹⁾.

En América se creó el LATINDILIN con el fin de identificar y caracterizar los casos de LHIF en esta región. Los grupos farmacológicos reportados con mayor frecuencia fueron los antibióticos (32%) y los musculoesqueléticos (14%). La amoxicilina-clavulanato y la nitrofurantoina, constituyen los antibióticos con mayor número de casos reportados de hepatotoxicidad⁽²⁾. Dicho reporte se correlaciona con lo publicado en los Estados Unidos, donde indican que los antimicrobianos son responsables de la mayor cantidad de injuria hepática⁽¹⁾.

Tradicionalmente la LHIF se clasifica como intrínseca (directa) e idiosincrática. La primera es predecible, dosis dependiente y presenta un periodo de latencia corto, mientras que la segunda tiene un periodo de latencia variable de días a semanas y no está relacionado con la dosis del fármaco. Se han descrito factores de riesgo que pueden aumentar la predisposición a desarrollar un DILI los cuales pueden estar asociados al individuo como la edad, el género, consumo de alcohol y lesiones hepáticas de base; y factores asociados al fármaco como la dosis, el metabolismo del medicamento, la lipofilicidad, uso de medicación concomitante, entre otros⁽¹⁻³⁾.

La presentación clínica de la LHIF es muy variable; puede ir desde la hipertransaminasemia asintomática hasta la falla hepática, por lo que es importante evaluar la toxicidad hepática teniendo en cuenta exposiciones previas

Tabla 1. Valores de la hepatograma antes y después del inicio del tratamiento con tamsulosina/dutasterida y posterior a la suspensión del fármaco.

	Previo al tratamiento	Al ingreso	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4
Fecha	22/10/21	22/2/22	28/2/22	7/3/22	17/03/22	19/04/22
BT (mg/dl)	0,66	3,67	1,42	1,11	0,96	0,78
BD (mg/dl)	0,22	2,47	0,8	0,53	0,41	0,27
AST (UI/L) (<34)	27	139	39	19	20	22
ALT (UI/L) (<55)	35	330	146	40	24	28
GGT (UI/L) (<36)	64	661	658	359		67
FA (UI/L) (<150)	65	157	151	100		78
PT (gr/dl)		7,4	7,5	7,4	7,3	7,4
Alb (gr/dl)		4,5	4,6	4,6	4,4	4,5

ALT: Alanino aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; BT: Bilirrubina total; BD: Bilirrubina directa; FA: Fosfatasa alcalina; GGTP: gammaglutamiltranspeptidasa; PT: Proteínas totales; Alb: Albumina

Tabla 2. Categorización de los medicamentos según la probabilidad de generar hepatotoxicidad.

Categoría	Definición
A	Es bien conocido que el fármaco cause daño hepático. Se han descrito más de 50 casos de toxicidad.
B	Se sabe y es muy probable que el fármaco cause daño hepático. Se ha descrito entre 12 y 50 casos de toxicidad.
C	Es probable que el fármaco cause daño hepático. El número de casos notificados es inferior a 12.
D	Han aparecido informes de casos únicos que implican al fármaco, pero se han informado menos de 3 casos en la literatura.
E	No se cree o es improbable que el agente cause daño hepático. no hay evidencia de que la droga haya causado daño hepático.
E°	Se sospecha que el fármaco es capaz de causar daño hepático.
X	Son los medicamentos introducidos recientemente o usados raramente en la medicina clínica, puede haber información inadecuada sobre los riesgos de desarrollar daño hepático.

al fármaco, tiempo de consumo del fármaco, periodo de latencia y antecedente de enfermedad hepática, a fin de descartar otro diagnóstico alterno o confusor⁽⁴⁾.

Se han descrito patrones de daño hepático: hepatocelular, colestásico o mixto. Se evalúan mediante la estimación del valor R el cual se expresa como la relación entre los valores séricos de aspartato aminotransferasa (TGP) y fosfatasa alcalina (FA), ambos expresados como múltiplos del límite superior normal (LSN), obtenidos al momento de la evaluación inicial. Una relación R >5, indica daño hepatocelular, <2 indica daño colestásico y 2-5 indica daño mixto, siendo el primero el patrón de daño más frecuente con un 52%-75% de los casos notificados⁽¹⁾. El diagnóstico de la LHIF sigue siendo de exclusión por lo que, dentro de la evaluación del daño hepático, se debe de solicitar serología viral (hepatitis A, B, C, E, virus de Epstein Barr, Citomegalovirus); serología autoinmune (anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso, y antimitocondrial) y descartar enfermedades metabólicas de depósito (saturación de transferrina y ceruloplasmina)⁽³⁾. Se realizará ecografía abdominal para descartar patología biliar o parenquimatosa. La biopsia hepática se reserva ante duda diagnóstica o ante la no mejoría de la LHIF posterior a la suspensión del agente causal⁽⁵⁾.

Se han desarrollado múltiples escalas que evalúan causalidad, como CIOMS (Consejo de la Organización Internacional de las Ciencias Médicas), Naranjo y María y Victorino, siendo la primera la más utilizada. La escala CIOMS-RUCAM, categoriza la LHIF en cinco grados de probabilidad: definido, probable, posible, improbable y excluido, de acuerdo con la puntuación alcanzada⁽¹⁾. Estas escalas relacionan tiempo de exposición a la droga e injuria hepática, exclusión de otras etiologías alternas, exposición a otras drogas que podrían explicar la LHIF, factores de riesgo de reacción adversa hepática, evidencia previa de toxicidad al fármaco y respuesta a la reexposición al medicamento⁽⁶⁾; sin embargo, presentan limitaciones como su variada confiabilidad y reproducibilidad interobservador; así como la baja capacidad diagnóstica cuando están implicados más de un fármaco en un mismo momento⁽¹⁻⁴⁾.

La red DILIN categoriza la probabilidad de que un medicamento pueda generar lesión hepática basada en los

reportes previamente publicados y en el número de casos reportados⁽⁷⁾. (Tabla 2)

El tratamiento de la LHIF implica la suspensión del probable agente causal y la derivación a un área crítica a aquellos con mayor riesgo de progresión del daño hepático (INR >1,5, desarrollo de encefalopatía hepática y/o ascitis). Se recomienda evitar la reexposición al medicamento. Con estas medidas se produce una recuperación espontánea en más del 90% de los casos. Por otra parte, se han realizado estudios para evaluar otras opciones terapéuticas como la acetilcisteína, resina de ácido biliar, silimarina, entre otros; sin embargo, estos medicamentos se usan como tratamientos específicos de hepatotoxicidad a un fármaco y no de manera generalizada⁽¹⁻³⁾.

Actualmente, para el manejo de la HBP se emplean frecuentemente bloqueadores de los receptores alfa1 adrenérgicos e inhibidores de la 5-alfa reductasa, ya sea como monoterapia o como terapia combinada, los cuales pueden presentar efectos adversos como ginecomastia, alteraciones de la eyaculación, disfunción eréctil, ortostatismo, entre otros.

Existe escasa literatura respecto a la hepatotoxicidad asociada al uso de dichos fármacos, encontrándose 2 reportes de casos de elevación de transaminasas sin clínica significativa tras el uso de finasteride por un cuadro de alopecia, los valores de transaminasas se normalizaron tras la suspensión del medicamento⁽⁸⁾. A pesar de que la dutasterida se metaboliza en el hígado por la isoenzima CYP3A4, sólo se han reportado elevaciones transitorias de transaminasas, que rara vez requirieron modificación de la dosis. Actualmente no existen reportes de injuria hepática clínicamente significativa tras su uso⁽⁹⁾.

Se ha descrito que los inhibidores de la 5 alfa reductasa incrementan el contenido lipídico intrahepático, la resistencia hepática a la insulina, así como la lipogénesis de novo, lo cual conlleva a mayor riesgo de alteraciones metabólicas, así como de la función hepática⁽¹⁰⁾.

Con relación al uso de tamsulosina existen escasos reportes de injuria hepática clínicamente significativa, siendo considerado este un evento raro. En los casos

reportados de hepatotoxicidad, en uno de ellos el cuadro clínico simulo una colangitis aguda luego de 11 días de haber iniciado la medicación, con el desarrollo de fiebre, dolor abdominal e ictericia con patrón hepatocelular. En el segundo reporte se evidencia una alteración en el perfil hepático asintomático. En ambos casos hubo resolución completa de la bioquímica hepática posterior a la suspensión del fármaco^(11,12).

El uso de levofloxacin 4 meses previos al episodio actual podría ser un confusor, sin embargo, la hepatotoxicidad por levofloxacin se considera rara y presenta un periodo de latencia corto (1 a 3 semanas) y clínicamente desarrollan características inmunoalérgicas como fiebre, erupción y eosinofilia, características que no se encuentran en el presente caso⁽¹³⁾.

La tamsulina y dutasterida se metabolizan en el hígado por el citocromo P450, la primera por el CYP3A4 / 2D6 y la segunda por el 3A4/3A5, teniendo ambos la posibilidad de generar intermediarios tóxicos⁽⁹⁻¹⁴⁾, posiblemente el uso combinado generaría un sinergismo, potenciando la producción de estos intermediarios lo que ocasionaría un mayor daño hepático, como lo sucedido en nuestro caso.

En el caso reportado, habiendo excluido otras patologías hepáticas, se plantea la posibilidad de hepatotoxicidad debido a la terapia combinada tamsulosina/dutasterida, teniendo una evaluación de causalidad probable con la escala CIOMS-RUCAM, así como una evolución clínica compatible con una injuria hepática por fármacos, caracterizada por una rápida mejoría de los niveles de transaminasas y del cuadro clínico posterior a la suspensión del fármaco.

Conflictos de interés: No se declaran conflictos de interés por parte de ningún autor.

REFERENCIAS

- Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. *Hepato Communit*. 2020;4(5):631-645. doi:10.1002/hep4.1503.
- Bessone F, Hernández N, Mendizábal M, Sánchez A, Paraná R, Arrese M, et al. Cuando la creación de un consorcio proporciona respuestas útiles: experiencia de la Latin American DILI network (LATINDILIN). *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;13(Suppl 1):S17-S23. doi:10.1002/cld.840.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-1261. doi:10.1016/j.jhep.2019.02.014
- Bessone F, Hernandez N, Tagle M, Arrese M, Parana R, Méndez-Sánchez N, et al. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the liver. *Ann Hepatol*. 2021;24:100321. doi:10.1016/j.aohp.2021.100321
- Chalasanani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):878-898. doi:10.14309/ajg.0000000000001259.
- Bustíos Sánchez C, Sumire Umeres J, Asato Higa C, Monge Zapata V. Toxicidad hepática inducida por terbinafina en el contexto de una pandemia por SARS-CoV-2: reporte de un caso. *Rev Gastroenterol Peru*. 2021 Abr;41(2):107-111. doi:10.47892/rgp.2021.412.1280.
- Categorization Of The Likelihood Of Drug Induced Liver Injury [Internet]. En: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado el 13 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548392/>
- Martínez de Guzmán M, Martínez-Crespo JJ. Hepatitis por finasterida [Finasteride-induced hepatitis]. *Farm Hosp*. 2006;30(6):385. doi:10.1016/s1130-6343(06)74011-9
- Categorization Of The Likelihood Of Drug Induced Liver Injury [Internet]. En: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado el 13 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548392/>
- Hazlehurst JM, Oprescu AI, Nikolaou N, Di Guida R, Grinbergs AE, Davies NP, et al. Dual-5α-Reductase Inhibition Promotes Hepatic Lipid Accumulation in Man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):103-113. doi:10.1210/jc.2015-2928.
- Sjs G, Nnk L. Tamsulosin and Hepatic Failure: Case Study, Review of Literature and Summary of Hepatic effects of Common Urological Medications. *Internet J Urol*. 2011;8(1). doi:10.5580/581.
- Fremont L, Diebold MD, Thieffin G. Hépatite aiguë pseudo-angiocholique probablement induite par la tamsulosine. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30(10):1224-1225. doi:10.1016/s0399-8320(06)73517-5.
- Panahi L, Surani SS, Udeani G, Patel NP, Sellers J. Hepatotoxicity Secondary to Levofloxacin Use. *Cureus*. 2021;13(6):e15973. doi:10.7759/cureus.15973.
- Tamsulosin [Internet]. En: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado el 13 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548017/>

Correspondencia:

Stalin Yance Contreras
 Urb. Mariscal Cáceres Mz. S17, Lote 18, San Juan de Lurigancho,
 Lima, Perú
 Teléfono: (+51) 992428643
 Correo: stalinyance25@gmail.com

Extracción endoscópica de banda gástrica migrada

Endoscopic retrieval of migrated gastric band

Juan Antonio Chirinos-Vega¹ , Eduardo Vesco-Monteagudo¹ , Patricia Valera-Luján² , Aurelio Barboza-Beraún^{3,4} 

¹ Médico gastroenterólogo, Clínica Angloamericana. Lima, Perú.

² Médica gastroenteróloga, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

³ Médico Cirujano Bariátrico y Oncológico, Clínica San Felipe. Lima, Perú.

⁴ Médico Cirujano Bariátrico y Oncológico, Clínica Avendaño. Lima, Perú.

Recibido: 14/07/2023 - Aprobado: 07/09/2023

RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente mujer de 47 años, portadora de una banda gástrica ajustable desde el año 2018, quien presenta dolor abdominal por migración intragástrica de la misma, pudiendo extraerla exitosamente via endoscópica con ayuda de litotriptor de Sohendra.

Palabras clave: *Gastroplastia; Endoscopia; Complicaciones Posoperatorias; Cirugía Bariátrica (fuente: DeCS Bireme).*

ABSTRACT

This is a case report of a 47-year-old woman, carrier of an adjustable gastric band since 2018, that developed abdominal pain due to partial migration into the stomach. which was successfully removed endoscopically using Sohendra's lithotriptor.

Keywords: *Gastroplasty; Endoscopy; Postoperative Complications; Bariatric Surgery (source: MeSH NLM).*

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública que está en aumento. Actualmente contamos con técnicas quirúrgicas para el tratamiento de obesidad mórbida refractaria a terapia nutricional y ejercicio. La banda gástrica ajustable laparoscópica (BGAL) fue uno de los procedimientos más populares en el mundo hace 2 décadas por ser un procedimiento rápido, reversible con pocas complicaciones perioperatorias y que preservaba la anatomía, sin embargo, sus complicaciones a largo plazo han hecho que actualmente no sea el más recomendable. Dentro de las principales complicaciones reportadas están la perforación de la banda gástrica y su secundaria migración intragástrica. Se reporta el caso de una paciente mujer con esta complicación a la que se le retiró exitosamente la banda gástrica vía endoscópica.

REPORTE DE CASO

Se reporta el caso de una paciente mujer de 47 años, con antecedente de obesidad grado I (IMC:30 kg/m²), portadora de una banda gástrica ajustable por 4 años, la cual cursa con cuadro de dolor abdominal epigástrico y plenitud post prandial asociado a aumento de peso en los últimos 6 meses. 3 meses antes, por síntomas persistentes se realiza una endoscopia alta donde se encuentra la banda gástrica migrada dentro de la cavidad gástrica, por lo cual se programa para retiro de la banda gástrica.

Se le realiza endoscopia alta terapéutica: a nivel subcardial se observa banda gástrica con una migración del 90% dentro de la cavidad gástrica. Se procede a pasar guía hidrofílica alrededor de la banda y de su retenedor, realizando 2 pases con litotriptor de Sohendra (Figuras 1),

Citar como: Chirinos-Vega JA, Vesco-Monteagudo E, Valera-Luján P, Barboza-Beraún A. Extracción endoscópica de banda gástrica migrada. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):273-6. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1395



Figuras 1. Retroflexión: en región subcardial banda gástrica visible en su totalidad, inserción de guía alrededor de la banda, acoplada litotriptor de Sohendra para sección.

para romper la banda en fragmentos y así poder extraerlos con asa de polipectomía (Figura 2). Se revisa que banda fue extraída por completo (Figuras 3). Se utiliza sobretubo por ser muy difícil su extracción a nivel cervical. Al finalizar el procedimiento se observan desgarros mucosos esofágicos superficiales, sin sangrado activo. Se verifica la salida de la totalidad de la banda gástrica y el catéter. La paciente se despertó sin dolor y tuvo manejo ambulatorio sin intercurencias. El puerto de la banda se puede retirar antes o después de la extracción endoscópica, la extracción se puede realizar por vía laparoscópica simultáneamente si tenemos alguna duda intra- abdominal del procedimiento endoscópico o después como en nuestro caso con anestesia local (Figura 4).

La cirugía bariátrica es un tratamiento efectivo para tratar la obesidad mórbida, generando pérdida de peso sostenida, mejoría de comorbilidades relacionadas y calidad de vida. Dentro de las alternativas terapéuticas más utilizadas se encuentran la manga gástrica, derivación biliopancreática, bypass gástrico en Y de Roux y la banda gástrica ajustable. La manga gástrica es actualmente el procedimiento más realizado a nivel mundial. En los últimos años nuevos dispositivos mínimamente invasivos y de colocación por vía endoscópica han sido introducidos como los balones intragástricos (2).

DISCUSIÓN

La obesidad es un problema de salud pública que está incrementando con los años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta en el 2016 más de 650 millones de adultos mayores de 18 años con obesidad, que corresponde al 13% de la población adulta, triplicándose la prevalencia desde 1975 (1).

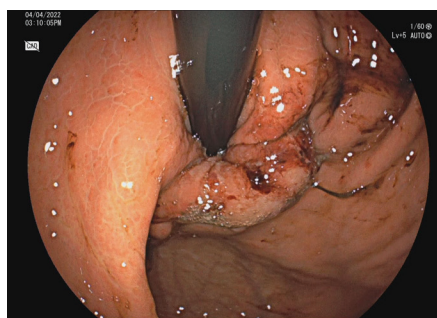
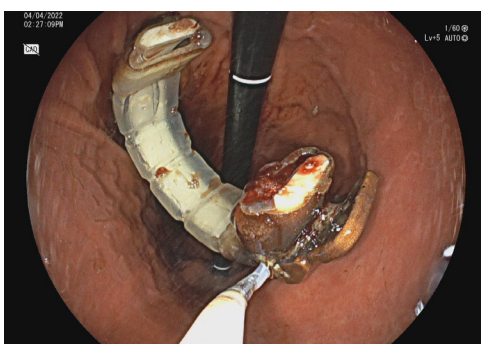
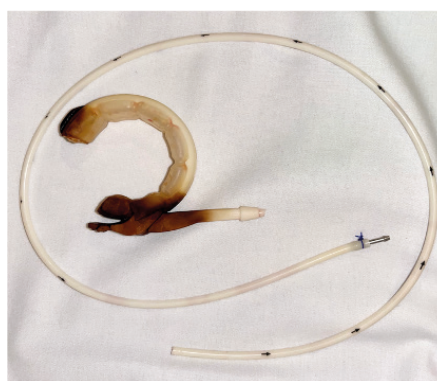


Figura 2. Banda seccionada, tomada con asa de polipectomía.

Figuras 3. Banda gástrica y tubo conector extraídos en su totalidad.

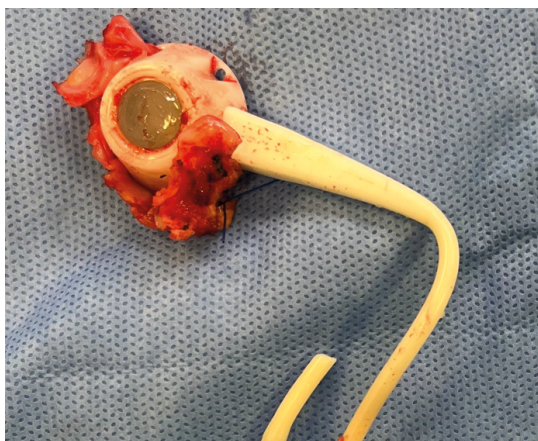


Figura 4. Puerto de la banda extraído de la pared abdominal.

En el 2001 fue aprobada la banda gástrica ajustable laparoscópica por la FDA y fue uno de los procedimientos más populares para el tratamiento de la obesidad mórbida en el mundo por ser rápido, reversible, con pocas complicaciones perioperatorias y por preservar la anatomía. Sin embargo, dadas las complicaciones a mediano y largo plazo, actualmente representa menos del 2-3% de todas las operaciones bariátricas a nivel mundial ⁽³⁾.

A pesar de sus ventajas, a largo plazo, se reportaron complicaciones como el deslizamiento agudo de la pared gástrica, dilatación irreversible de la bolsa, dilatación esofágica, infección del puerto subcutáneo, fuga, desconexión del sistema de catéter y puerto, torsión del puerto y erosión de la banda, que secundariamente puede llevar a una migración intragástrica de la misma. Se reporta una incidencia de estas complicaciones del 6% al 26% ^(4,5).

Las erosiones pueden ser tempranas (<6 meses) o tardías (>6 meses) dependiendo del tiempo desde la operación inicial. Las erosiones tempranas son poco frecuentes y pueden presentarse con peritonitis aguda. Las erosiones tardías suelen presentarse después del año, con síntomas leves o en algunos casos asintomáticos. Los principales síntomas reportados son el aumento de peso, dolor epigástrico y la infección del puerto ^(5,6).

Existen varias hipótesis respecto a la causa de las erosiones causadas por la banda gástrica. La más aceptada es por la isquemia de la pared gástrica secundaria a la banda apretada; también, las suturas gastrogástricas sobre la hebilla pueden causar úlceras por presión y necrosis del fondo que lo cubre y por consiguiente migración de la banda. Por otro lado, las erosiones tempranas, principalmente los casos que ocurren poco después de la operación, probablemente se deban a una lesión y perforación del estómago durante la inserción del dispositivo ⁽⁷⁾.

La extracción es el tratamiento de elección ante la detección de la erosión de la banda y su consecuente

migración, puede realizarse mediante cirugía abierta, laparoscópica o extracción endoscópica que actualmente es el manejo de elección y fue lo que se realizó con nuestro paciente. Dentro de las ventajas del manejo endoscópico están evitar una operación abdominal mayor junto con sus riesgos asociados, ausencia de dolor post operatorio y se limita la fuga de contenido gástrico y la aparición de peritonitis, además de ser un procedimiento ambulatorio. Sólo en casos donde los pacientes son asintomáticos, con adecuada pérdida de peso y con una pequeña porción de la banda migrada se puede optar por la vigilancia y extracción diferida ^(8,9).

Endoscópicamente se describen 3 estadios de migración al lumen del estómago. En el estadio 1, solo una pequeña parte de la banda es visible; en el estadio 2, más del 50% de la banda es visible (migración parcial) y en el estadio 3, se ve la totalidad de la banda y el tubo conector (migración total) ⁽¹⁰⁾.

Se describen algunas condiciones que pueden dificultar la extracción endoscópica como la presencia de adherencias densas, incapacidad para cortar la banda, banda mínimamente erosionada y la falta de visibilidad del tubo conector, así como la falta de preparación del endoscopista o de materiales adecuados para su extracción ⁽⁹⁾.

En el caso de nuestra paciente se veía el 80-90% de la banda por lo cual se optó por el tratamiento endoscópico que es menos invasivo e ideal. Se puede realizar la sección de la banda con ayuda de tijeras endoscópicas, needle knife o con ayuda de una guía acoplada a un litotriptor mecánico como fue el caso. Además, en casos en los que la banda es visible mínimamente y no se pueda cortar la banda mediante las técnicas ya mencionadas, se puede colocar un stent metálico a través de la banda gástrica para producir necrosis del tejido por presión, de esta forma mayor erosión y exposición de la banda ^(8,10).

En conclusión, la extracción endoscópica es el tratamiento de elección de una banda gástrica ajustable erosionada y migrada por ser mínimamente invasivo, para lo cual se requiere una técnica adecuada y que sea visible endoscópicamente más de la mitad de la banda para facilitar su extracción. Se debe sospechar la migración tardía de la banda ante el aumento de peso, dolor epigástrico e infección del puerto. Es el primer reporte de caso de manejo endoscópico de esta complicación en nuestro país y se debe difundir por ser una alternativa segura y superior a la cirugía.

Conflictos de interés: No se declaran conflictos de interés por parte de ningún autor.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado el 10 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

2. Nguyen, N., Varela, J. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14,160–169. doi: 10.1038/nrgastro.2016.170.
3. Didziokaite G, Poskus T, Malakauskiene L, Ramasauskaite D. Penetration of the gastric band through the gastric wall during pregnancy: A rare case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021;89:106640. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106640.
4. Di Lorenzo N, Lorenzo M, Furbetta F, Favretti F, Giardiello C, Boschi S, *et al.* Intra-gastric gastric band migration: erosion: an analysis of multicenter experience on 177 patients. *Surg Endosc.* 2013 Apr;27(4):1151-7. doi: 10.1007/s00464-012-2566-z.
5. Coskun H, Bozkurt S, Atak T, Kadioglu H. Endoscopic management of penetrated adjustable gastric band with its connecting tube: report of a case. *Obesity facts.* 2011;4(3):244–247.
6. El-Hayek K, Timratana P, Brethauer SA, Chand B. Complete endoscopic/transgastric retrieval of eroded gastric band: description of a novel technique and review of the literature. *Surg Endosc.* 2013 Aug;27(8):2974-9. doi: 10.1007/s00464-013-2856-0.
7. Girardi V, Barone G, Gualtierotti M, De Martini P, Mutignani M, Crippa J, *et al.* Laparoscopic Adjustable Gastric Band: Case Report of Erosion with Intra-gastric Migration Requiring an Extreme Surgical Approach. *Obes Surg.* 2020;30:2030–2032. doi: 10.1007/s11695-020-04455-x.
8. Miranda da Rocha LC, Ayub Pérez OA, Arantes V. Endoscopic management of bariatric surgery complications: what the gastroenterologist should know. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016 Jan-Mar;81(1):35-47. doi: 10.1016/j.rgmx.2015.06.012.
9. Robinson TJ, Soriano C, Larsen M, Mallipeddi MK, Hunter JA, Chang L. Endoscopic removal of eroded laparoscopic adjustable gastric bands: a preferred approach. *Surg Obes Relat Dis.* 2020 Aug;16(8):1030-1034. doi: 10.1016/j.soard.2020.04.034
10. Nocca D, Frering V, Gallix B, de Seguin des Hons C, Noël P, Foulonge MA, *et al.* Migration of adjustable gastric banding from a cohort study of 4236 patients. *Surg Endosc.* 2005 Jul;19(7):947-50. doi: 10.1007/s00464-004-2183-6.

Correspondencia:

Patricia Valera Luján

Dirección: Av. La Merced 647, Santiago de Surco, Lima, Perú.

Celular: 992004697

Correo: patricia.valera@unmsm.edu.pe

Cáncer colorectal en el embarazo. Reportes de caso

Colorectal cancer in pregnancy. Case reports

Silvia Ivonne Haro Sánchez¹ , Samy Liz Jave Cardich¹ 

¹ Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional "Alberto Sabogal Sologuren", Callao, Perú.

Recibido: 16/12/2022 - Aprobado: 08/06/2023

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) durante el embarazo es una neoplasia poco frecuente, con una incidencia entre el 0,07- 0,1% en la población. Para un diagnóstico preciso es necesaria una alta sospecha y con ello realizar pruebas diagnósticas oportunas. Cuando no se tiene sospecha ni se busca el diagnóstico, el pronóstico suele ser malo, ya que muchas veces se halla en estado avanzado. Presentamos los casos de dos gestantes de 27 y 31 años, diagnosticadas de adenocarcinoma colorrectales medianamente diferenciados a las 29 y 30 semanas de gestación, respectivamente. Debido a la importancia de realizar un diagnóstico oportuno para mejorar la sobrevida de las pacientes, se realizó una búsqueda de información en la literatura en relación con el diagnóstico, manejo y pronóstico de esta patología.

Palabras clave: Neoplasias Colorrectales; Embarazo; Pronóstico (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Colon rectal cancer (CRC) during pregnancy is a rare neoplasia, with an incidence between 0.07-0.1% in the population. For an early diagnosis, a high suspicion is necessary and with it, timely diagnostic tests are carried out. When there is no suspicion and no diagnosis is sought, the prognosis is usually poor since it is often in an advanced state. We present the cases of two pregnant women aged 27 and 31 diagnosed with moderately differentiated colorectal adenocarcinoma at 29 and 30 weeks of gestation, respectively. Due to the importance of making an opportune diagnosis to improve the survival of the patients, a search of information was carried out in the literature in relation to the diagnosis, management and prognosis of this pathology.

Keywords: Colorectal Neoplasms; Pregnancy; Prognosis (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El estudio de Luna Abanto *et al.* (2017) refiere que el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el primer lugar en morbilidad por cáncer a nivel mundial, además es el tercer y segundo lugar en cáncer más común en varones y mujeres, respectivamente. En Perú, el CCR es el octavo cáncer más diagnosticado en la población general ⁽¹⁾. Por otro lado, el estudio de Bardou *et al.* (2022) menciona que el cáncer de colon y recto es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo ⁽²⁾.

En el estudio de Akimoto *et al.* (2021) se observó cambios porcentuales anuales promedio en la incidencia del CCR de inicio precoz (antes de los 50 años) del 7,9% en personas de 20 a 29 años, 4,9% entre los 30 a 39 años y del 1,6% entre los 40 a 49 años durante el período 2004-2016 ⁽³⁾.

Durante el embarazo, las neoplasias más diagnosticadas son el cáncer de mama, el cáncer de cuello uterino, linfomas y leucemias. El CCR durante el embarazo es raro y a menudo se asocia con un mal pronóstico ⁽⁴⁾.

En gestantes, según la literatura, el estadio de Dukes más frecuente es el C; es probable que el CCR ya se encuentre previo al embarazo y que las altas concentraciones de estrógenos y progesterona lo hagan proliferar. Bajo las condiciones de la misma edad y de estadio tumoral, la sobrevida a los 5 años es la misma entre las gestantes y mujeres no embarazadas, aunque en las gestantes es más frecuente hallar metástasis ovárica (25% vs 3-8% de las no gestantes), lo que empobrece su pronóstico ⁽⁵⁾.

Para Akimoto *et al.* ⁽³⁾ algunas asociaciones pronósticas del CCR sugieren peor supervivencia entre las pacientes con CCR de inicio temprano, mientras otras informan un

Citar como: Haro Sánchez SI, Jave Cardich SL. Cáncer colorectal en el embarazo. Reportes de caso. *Rev Gastroenterol Peru.* 2023;43(3):277-82. doi: 10.47892/rgp.2023.433.1457

pronóstico similar a las de inicio tardío. Además, menciona que entre los pacientes con CCR de inicio temprano reciben en promedio de 2 a 8 veces más ciclos de quimioterapia sistémica posoperatoria que los pacientes con CCR de inicio tardío en todos los estadios. No está claro si el tratamiento agresivo para CCR de aparición temprana puede mejorar la supervivencia o no.

La importancia sobre el diagnóstico CCR en estadios tempranos durante la gestación es de vital importancia, porque el pronóstico depende de la oportunidad de un tratamiento precoz. Se realizó una búsqueda de información sobre CCR durante el embarazo ya que se presentaron dos casos de CCR en gestantes de 27 y 31 años, diagnosticadas de adenocarcinoma colorrectales medianamente diferenciados a las 29 y 30 semanas de gestación, respectivamente.

REPORTES DE CASOS

Caso 1

Gestante de 31 años (G3P3003) con 29 semanas de embarazo tiene el antecedente de abuelo materno con cáncer de próstata, presentó episodio de rectorragia de poca cuantía, por lo que no buscó ayuda médica. Semanas después volvió a presentar mismo episodio de rectorragia, pero esta vez con moco, por lo que acude a emergencia, pero la refieren a consulta externa. A las 29 semanas se hospitaliza por cuadro de rectorragia persistente y de mayor volumen, con anemia moderada (Hb de 8,5 gr) requiriendo transfusión de 3 paquetes globulares. Durante el examen físico, se realiza un tacto rectal, se encuentran trazos de rectorragia, pero no se palpan masas. Se realiza una videoproctoscopia y se halla una lesión proliferativa irregular y friable a los 18 cm de margen anal. El resultado de la biopsia es compatible con adenocarcinoma invasivo moderadamente diferenciado de rectosigmoides (G2). Se procede a realizar una resonancia magnética abdomino pélvica, hallando un engrosamiento tumoral circunferencial y sub estenosante de tipo expansivo en colon sigmoides que mide 6 cm. de longitud con pared de hasta 1,5 cm de espesor con infiltración de la capa muscular en interfase con la serosa en toda su extensión, alteración de los planos grasos circundantes y adenopatías de hasta 1 cm sugestivo de compromiso ganglionar secundario, con todo ello se concluye en un estadio clínico (EC) IIA (pT3N0M0). Bajo el diagnóstico de CCR hecho a las 29 semanas de gestación, y bajo la decisión de la paciente por esperar la maduración fetal, se decide por junta médica terminar la gestación entre la semana 34 y 35. Realizan la cesárea a las 34 semanas de gestación, obteniéndose un recién nacido vivo sin complicaciones (durante acto operatorio no se evidencian nódulos hepáticos ni implantes peritoneales, y se palpa tumoración de 6x4 cm con retracción del meso y de la serosa de la unión rectosigmoidea. Móvil, no dilatación de asas delgadas ni gruesa). Posteriormente es evaluada por cirugía oncológica, quien la cataloga como candidata para resección anterior. A los 20 días de la cesárea, le realizan

laparotomía exploratoria más resección anterior baja con coloproctostomosis T-T más apendicetomía (mayo 2022). Durante el acto operatorio, hallan una tumoración dependiente de recto sigmoides de 8x8 cm que no sobrepasa la serosa y con adenopatía macroscópica a nivel de raíz de arteria mesentérica inferior, cirugía catalogada como R0.

La paciente recibió tratamiento con 8 sesiones de capecitabina hasta enero 2023 (EC II A operado). Actualmente en controles oncológicos.

Caso 2

Gestante de 27 años (G4 P2012) sin antecedentes de importancia, presenta una historia de rectorragia desde la segunda semana de gestación. A las 17 semanas acude a emergencia por presentar deposiciones con sangre de escaso volumen, tenesmo rectal y dolor abdominal, no se le llega a realizar tacto rectal y es enviada con sintomáticos a casa. A las 29 semanas de gestación vuelve acudir a la emergencia por dolor abdominal y rectorragia ocasional, le realizan un tacto vaginal describiendo: "se palpa tumoración de +/-5x4 cm, bordes irregulares en cara posterior de vagina, cérvix anterior." Pero al realizarle la eco transvaginal: "gestación única activa de 29 semanas y cérvix ecográficamente conservado al momento del examen", por lo que es enviada a casa con indicaciones de signos de alarma. A las 30 semanas de gestación nuevamente acude por emergencia por deposiciones con sangre, pujo, tenesmo rectal y dolor abdominal por lo que le realizan tacto vaginal: se palpa por detrás de cérvix masa endurecida de +/- 4x5 cm, de consistencia dura y al tacto rectal describen: se palpa tumoración de 4x5 cm. Se hospitaliza con una anemia severa (Hb de 6,9 gr/dL). Durante el examen físico, se realiza un tacto rectal y se palpa una masa de superficie irregular y con dedo de guante con sangrado rojo rutilante. Se procede a realizar una videoproctoscopia, se ingresa equipo hasta la unión rectosigmoidea, observando desde los 5 cm de margen anal una lesión de aspecto proliferativo, ulcerado que se extiende de manera circunferencial hasta la unión recto sigmoide. El resultado de la biopsia arroja adenocarcinoma medianamente diferenciado. Posterior a ello se realiza una resonancia magnética pélvica con contraste hallando engrosamiento de aspecto neofornativo circunferencial estenosante de unión recto sigmoide con adenomegalia de 10 mm (Figura 1).

A las 32 semanas de gestación se le realiza una cesárea, obteniendo un recién nacido vivo sin complicaciones (en informe operatorio sólo reporta tumoración rectal). Le realizan un control de resonancia magnética pélvica, hallando un engrosamiento en la unión recto sigmoide con signos de infiltración hacia peritoneo visceral posterior y extensión ganglionar. Se realiza una videoproctoscopia de control hallando que, a los 10cm de margen anal, se observa lesión proliferativa con área de necrosis y fibrina que estenosa el lumen, se toman biopsias, con resultado adenocarcinoma invasivo moderadamente diferenciado

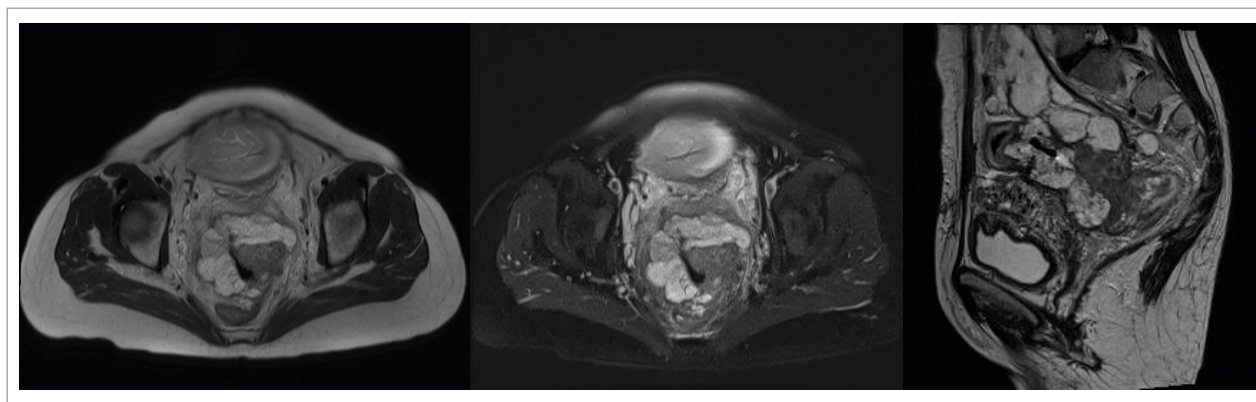


Figura 1. Lesión exofítica infiltrativa de unión recto sigmoide que infiltra tercio superior de recto, respeta vejiga, vagina y tercio medio inferior de recto.

con características mucinosas, siendo estadiado hasta ese momento como cT4N2M0 EC IIIc irresecable por lesión adherida firmemente a hueso sacro y pelvis congelada. Inicia neoadyuvancia con CAPOX por 3 sesiones. Sin embargo, la paciente empieza a presentar cuadros obstructivos a repetición, por lo que la operan de emergencia y queda con colostomía. Posterior a ello continúa con radioterapia y quimioterapia.

Dos meses después le realizan una colostomía por cuadros obstructivos a repetición, poco tiempo después deciden iniciar tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Meses después del inicio del tratamiento oncológico se realiza control tomográfico y se halla un engrosamiento en recto con captación de contraste y nódulos en pulmón izquierdo a descartar metástasis, además de compromiso retroperitoneal, para aórticos e intercavo aórticos (Figura 2 y 3).

Cinco meses después del último control, se realiza una nueva videoproctoscopia de control, hallando que, a

los 8 cm. de margen anal, se observa lesión proliferativa mamelonada con áreas de necrosis, que estenosa la luz en un 90% no permitiendo paso del equipo; se realiza nuevo control tomográfico, hallando hidronefrosis bilateral y extensión regional de la enfermedad (Figuras 4 y 5).

Por limitada funcionalidad, postración en cama y dolor oncológico intratable, oncología médica no la considera a continuar con tratamiento sistémico por lo que planteó manejo paliativo en casa. Paciente falleció.

DISCUSIÓN

Los tumores malignos que complican el embarazo son raros y afectan de 1 de cada 1000 -1500 embarazos (6). La asociación de neoplasias con embarazo es infrecuente, con una incidencia del 0,07- 0,1% (7).

El promedio de edad de presentación de CCR en gestantes es de 31 años (con un rango de 16 a 48 años).



Figura 2. Gran lesión exofítica infiltrativa de unión recto sigmoide que infiltra tercio superior de recto, porción externa supero posterior de útero, mesorecto e invasión de vejiga.

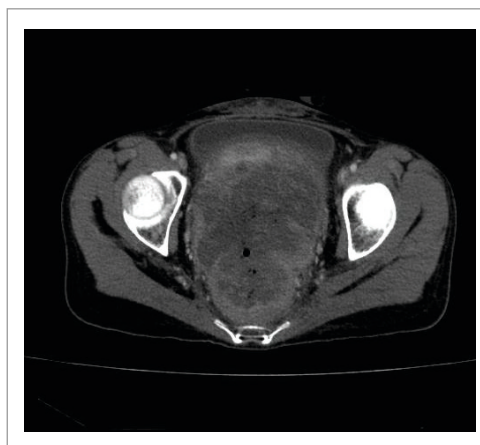


Figura 3. Signo tomográfico de metástasis pulmonar parahiliar izquierda.

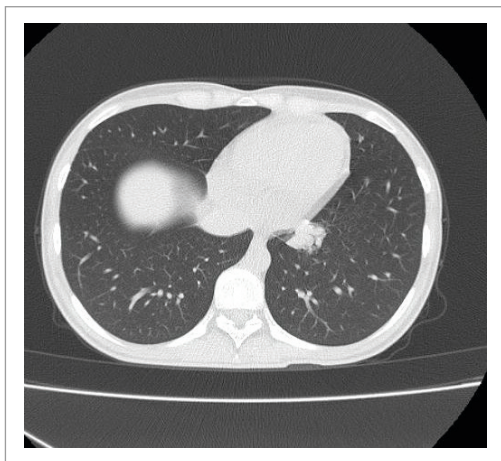


Figura 4. Signos de hidronefrosis bilateral.

La mayoría de los tumores se ubican en el recto y en colon sigmoides. La causa del CCR en el embarazo aún no está clara, aunque el 23% de los pacientes tienen antecedentes familiares. Los factores predisponentes incluyen la no poliposis hereditaria CCR (como el síndrome de Lynch), adenoma de colon familiar, Síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers y síndrome de enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, los pacientes con alto los factores de riesgo representan solo una pequeña proporción de CCR pacientes durante el embarazo; Girard *et al.* han investigado 19 pacientes con CCR durante el embarazo, y solo 4 pacientes tenían fuertes factores de susceptibilidad. Por lo tanto, los clínicos deben prestar atención a los factores predisponentes y familiares historia de los pacientes sospechosos. Una de las pacientes en este caso no tenía antecedentes familiares o factores predisponentes, después de preguntas repetidas ⁽⁷⁾.

En promedio, la mayor cantidad de gestantes con CCR, son diagnosticadas después de las 20 semanas ⁽⁸⁾. Los síntomas son similares a los de la población general (mujeres sin embarazo), entre los más frecuentes se mencionan: rectorragia, cambios en el ritmo evacuatorio, constipación, tenesmo, pérdida de peso, diarrea y anemia crónica. La anemia durante el embarazo puede enmascarar los síntomas hemorrágicos causados por el tumor ⁽⁹⁾.

La fisura anal y las hemorroides son causas comunes de sangrado rectal durante el embarazo. El cáncer colorrectal a menudo se presenta con sangrado rectal encontrándose en cerca de la mitad de las pacientes, pero este síntoma es pasado por alto por una alta proporción de pacientes ⁽¹⁷⁾. Un diagnóstico erróneo de hemorroides es comúnmente hecho. Sin embargo, los síntomas que lo acompañan y son observados a menudo son particularmente el tenesmo y diarrea o dolor, lo que debe levantar sospechas ⁽⁷⁾.

El CCR localmente avanzado o metastásico se diagnostica con más frecuencia en embarazadas que en



Figura 5. Hidronefrosis bilateral y signos de extensión regional de la enfermedad, tumoración exofítica de gran tamaño, con centro necrótico.

las no embarazadas porque la presentación de los signos y síntomas del CCR muchas veces son atribuibles al embarazo y con ello se retrasa su búsqueda y diagnóstico ⁽¹⁰⁾. En un estudio de 42 gestantes con CCR, la mayoría de ellas (93%) fueron diagnosticadas en un estadio avanzado (III o IV) y además se encontró que la mayor parte de ellas tenían tumores de cáncer colorrectal del lado izquierdo (81%) ⁽¹¹⁾.

La colonoscopia y la biopsia son los estándares de oro para diagnosticar el CCR. Para pacientes con sospecha de CCR durante el embarazo, se puede considerar la sigmoidoscopia rectal, preferiblemente después del segundo trimestre ^(7,12).

Los riesgos de la colonoscopia incluyen: desprendimiento de placenta como consecuencia de insuflación enérgica con presión sobre el útero, lesiones fetales por hipotensión o hipoxia materna durante la sedación profunda, perforación del intestino por dificultad técnica, etc. En un estudio sobre 192 casos, para minimizar riesgos materno-fetales, recomiendan: administración de oxígeno al paciente durante la colonoscopia, minimización de la insuflación, posicionamiento de la gestante sobre decúbito lateral izquierdo y sedación con meperidina y no con diazepam/midazolam. La colonoscopia parcial es conveniente debido a la mayor tolerancia del paciente y menor riesgo de lesiones al feto. Sin embargo, el riesgo de tumores sincrónicos (5% de los casos), hace de la rectosigmoidoscopia sea una herramienta para utilizar

siempre que no podamos realizar una colonoscopia. Por lo tanto, el examen colonoscópico no debe detenerse en la primera lesión encontrada, y debe progresar como tanto como sea posible ⁽¹³⁾.

El diagnóstico tardío le confiere un peor pronóstico, aunque el embarazo en sí mismo no afecta la evolución natural de la enfermedad. La patogenia del CCR en el embarazo no está del todo dilucidada. Algunos autores avalan la hipótesis de que los receptores de estrógenos y progesterona pueden estar involucrados en la carcinogénesis del CCR durante el embarazo. Los estudios confirman que muchos tumores de colon tienen receptores de estrógenos y progesterona; además, el aumento de los niveles de las hormonas sexuales en mujeres embarazadas podría estimular la proliferación de los cánceres de colon que presentan estos receptores ⁽¹⁴⁾.

El pronóstico perinatal no se ve afectado por la neoplasia misma, incluso en casos con metástasis múltiples, sino por el tratamiento indicado para la madre. El manejo dependerá fundamentalmente del estadio de la neoplasia y de la edad gestacional ⁽¹⁴⁾.

No existe un tratamiento estándar reconocido para el CCR. En el embarazo, los métodos de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia. Al formular un plan de tratamiento, la edad gestacional, ubicación del tumor, estadio, presencia de complicaciones, y los deseos del paciente necesitan ser tomados en consideración. En las primeras 20 semanas de embarazo, el retraso en el tratamiento puede conducir a la progresión de la enfermedad y comprometer la vida de la madre; por lo tanto, el embarazo sería interrumpido y el tratamiento no difiere de la no gestante (cirugía). La controversia es para los casos de más de 20 semanas de gestación; aunque la cirugía podría retrasarse para salvar al feto, también se vería comprometido el pronóstico de la madre. Se podría retrasar hasta las 32 semanas de gestación después del consentimiento informado, ya que los pulmones fetales se han desarrollado y madurado, lo que asegura que el feto pueda sobrevivir. Hay autores que opinan que con una exploración adecuada es posible extirpar la neoplasia sin afectar al útero y su contenido; otros, por el contrario, piensan que la cirugía debería realizarse dos semanas tras la cesárea o el parto, cuando la vascularización pélvica de la paciente se reestablezca ⁽¹⁵⁾.

La resección de la enfermedad ovárica micro metastásica no ha demostrado aumentar la supervivencia, por lo que algunos autores únicamente recomiendan la ooforectomía en los casos de presencia macroscópica de metástasis ováricas. Otros autores, por el contrario, recomiendan la ooforectomía de forma rutinaria ⁽¹⁶⁾.

La elección del parto se basa en la presencia o ausencia de obstrucción del canal de parto y las indicaciones obstétricas; el tumor en sí no es una indicación para cesárea. Cuando un paciente con CCR se somete a una cesárea, el tratamiento quirúrgico se puede realizar durante la

cesárea, o puede ser realizada unas semanas después de que el útero se regenera y la congestión pélvica mejore, ya que, dada la congestión pélvica durante el puerperio, puede haber más pérdida de sangrado durante la cirugía de CCR. Por lo tanto, si el estado del paciente es estable, tal vez sea preferible realizar el tratamiento quirúrgico para el CCR después del puerperio. La mayoría de los investigadores recomiendan la quimioterapia posparto. Para CCR avanzado y metastásico, se recomienda régimen de quimioterapia basado en FOLFOX [oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo (5-FU)] ⁽¹⁶⁾.

La sobrevida del feto se define por la presencia de metástasis a la placenta, la cual es rara, siendo la metástasis ovárica más frecuente en las embarazadas 23% vs 8% de las no embarazadas (sobrevida de 3-12 meses en gestantes). El CCR no tiene efectos conocidos sobre el feto (en el contexto de no metástasis a la placenta), salvo las derivadas de la prematuridad en los casos en los que la situación clínica haga necesaria la finalización de la gestación antes de las 37 semanas. En los presentes casos clínicos expuestos, los recién nacidos vivos no tuvieron ninguna complicación y tuvieron una evolución favorable.

En conclusión, debido al enmascaramiento de los síntomas propias del embarazo con los del CCR, el diagnóstico de éste se realiza tardíamente, afectando a la sobrevida de la gestante. Ante la mínima sospecha de pacientes con clínica sugestiva, no debemos perder tiempo y debemos realizar las pruebas pertinentes y oportunas para descartar esta patología. En el presente caso, la rectorragia asociada a la enfermedad hemorroidal durante el embarazo fue un confusor repetitivo que no permitió un diagnóstico oportuno, lo que subraya la importancia de realizar el tacto rectal durante la evaluación de la gestante, explicar a la paciente que es de suma importancia una evaluación completa ya que es un examen seguro; al igual que de ser una sospecha muy alta, la realización de una proctoscopia para confirmar el diagnóstico.

Finalmente, la decisión de la madre es un factor muy poderoso al hora de la toma de decisiones y con ello exponerle los riesgos que corre sobre su pronóstico al retrasar el inicio del tratamiento, debe ser una prioridad de todo médico.

Conflictos de interés: Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Luna-Abanto J, Rafael-Horna E, Gil-Olivares F. Cáncer colorrectal en adultos jóvenes: características clínico-epidemiológicas en la población peruana. *Rev Gastroenterol Peru.* 2017;37(2):137-141.
2. Bardou M, Rouland A, Martel M, Loffroy R, Barkun AN, Chapelle N. Review article: obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022 Aug;56(3):407-418.
3. Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Apr;18(4):230-243.

4. Sravanthi MV, Suma Kumaran S, Palle A, Bojanapally P. Adenocarcinoma of Sigmoid Colon Diagnosed in Pregnancy: A Case Report. *Cureus*. 2020;12(7):e9491.
5. Luna-Abanto J, Rafael-Horna E, Gil-Olivares F. Cáncer de colon metastásico diagnosticado durante el tercer trimestre de la gestación. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2011;76(2):122-126.
6. Albright CM, Wenstrom KD. Malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;33:2-18.
7. Yang H, Han X. Colorectal cancer in pregnancy: a case report and literature review. *J Gastrointest Oncol*. 2021 Apr;12(2):885-891.
8. Vergara RA, Nariño RO, Carvajal CS, Carvajal CJ. Manejo del cáncer de recto durante el embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2011;76(4):269-274.
9. Kocián P, de Haan J, Cardonick EH, Uzan C, Lok CAR, Fruscio R, et al. Management and outcome of colorectal cancer during pregnancy: report of 41 cases. *Acta Chir Belg*. 2019 Jun;119(3):166-175.
10. Rogers JE, Woodard TL, Gonzalez GM, Dasari A, Johnson B, Morris VK, et al. Colorectal cancer during pregnancy or postpartum: Case series and literature review. *Obstet Med*. 2022;15(2):118-124.
11. Munteanu O, Voicu D, Voiculescu DI, Negreanu L, Georgescu TA, Sajin M, et al. Colon cancer in pregnancy: a diagnostic and therapeutic challenge. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(1):307-317.
12. Predescu D, Boeriu M, Constantin A, Socea B, Costea D, Constantinoiu S. Pregnancy and Colorectal Cancer, from Diagnosis to Therapeutical Management - Short Review. *Chirurgia (Bucur)*. 2020;115(5):563-578.
13. Carbajal S. Manejo del cáncer de recto durante el embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 76(4):269-274.
14. Toosi M, Moaddabshoar L, Malek-Hosseini SA, Sasani MR, Mokhtari M, Mohammadianpanah M. Rectal cancer in pregnancy: A diagnostic and therapeutic challenge. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2014;26(3):175-9.
15. McCormick A, Peterson E. Cancer in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Jun;45(2):187-200.
16. Pellino G, Simillis C, Kontovounisios C, Baird DL, Nikolaou S, Warren O, et al. Colorectal cancer diagnosed during pregnancy: systematic review and treatment pathways. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;29(7):743-753. doi: 10.1097/MEG.0000000000000863. PMID: 28252463.

Correspondencia:

Silvia Ivonne Haro Sánchez
Jr. Costa Rica 140 Jesús María, Lima. Perú.
Email: haro.sanchez.silvia@gmail.com

Samy Liz Jave Cardich
Urb. II, Sector Izquierdo, Ciudad del Deporte, Ventanilla, Callao,
Perú
Email: saljacar988@gmail.com

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.
www.revistagastroperu.com

Indexaciones:

