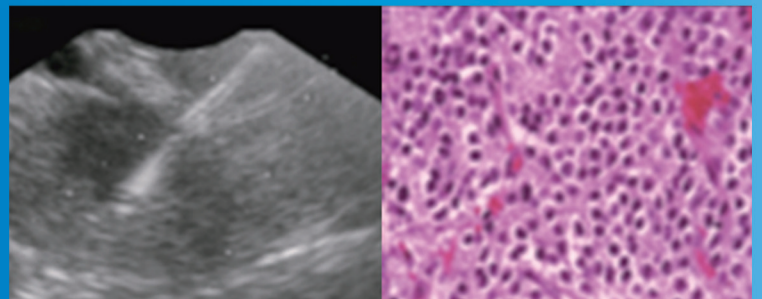


gen

Revista de la
Sociedad
Venezolana de
Gastroenterología



Tumor carcinoide de páncreas

Pantoprazol

PANUM 40mg

Tabletas con Cubierta Entérica / Inyectable

BIOEQUIVALENTE

ACCESIBLE

EFICAZ

SEGURO



E.F.36.795



E.F.37.129

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Fundador Dr. Joel Valencia Parparcén †

ISSN 0016-3503 Depósito Legal pp 197602CS570



REVISTA GEN

Editor Director

Carmen Gioconda Zuramay
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas.

Editores Asociados

Leonardo Sosa-Valencia
Centro de Investigaciones Tecnológicas Ecoendoscópicas (CITE), Caracas.
Carlos Sánchez Sánchez
Policlínica Santiago de León, Caracas.
Dianora Navarro
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas.

Asistente a la Redacción

Andrea Mazzaglia

Corrección de textos

Oscar González
Policlínica Santiago de León, Caracas.

Comité de Arbitraje

María Josefina Rodríguez-Carrasquel
Policlínica Metropolitana, Caracas.
Magaly Rodríguez-Guerrero
Hospital "Dr. J.M de los Ríos", Caracas.

Comité Institucional

Cristóbal Betancourt
Hospital de Clínicas Caroní, Puerto Ordaz.
Guillermo Veitia
Hospital Vargas de Caracas, Caracas.
Ricardo Méndez
Clínica Santa Sofía, Caracas.

Comité de Revista

Carlos Sánchez Sánchez
Policlínica Santiago de León, Caracas.
William Folkmanas
Hospital General del Oeste Dr. José Gregorio Hernández, Caracas.

Comité de Redes

Iván Malchiodi
Hospital Universitario Manuel Nuñez Tovar, Maturín.
María Teresa Artís
Hospital Universitario Luis Razetti, Puerto La Cruz.
Manuel Gómez
Policlínica Santiago de León, Caracas.

Comité Mentor

Saturnino Fernández
Hospital Universitario de Caracas, Caracas.
Luis Rodríguez de León
Hospital "Dr. Carlos J. Bello" Cruz Roja Venezolana, Caracas.
Nelson Carrillo-Penno
Policlínica Santiago de León, Caracas.

Consejo Editorial

Rafael Anato
Hospital de Clínicas Caracas, Caracas.
Virginia Armas
Gastro Express, Caracas.
María Teresa Arrieché
Hospital General del Oeste Dr. José Gregorio Hernández, Caracas.
Ydaly Bonilla
Hospital de Clínicas Caracas, Caracas.
Víctor Bracho
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas.
Manuel Bronstein
Hospital Oncológico Padre Machado, Caracas.

Manuel Carreiro
Hospital "Dr. Domingo Luciani", Caracas.
Rosalba Casanova
Centro Médico Quirúrgico VidaMed, Caracas.
Lucy Dagher
Policlínica Metropolitana, Caracas.
María Gabriela Delgado
Clínica Félix Boada, Caracas.
Carla Dias
Policlínica Santiago de León, Caracas.
Jacobó Dib-Hernández
Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas.
Marlene Domínguez
Hospital "Dr. Domingo Luciani", Caracas.
Alba Fonseca
Centro Policlínico Valencia, Valencia.
Miguel Garassini
Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas.
Ioannis Giannopoulos
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas.
Ileana González
Hospital "Dr. J.M de los Ríos", Caracas.
Celso González Marsal
Clínica Virgen de Guadalupe, Falcón.
Anna Maria Isern
Hospital Oncológico Padre Machado, Caracas.
Antoinette Khoury
Centro Policlínico Valencia, Valencia.
Maribel Lizarabál
Hospital Universitario de Maracaibo, Maracaibo.
Zully Latuff
Hospital Universitario de Maracaibo, Maracaibo
Yrma Linares
Hospital de Clínicas Caracas, Caracas.
Campo Elías Lindado
Policlínica Paraguaná, Punto Fijo.
Cesar Louis
Hospital Universitario de Caracas, Caracas.
Irma Machado
Intediag, Caracas.
Yollette Martínez
Policlínica Santiago de León, Caracas.
María Nery Mazzara
Clínica Santa Sofía, Caracas.
Raúl Monserat
Centro Médico de Caracas, Caracas.
Magda Ortiz
Centro Médico de Occidente, Maracaibo.
Andrés Ortiz-Mendoza
Centro Médico Quirúrgico VidaMed, Caracas.
Reinaldo Pierre
Clínica Luis Razetti, Barquisimeto
Elena Pestana
Policlínica Metropolitana, Caracas.
José Ramón Poleo
Hospital de Clínicas Caracas, Caracas.
Rosa Rangel
Hospital Universitario de Maracaibo, Maracaibo.
Jenny Romero-Millán
Policlínica Santiago de León, Caracas.
Gisela Romero-Sanguiz
Hospital Universitario de Maracaibo, Maracaibo.
José Soto
Hospital Oncológico Padre Machado, Caracas.
Alfredo Suárez
Clínica Acosta Ortiz, Barquisimeto.
Doris Torres
Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas.
Alfonzo Tovar
Instituto Médico La Floresta, Caracas.
Antonio Vidal
Hospital "Dr. Domingo Luciani", Caracas.
Emerson Useche
Hospital Central Antonio María Pineda, Barquisimeto.
Clotty Urdaneta
Hospital Vargas de Caracas, Caracas.
Anelsy Rivero
Clínica Lugo, Aragua.
Gustavo Yasin
Centro Médico El Valle, Nueva Esparta.

Comité Internacional

Mario Anselmi (Chile)
Victor Arantes (Brasil)
Celso Ardengh (Brasil)
Andrés Cárdenas (España)
Néstor Chopita (Argentina)
Henry Cohen (Uruguay)
Andrés Gelrud (USA)
Guido Costamagna (Italia)
Guillermo De la Mora (México)
Oscar Frisancho (Perú)
Anthony Kalloo (USA)
Neyda Landaeta (España)
Klaus Monkemuller (Alemania)
Claudio Navarrete (Chile)
Thierry Ponchon (Francia)
José María Remes-Troche (México)
Alfonso Rodríguez-Morales (Colombia)
Philippe Ruzsniowski (Francia)
Paulo Sakai (Brasil)
Sergio Sobrino (México)
Guido Villa-Gómez (Bolivia)
Peter Vilmann (Dinamarca)

Editores Honorarios

Atencio Morillo †
Joel Valencia Parparcén †
Simón Beker ✕
Vicente Lecuna
Marta Rodríguez
Miguel Garassini S.
Mercedes Alvarado
Manuel Bronstein
Ramón Piñero
Saturnino Fernández
Roberto Fogel
Leonardo Sosa-Valencia

Revista indizada en:

SCIELO Venezuela (<http://scielo.org.ve>).
LATINDEX Directorio y Catálogo - Sistema Regional de Información en línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal (<http://www.latindex.org>).
LILACS - Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (<http://www.bireme.org>).
IMBIOMED - Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (<http://www.imbiomed.com>).
LIVECS - Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud (<http://www.bvs.org.ve>)
Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME) (<http://www.asereme.org.ve/>).

Sede: Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Paseo Enrique Eraso. Torre La Noria, piso 5, oficina 5B-3. Urb. Las Mercedes. Sección San Román. Caracas - Venezuela. Telfs.: (58-212) 991.67.57/26.60. E-mail: gastrove@gmail.com, revistagen@gmail.com
Página - Web: www.sovegastro.org
Diseño y Diagramación: Ingrid López Mahia ingridmahia@gmail.com
Impresión: Grupo Intenso



J:00233997-7

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE GASTROENTEROLOGÍA PERÍODO 2012 - 2014

Presidente:	Leonardo Sosa-Valencia
Vice-Presidente:	Zully Latuff
Secretario:	Guillermo Veitia
Sub-Secretario:	Oscar González
Tesorero:	Luis Rodríguez De León
Vocales:	Manuel Gómez Magda Ortiz
Comunicacional:	Zoila Salas
Académico:	Beatriz Pernalette
Financiero:	Ricardo Méndez
Asuntos Internos y Externos:	María N. Mazzara Blanmyll Ávila

SECCIONES DE GASTROENTEROLOGÍA

Endoscopia

Presidente: Rafael Anato
Secretario: Olaya Brewer
Vocal: Virginia Armas
Vocal Diagnóstico: Adriana López
Vocal Diagnóstico: Carlos Gainza
Vocal Terapéutica: Ruben Naddaf
Vocal Terapéutica: Alba Fonseca Gainza
Vocal Nuevas Técnicas: William Folkmanas
Vocal Nuevas Técnicas: Jose Luis Rosendo
Asesor: Jorge Landaeta
Asesor: Carla Dias

Educación

Presidente: Gisela Romero
Secretario: Pedro Francis
Vocal: Viviana Velasco

Imágenes

Presidente: Alejandro Bethelmy
Secretario: María Cristina López
Vocal: Celso González Marsal

Hepatología

Presidente: María Gabriela Delgado
Secretario: Marlene Domínguez
Vocal: Indira Calzadilla

Neurogastroenterología

Presidente: Raúl Aponte
Secretario: María Adelaida Saffon
Vocal:

Gastroenterología Pediátrica:

Presidente: Reinaldo Pierre
Secretaria: Magaly Rodríguez
Vocal: María Teresa Artis

CAPÍTULOS DE GASTROENTEROLOGÍA

Capítulo Central

Presidente: Simón Vicent
Vicepresidente: Liliana Campos
Secretario: José Luis Rosendo
Tesorera: Carmen Yasmira Rojas
Sub-tesorero: Gustavo Fernández
Vocales: Zenaida Sánchez
Ana Sien

Centro Occidental

Presidente: José Adolfo Bohórquez
Secretario: José Ignacio Romero
Secretario: Álvaro Ramírez
Tesorero: Frank Figueroa
Vocales: Marcos Mendoza
Venus Villegas

Andino

Presidente: Fernando Aranguibel Febres
Vicepresidente: Henry Montes
Secretario: Néstor Mora
Tesorero: Rafael Santiago
Vocales: Rafael Bracamont
Dasyl Martínez
Walter Dolfo

Insular

Presidente: Graciliano Narváez
Vicepresidente: Gustavo Yasin
Secretaria: Yasmira Salazar
Tesorera: Solangel Rodríguez
Vocales: Noel Monsalve
Leida Sifonte

Falconiano

Presidente: Laura Jiménez Rivas
Vicepresidente: María Del Carmen Virgala
Secretaria: Norelys Soto
Tesorero: Celso Alejandro González
Vocales: Eloisa Ostos de Soto
María Cristina Hernández

Guayana

Presidente: Mary Clavo
Vicepresidente: Saydeth Arredondo
Secretaria: Yelitza Fuentes
Tesorera: Tania Méndez
Vocales: Judith Lozano
Maricarmen González

Nor-Oriental

Presidente: Víctor González
Vicepresidente: Juan Marichal
Secretaria: María Teresa Artis
Tesorera: Johanna Pillkahn
Vocales: Claudio Arredondo
José Gregorio García
Iván Malchiodi

Zuliano

Presidente: Angela Santorsola
Vicepresidente: Emilia Manzano
Secretaria: Edgar Sihues
Tesorera: María Gabriela Arteaga
Vocales: Glenia Recio
Irene García

Tachirense

Presidente: Lisbeth Mendoza
Vicepresidente: Aroldo Chiquillo
Secretaria: Lorena Zambrano
Tesorero: Carlos Casanova
Vocales: Isabel Ochoa
Sonia Miranda
Mercedes Ramírez
Asesora: Luz Zambrano

COORDINADOR WEB

Carlos Sánchez Sánchez

ZOVANTA

Pantoprazol 40 mg

Un aliado confiable

Primera elección en
**Erge y
Úlcera Péptica**

Más días
de tratamiento
Al alcance
de su paciente



CON LA COMPRA DE CUALQUIER PRESENTACIÓN
DE ZOVANTA LLÉVATE GRATIS:

Más
10 días
adicionales

INFORMACIÓN GENERAL

Gen es una revista periódica, órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología fundada en 1946. Publica trabajos originales, comunicaciones breves, artículos de revisión y casos clínicos, relacionados con todas las áreas de la Gastroenterología y afines. La aceptación y escogencia de los artículos a ser publicados se realiza mediante un sistema de arbitraje. El Comité de Redacción no se hace responsable por el contenido expresado en el trabajo publicado.

Toda comunicación referente a la revista debe ser remitida a GEN, e-mail: revistagen@gmail.com o directamente en sus oficinas, Paseo Enrique Erazo, Torre La Noria, piso 5, oficina 5B-3, Urbanización Las Mercedes Sección San Román Caracas. Teléfonos: (0212) 991.67.57/991.26.60. Fax: 992.78.79
Página Web: www.sovegastro.com

INFORMACIÓN A LOS SUSCRIPTORES

Gen se publica trimestralmente, un volumen por año. Cada volumen consta de cuatro números y algunos suplementos adicionales. El costo de la suscripción es de 700,00 BsF. para Venezuela, 100 US\$ para el resto del mundo, el costo incluye su envío por correo ordinario (los precios mencionados arriba están sujetos a cambios). El pago debe hacerse mediante cheque a nombre de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Algunos números individuales que estén disponibles pueden ser adquiridos en la sede.

INFORMACIÓN A LOS AUTORES

Los trabajos remitidos para su publicación deben ser inéditos. No serán aceptados como artículos originales aquellos que contengan material que haya sido publicado previamente en otras publicaciones, a menos que hayan sido publicados en forma de resumen de menos de 400 palabras. Es necesario que junto con el manuscrito, el autor envíe una comunicación escrita haciendo constar que el artículo no ha sido publicado previamente ni ha sido enviado para publicación a otra revista. Los manuscritos serán evaluados independientemente por dos árbitros expertos en la materia, a través de un sistema doble ciego (se mantiene en confidencialidad y anonimato los autores y los árbitros). Los autores pueden sugerir el nombre de los expertos en el campo, cuya experiencia los califique para evaluar el trabajo. La aceptación del artículo estará basada en sus méritos y en la política editorial de la revista, y será tomada por el Comité de Redacción basándose en la opinión de los árbitros. Si el trabajo remitido involucra investigaciones en humanos, esta deberá haber sido realizada de conformidad con lo estipulado en la Declaración de Helsinki de 1975, y deberá contar con el consentimiento informado de los pacientes o voluntarios. Es necesario remitir junto con el manuscrito la aprobación del Comité de Ética de la institución en que fue realizada, o en su defecto de la sociedad científica correspondiente. Los trabajos pueden ser escritos en castellano, o en inglés. Deberá enviarse un Disco Compacto especificando el nombre del archivo y tres copias manuscritas, si existiesen ilustraciones enviar

un solo juego. Es indispensable enviar el artículo en formato electrónico en el programa Word para Windows, tamaño carta, a doble espacio, con páginas numeradas.

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Cada autor debe clasificar su trabajo en una de las siguientes categorías: artículos originales, comunicaciones breves, artículos de revisión, y casos clínicos. Las siguientes instrucciones siguen los lineamientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org) y de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME).

1. ARTÍCULOS ORIGINALES

Los artículos originales deben constituir un aporte significativo en el campo de la investigación clínica. No pueden exceder las 4.000 palabras y deben ordenarse de la siguiente manera:

Título: debe ser breve y preciso con un máximo de 15 palabras, sin abreviaturas; ordenado de lo general a lo particular que exprese el contenido del texto y que sea concordante con la Nomenclatura Internacional de las Enfermedades (OMS) para poder ser registrado en índices nacionales e internacionales. Se puede incluir un subtítulo corto (no más de 40 letras). El nombre completo particular de los autores y las instituciones a las cuales pertenecen se especificaran debajo del título.

Resumen: no debe tener más de 200 palabras y debe estar organizado en cuatro secciones: Introducción, Pacientes y Métodos, Resultados y Conclusiones. No debe contener abreviaturas ni referencias bibliográficas y su contenido se debe poder entender sin recurrir a ningún otro texto, tabla o figura. Se deben incluir no menos de 3 y no más de 10 palabras claves utilizando para ello los Descriptores en Ciencias de la Salud.

Resumen en Inglés (SUMMARY): constituye una parte indispensable del manuscrito inglés. Tiene que ir precedido por título del trabajo en inglés, y debe tener el mismo contenido que el resumen en castellano; al final deben colocarse las palabras claves.

Introducción: debe exponer en forma concisa el problema y los intentos que han hecho otros autores para resolverlo, citando las referencias bibliográficas correspondientes. Debe establecer claramente los objetivos del estudio, así como la hipótesis que se pretende probar. No es necesario hacer una revisión extensa del tema.

Pacientes y Métodos: debe ser breve pero suficientemente claro para permitir que otro investigador pueda repetir el trabajo y/o validar las conclusiones del mismo. Se deben describir claramente los criterios de selección de los pacientes estudiados. Es recomendable que los procedimientos usados o los ya publicados sólo sean citados como referencia bibliográfica. Se debe describir los métodos estadísticos con detalle suficiente para que el lector pueda verificar los datos reportados.

Resultados: deben exponerse de forma clara y concisa, destacando los más relevantes. Siempre que sea posible, es recomendable

el uso de las tablas que resuman hallazgos los cuales se harán referencia en el texto. Las medidas expresadas en el trabajo deben seguir el Sistema Internacional (SI) de unidades. Las cifras decimales deben colocarse con coma (,) y no con punto (.).

Discusión: no se debe repetir los datos expresados en la sección de Resultados. Evaluar los hallazgos y establecer en que grado contribuye a la solución del problema planteado en la introducción. Exponer los aspectos novedosos e importantes derivados del estudio, así como explicar las implicaciones de los resultados y relacionarlos con los datos de otros trabajos. Cuando sea prudente se pueden establecer hipótesis, identificándolas claramente como tales.

Conclusiones: deben mencionarse las conclusiones del estudio y las recomendaciones cuando ello sea pertinente.

Cuadros y Figuras: se presentarán en hojas individuales, numeradas consecutivamente en el orden en que debe aparecer en el texto utilizando números arábigos. Se considera figura todo lo que contenga dibujos, diagramas y fotografías. Siempre debe haber una referencia en el texto para cada una de los cuadros o figuras. Cada cuadro o figura debe ir acompañada de una leyenda que explique su contenido de tal forma que pueda ser entendida sin que sea necesario leer el cuerpo del trabajo. Las fotografías deberán ser enviadas preferiblemente en formato digital (.jpg, .tif, .gif, .bmp) o en papel brillante, contrastadas y nítidas, identificadas al dorso con una etiqueta precisando nombre del autor y número de la figura. Se debe señalar claramente con una flecha la parte superior de la misma. Cada trabajo tiene derecho a un máximo de 5 cuadros y 5 figuras. Los gráficos deben presentarse en 2D y no en 3D.

Referencias Bibliográficas: deben estar incluidas en el texto y numeradas en el orden consecutivo en que aparezcan, con números arábigos y entre paréntesis; mencione todos los autores cuando sean 6 o menos, y si son más de 6, mencione los tres primeros y añada "et al". No están incluidas dentro de las 4.000 palabras. El estilo de la cita debe ser el siguiente:

a. Artículo de revista

Apellido del autor e inicial de los nombres. Título completo del artículo.

Nombre de la revista abreviado (según la International List of Periodical Title Word Abbreviations, usado en el Index Medicus Internacional). Año de la publicación seguido de punto y coma, volumen, número entre paréntesis, seguido de dos puntos: primera guión y última página del artículo citado. Ej: Unión Escamo Columnar y Metaplasia Intestinal en Esófago: Magnificación y FICE, GEN 2012; volumen 66(2):20-24.

b. Referencia de libro

Autores en la forma indicada en el párrafo anterior. Título del libro. Casa editorial. Entre paréntesis, ciudad donde se editó el libro. Número de la edición. Año de la edición. Número de páginas del libro (p.) o primera y última página (pp:) del capítulo citado precedida del número del capítulo. Ej: Domínguez

GH. El hepatocito. Editorial artística (Caracas). 2da edición. 1960:357-364.

No se pueden utilizar los resúmenes como referencias bibliográficas; así como tampoco las observaciones inéditas o comunicaciones personales. Los artículos aceptados para publicación deben llevar el nombre de la revista y añadir "en prensa".

2. ARTÍCULO ORIGINAL BREVE

Los artículos originales breves deben contener nueva información, su estructura es similar a la de los trabajos originales, pero no pueden exceder un máximo de 3000 palabras.

3. CASOS CLÍNICOS

Los casos clínicos no pueden exceder de 2.500 palabras y deben estructurarse de la siguiente manera: título, nombre de los autores, resumen, summary, palabras clave (en español y en inglés), introducción, presentación de los casos, discusión breve y 20 referencias bibliográficas.

4. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Los artículos de revisión serán solicitados al autor directamente por los Editores Asociados, no deben exceder un máximo de 3.500 palabras, y estarán organizados de la siguiente manera: título y nombres de los autores, resumen y palabras clave (en español y en inglés), cuerpo del artículo (subdividido en títulos y subtítulos de acuerdo con los requerimientos del tema y del autor), y 50 referencias bibliográficas.

5. REVISIÓN DE ARTÍCULOS

Todo lo referente a la revisión de artículos deberá tramitarse directamente con GEN, es necesaria que la solicitud sea hecha antes o durante la impresión del número correspondiente. No podrán ser satisfechos los requerimientos de artículos recibidos posterior a la publicación de la revista. Resumen e interpretación de un Artículo de Investigación, el cual no debe exceder de 500 palabras y debe colocarse la referencia bibliográfica según las normas de Vancouver.

CONTENIDO

EDITORIAL

- 1 Editorial**
Carlos Sánchez
- 2 Es útil el ultrasonido endoscópico en las lesiones neuroendocrinas del páncreas. ¿Podemos ver y biopsiar lesiones pequeñas?**
Leonardo Sosa-Valencia

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 4 Espectro morfológico de la biopsia hepática**
Marthelena Acosta, Luis Mejías, María Ruiz
- 11 Hiperamonemia en niños: clasificación y opciones terapéuticas**
Andrea Nogales, Karolina López, Dianora Navarro, Adalis Rossell, Betzabeth Quintana, Enicar Perla, Credy Figuerero, Katuska Belandria
- 16 Ultrasonido endoscópico en tumores neuroendocrinos de páncreas**
Anna Isern, Carmen Fernández, Mailyn Soto, Carla Figueira, Manuel Bronstein, Judith Salazar, Roscelys Cumana, Carla Maradey, Ingrid Ojeda, Anabell Lorenzo, Carlos Fernández, Josfer Da Franca, Eliu Monasterios, José Soto

ARTÍCULOS ORIGINALES BREVES

- 20 Colangioscopia peroral mono operador (Spyglass). Experiencia preliminar en el Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela**
Jorge Landaeta, María Rodríguez, Carla Dias, Lobsang Corredor, Ivanova Esquerre, Juan Manuitt, Guillermo Veitia
- 25 La dieta hiperproteica: su repercusión sobre albúmina sérica, líquido ascítico y estado nutricional en cirrosis**
Gisela Romero, Hazel Vásquez, Mónica Báez, Jackeline Zambrano
- 32 Prótesis metálicas autoexpansibles en lesiones malignas avanzadas del tracto digestivo**
José Luis Rosendo, Julio Ramos, Carmen Mujica, Armando Sánchez

CASOS CLÍNICOS

- 36 Prótesis esofágica autoexpansible para tratamiento de síndrome de Boerhaave. A propósito de un caso**
Yollete Martínez
- 39 Tumor estromal gastrointestinal esofágico. A propósito de un caso**
Mailyn Soto, Roscelys Cumana, Anna Isern, Manuel Bronstein, Judith Salazar, Carla Maradey, Carmen Fernández, Ingrid Ojeda, Delia Fuentes, Jose Soto, Alejandra Graterol, Josfer De Franca, Carlos Fernández, Anabell Lorenzo, Eliu Monasterio

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 42 Esófago de Barrett**
Johan Cardoza, Jacobo Dib
- 49 Transportadores de lípidos biliares: una revisión actualizada**
Ibrahim Castro, Mariano Martínez

CARTAS AL EDITOR

- 58** Chuyamar Betancourt, Daniel Tepedino, Jorge Cova

AUTOEVALUACIÓN

- X** (Evaluación Médica Continua)
Livia Rodríguez

REVISIÓN DE REVISTAS

- XI** Víctor González

GENERALIDADES

- XIII Imagen del trimestre**
Nelson Carrillo, Beatriz Pernalet
- XIV Imagen pediátrica del trimestre**
Dianora Navarro, María Inés Quintero
- XVI Fotografías en GEN**
Carlos Sánchez

CONTENTS

EDITORIAL

- 1 Editorials**
Carlos Sánchez
- 2 Its endoscopic ultrasound useful in neuroendocrine pancreatic lesions. Can we see and biopsy small tumors?**
Leonardo Sosa-Valencia

ORIGINAL ARTICLES

- 4 Morphological spectrum in liver biopsy**
Marthelena Acosta, Luis Mejías, María Ruiz
- 11 Hyperammonaemia in children: classification and therapeutic options**
Andrea Nogales, Karolina López, Dianora Navarro, Adalis Rossell, Betzabeth Quintana, Enicar Perla, Credy Figuereo, Katuska Belandria
- 16 Endoscopic ultrasound in the diagnosis of tumors neuroendocrine in the pancreas**
Anna Isern, Carmen Fernández, Mailyn Soto, Carla Figueira, Manuel Bronstein, Judith Salazar, Roscelys Cumana, Carla Maradey, Ingrid Ojeda, Anabell Lorenzo, Carlos Fernández, Josfer Da Franca, Eliu Monasterios, José Soto

BRIEF ORIGINAL ARTICLES

- 20 Single operator peroral cholangioscopy (Spyglass). Preliminary experience at the "Hospital Vargas de Caracas", Caracas, Venezuela**
Jorge Landaeta, María Rodríguez, Carla Dias, Lobsang Corredor, Ivanova Esquerre, Juan Manuitt, Guillermo Veitia
- 25 Hyperproteic diet: its impact on serum albumin, ascitic fluid and nutritional status in cirrhosis**
Gisela Romero, Hazel Vásquez, Mónica Báez, Jackeline Zambrano
- 32 Self-expandable metallic stents into advanced malignant injuries of the gastrointestinal tract**
José Luis Rosendo, Julio Ramos, Carmen Mujica, Armando Sánchez

CLINICAL CASES

- 36 A case of Boerhaave Syndrome treated with a self expanding metal stent**
Yollete Martínez
- 39 Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus: a case report**
Mailyn Soto, Roscelys Cumana, Anna Isern, Manuel Bronstein, Judith Salazar, Carla Maradey, Carmen Fernández, Ingrid Ojeda, Delia Fuentes, Jose Soto, Alejandra Graterol, Josfer De Franca, Carlos Fernández, Anabel Lorenzo, Eliu Monasterio

REVIEW ARTICLE

- 42 Barrett's esophagus**
Johan Cardoza, Jacobo Dib
- 49 Biliary lipids transporters: an update review**
Ibrahim Castro, Mariano Martínez

LETTERS TO THE EDITOR

- 58** Chuyumar Betancourt, Daniel Tepedino, Jorge Cova

SELF EVALUATION

- X** (Evaluación Médica Continua)
Livia Rodríguez

JOURNAL ABSTRACT

- XI** Víctor González

MICELLANEOUS

- XIII Images of the issue**
Nelson Carrillo, Beatriz Pernalet
- XIV Pediatric images of the issue**
Dianora Navarro, María Inés Quintero
- XVI Photos in GEN**
Carlos Sánchez

Nos sentimos muy orgullosos de presentarles la nueva página web de nuestra Sociedad, www.ovegastro.org, donde podrán encontrar muchas cosas de interés para todos ustedes, además de lo que acostumbrábamos tener en la página anterior. Entre las ventajas de esta nueva página pueden ver mayor accesibilidad y facilidad para navegarla, más rapidez en su carga, apartes para los capítulos y las secciones, cada una con capacidad para tener su propia información. Pueden notar además que tenemos una sección de libros un poco menos abultada que anteriormente, pero tenemos que buscar primero el permiso para tener dichos libros a disposición por un tema de derecho de autor. Queremos que cada uno de ustedes haga los comentarios que deseen para hacer de esta una de las mejores páginas web.

Muchas gracias de antemano por su colaboración

Carlos Sánchez
Coordinador Web
Policlínica Santiago de León

Es útil el ultrasonido endoscópico en las lesiones neuroendocrinas del páncreas. ¿Podemos ver y biopsiar lesiones pequeñas?

Leonardo Sosa-Valencia

CITE Centro de Ecoendoscopia Nacional, Caracas, Venezuela.

Presidente de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología 2012-2014

Editor Asociado de la Revista GEN 2012-14.

La incidencia del carcinoma del páncreas ha experimentado un incremento significativo en las últimas décadas. Las mejoras en la tecnología de imágenes, que incluyen la endosonografía endoscópica sirven de mucha ayuda en el diagnóstico y la identificación de pacientes con enfermedades no tratables o con carcinoma precoz. Existe una serie de poblaciones en riesgo que podrían beneficiarse de protocolos de detección precoz. Entre ellos se encuentran los sujetos con antecedentes familiares de cáncer de páncreas, los pacientes con pancreatitis crónica, o algunos sujetos con diabetes mellitus de aparición brusca.¹

El ultrasonido endoscópico (USE) o ecoendoscopia representa una de las herramientas diagnósticas que se ha introducido más al campo de la endoscopia, debido a los avances tecnológicos y a su utilidad en la práctica clínica.² La ultrasonografía endoscópica (USE) es la exploración más adecuada para la detección de tumores pequeños del páncreas, menores de 3 cm de diámetro. Su sensibilidad diagnóstica es superior a otros métodos de imagen. En los distintos estudios publicados, la sensibilidad del USE en el diagnóstico del cáncer de páncreas es superior al 90%, comparado con una sensibilidad no superior al 60% para la TAC. Esta diferencia es más efectiva en tumores de pequeño tamaño.³ La especificidad del USE puede ser aún incrementada mediante la realización de biopsia guiada. El USE no es capaz de diferenciar correctamente entre lesiones focales de tipo inflamatorio (ejemplo: en pancreatitis crónica) y tumoral. Por este motivo, la mayoría de los autores consideran necesario confirmar el diagnóstico de malignidad (citología o histología) antes de indicar un algún tratamiento quirúrgico.

La biopsia guiada por USE es el procedimiento menos agresivo de punción pancreática, con tan sólo un 1% de complicaciones menores.⁴ Por otra parte, y quizás aún más importante, la ruta transgástrica o transduodenal de punción disminuye marcadamente el riesgo de difusión de células tumorales descrita con la punción percutánea.

Hoy por hoy, la punción guiada por USE es particularmente importante en la obtención de un diagnóstico de certeza ante la evaluación de distintos protocolos de tratamiento en tumores resecables.⁵ Según la OMS dentro de la clasificación de los tumores exocrinos malignos de páncreas tenemos el adenocarcinoma ductal que es el más frecuente con sus variedades mucinosa y papilar, entre otros.⁶ La endosonografía tiene grandes ventajas

en lesiones pancreáticas, permite identificar lesiones murales con bastante especificidad; se puede obtener muestras de líquido, mucina y muestras histológicas y esto hace que supere a los métodos por imágenes convencionales.^{7,8} El USE presenta una alta sensibilidad en la identificación de tumores pancreáticos (mayor del 90%). Los falsos negativos están en relación con la asociación de pancreatitis crónica, la infiltración difusa del carcinoma y un episodio reciente de pancreatitis aguda en las 4 semanas previas.^{9,10}

En este número de la revista Gen aparece el siguiente artículo titulado: ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO EN TUMORES NEUROENDOCRINOS DE PÁNCREAS. El ultrasonido endoscópico (USE) tiene un importante rol en la evaluación de los tumores sólidos del páncreas, siendo el más frecuente el adenocarcinoma. En los tumores neuroendocrinos (T.N.E) permite su localización y caracterización aún en aquellos menores de 2 cm. En este estudio retrospectivo y descriptivo, se evaluaron entre 2008-2012, mediante ultrasonido endoscópico, 140 pacientes con diagnóstico de tumores sólidos del páncreas, de los cuales 5 pacientes (3,57%) se diagnosticaron como tumores neuroendocrinos, de éstos, cuatro resultaron insulinosomas funcionantes y 1 no funcionante. 4 pacientes eran del sexo femenino y 1 masculino y la edad promedio fue de 58,4 años. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) fue positiva en 4 casos para insulinosoma y el otro positivo para carcinoide, de los 4 pacientes con insulinosomas, 3 fueron tratados quirúrgicamente, y una falleció por hipoglicemia severa antes de la cirugía y el quinto se encuentra en observación. Concluyéndose que en los pacientes con sospecha de tumor neuroendocrino del páncreas el ultrasonido endoscópico y la punción con aguja fina (PAAF) permiten aún en los casos de lesiones menores de 2 cm su adecuada caracterización y localización con confirmación histológica previo a la decisión terapéutica, lo que facilita la adecuada orientación y planificación del cirujano.

Nosotros tuvimos la oportunidad de presentar en el Congreso Venezolano de Gastroenterología en el año 2011 un trabajo de 179 PAAF de páncreas guiadas por EUS con edad promedio era 59,39 años (DS=16,53) 55% (n=98) masculino / 45% (n=81) femenino con abordaje: transduodenal 52% (n=93) / transgástrico 48% (n=86) y agujas 22G 83% (n=148) / agujas 25G 17% (n=31), número de pases promedio 2,51 pases, rango 1-6 pases. No hubo asistencia por citopatólogo en 6% de los pacientes (n=10). Se reportó resultado preliminar en 95% (n=161). Se obtuvo un resultado citohistológico definitivo en 93% (n=174) y

entre los hallazgos obtuvimos 68% (n=122), lesión neoproliferativa con 10% de lesiones neuroendocrinas 7% (n=13) lesiones quísticas 22% (n=39) patologías inflamatoria ver **Figura 1**.

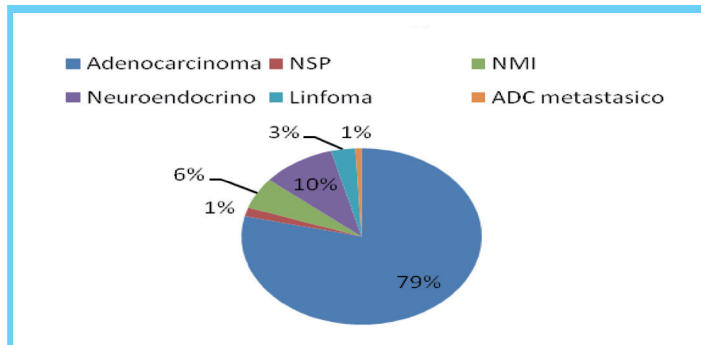


Figura 1 Tipo de lesiones neoproliferativas encontradas

La PAAF es una excelente herramienta para obtener de forma poco invasiva la citohistología del páncreas y con un buen intervalo de coincidencia entre el diagnóstico inicial y final si tenemos citopatólogo en la sala.

Anteriormente en la revista *Revista GEN* 2007¹¹ publicamos un estudio retrospectivo realizado entre enero de 1999 y diciembre de 2005, donde se realizó una ecoendoscopia superior. Se evaluaron: edad, sexo, indicación del estudio, diagnóstico de la ecoendoscopia, sugerencia y seguimiento. Analizamos 27 pacientes que presentaron el diagnóstico de tumores neuroendocrinos, con edades comprendidas entre los 9 y 80 años, con un promedio de 46 y 18 años, distribuidos casi equitativamente entre los géneros de sexo con un 56% masculino y 44% femenino. En total, el 52% de los pacientes mostró alteraciones de las pruebas de laboratorio. El tamaño de los TNE descritos es variable (p-valor de Kolmogorov > 0.05), con porcentajes de 63% para los pacientes con tumores mayores de 20 mm, y 37% para los pacientes con tumores menores de 20 mm. Los pacientes con diagnóstico preciso de insulinoma o gastrinoma fueron localizados en cabeza del páncreas en un 63% y 50% respectivamente. El tipo de TNE más frecuente fue el insulinoma (8 casos, 30%), el doble de la incidencia de los gastrinomas (15%). 12 casos (44%) fueron clasificados como TNE sin un origen definido ya que estos pacientes presentaban una imagen sonográfica sugestiva de lesión endocrina.

Es importante señalar que en el grupo de pacientes con tumores neuroendocrinos existen lesiones que podrían ser consideradas benignas y lesiones malignas ya transformadas en verdaderos carcinomas neuroendocrinos con metástasis ganglionares y hepáticas, igualmente un grupo de estas lesiones puede no tener metástasis pero estar localmente avanzadas al momento del diagnóstico y ser completamente irresecables, en general, por invasión del final de la arteria celíaca y del comienzo de las arterias hepática y esplénica. Esto podría explicar la baja incidencia de lesiones neuroendocrinas en el trabajo publicado. Es importante señalar que el uso de la inmunohistoquímica es fundamental en el diagnóstico de estas lesiones al realizar la PAAF para evitar los falsos positivos que ocurren por contaminación de la aguja con células provenientes de la pared

gástrica o por la misma presencia de células neuroendocrinas en páncreas normal.

Los tumores neuroendocrinos, constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que se origina de una población de células con un fenotipo neuroendocrino como precursor común. Estos tumores son raros, tienen una prevalencia de 1/100.000, la ecoendoscopia ofrece una condición ideal en cuanto a la localización y estadiaje de los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal.¹¹

Referencias bibliográficas

1. Kahl Stefan, Glasbrenner Bernhard, Zimmwermann Sandra. Endoscopic Ultrasound in pancreatic diseases. *Digestive Diseases* 2002;20:120-126.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al: Cancer Statistics; 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50(1):7-33.
3. Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Benett MK, Baudoin CJ, Charnley RM. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumors. *Br J Surg* 1999;86:189-93.
4. Wiersema M, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy: diagnosis accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997;112:1087-95.
5. T Wakatsuki, Irisawa A, Bhutani MS et al. Estudio comparativo de valor diagnóstico de la citología de muestreo por aspiración con aguja fina endoscópica guiada por ecografía y que por pancreatografía retrógrada endoscópica para el manejo de la masa pancreática sin estenosis biliar. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2005;11:1707-1711.
6. Hamilton S.R. Aaltonen L.A: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press: Lyon 2000.
7. Vázquez Sequeiros. Eco endoscopia en el diagnóstico de enfermedades del páncreas. *Revista de la ACAD*, 2008, Vol. XXIV n° 3 (72-74).
8. Fisher León, Segarajasingam Dev. Shankar, Colin Stewart DeBoer W Bastiaan, Yusoff Fuad Ian. El ultrasonido endoscópico, aspiración con aguja fina guiada de lesión sólida pancreáticas: El rendimiento y los resultados. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009.
9. Legman P, Vignaux O, Dousset B, Baraza A, Palazzo L, Dumontier I et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase Helical CT and endoscopic sonography. *AJR* 1998; 170:1315-1322.
10. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale T et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004;141:753-763.
11. La ecoendoscopia en la detección de los tumores neuroendocrinos pancreáticos: Nuestra experiencia Sosa-Valencia Leonardo, Wever L Wallia J, Delgado Francis, Galvis Elymir, Bethelmy Alejandro *Revista GEN* 2007;61(3):192-195.

Caracas 3 de febrero de 2013

Correo: isosavalencia@gmail.com

Espectro morfológico de la biopsia hepática

Autores Marthelena Acosta, Luis Mejías, María Ruiz

Afiliaciones Anatomopatólogo, Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly", Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(1):4-10. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dr. Luis Mejías. Anatomopatólogo. Correo-e: Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly", Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Correo-e: ludameso@hotmail.com

Fecha de Recepción: Enero 2013. Fecha de Revisión: Enero 2013. Fecha de Aprobación: Febrero 2013.

Resumen

Introducción: la biopsia hepática constituye un excelente método diagnóstico en el espectro de la patología hepática. Para algunos autores la biopsia hepática no es considerada como el "método más indicado" debido al error de muestreo y las variaciones interobservador, sin embargo, sigue considerándose por muchos el "método de elección". **Muestra y Métodos:** se recopilaron y analizaron en forma retrospectiva, las preparaciones histológicas y las boletas de solicitud de biopsias de todos los casos de biopsias hepáticas, provenientes de la Sección de Patología Gastrointestinal y Hepática "Dr. Pedro Grases" del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela, en el lapso comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 2006.

Resultados: pacientes 50,8% eran mujeres y 46,8% hombres. El grupo etario más afectado (55,4%) fue entre 31 y 60 años. Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron ictericia (7,9%) y dolor en hipocondrio derecho (5,3%). Frecuencia de los diagnósticos histopatológicos: esteatosis (15,1%), hepatitis por virus C (12,3%), tumores metastásicos (8,9%), cirrosis (8,1%), esteatohepatitis (6,6%), patologías vasculares (5,4%), tumores primarios hepáticos (4,1%). **Conclusiones:** la biopsia hepática es una excelente herramienta para el diagnóstico y tratamiento, si se realiza una buena correlación clínico patológica.

Palabras Clave: ictericia, biopsia, hepatitis, esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis, correlación clínico patológica.

MORPHOLOGIC SPECTRUM OF LIVER BIOPSY

Summary

Introduction: liver biopsy is an excellent diagnostic method in the spectrum of liver pathology. For some authors liver biopsy is considered the "best method" due to sampling error and interobserver variations, however is still considered by many the "method of choice". **Sample and Methods:** We collected and analyzed retrospectively, the histological preparations and request ballots biopsies of all cases of liver biopsies, from the Section of Gastrointestinal and Liver Pathology "Dr. Pedro Grases" "Institute of Pathology" Dr. José A. O'Daly "Central University of Venezuela, in the period between January 1996 and December 2006. **Results:** 50.8% patients were female and 46.8% male. The most affected age group (55.4%) was between 31 and 60 years. The most frequent clinical findings were jaundice (7.9%) and right upper quadrant pain (5.3%). Frequency of histopathological diagnoses: steatosis (15.1%), hepatitis C virus (12.3%), metastatic tumors (8.9%), cirrhosis (8.1%), steatohepatitis (6.7%), vascular diseases (5.4%), primary liver tumors (4.1%). **Conclusions:** Liver biopsy is an excellent tool for diagnosis and treatment, if you do a good clinicopathologic correlation.

Key Words: jaundice, biopsy, hepatitis, steatosis, steatohepatitis, cirrhosis, clinicopathologic correlation.

Introducción

La biopsia hepática constituye un excelente método diagnóstico en el amplio espectro de la patología hepática, que incluye afecciones virales, autoinmunes, la enfermedad grasa, así como para la detección de tumores primarios o metastáticos. Si bien para algunos autores,¹ la biopsia hepática no es considerada como el "método más indicado" debido principalmente al error de muestreo y a las variaciones interobservador, sigue considerándose aún por muchos el "método de elección".¹

El Dr. Pedro Grases en el año 1984, hace una revisión de 3.319 biopsias hepáticas estudiadas en el Instituto Anatomopatológico de la Facultad de Medicina de la UCV durante el período 1969-83, 66 casos seleccionados tenían sospecha de hepatopatía inducida por fármacos.²

Alejandro Bussalleu et al., en el año 1994, hacen una revisión del período comprendido entre los años 1969 y 1993 entre los cuales se realizaron 1813 biopsias hepáticas, discutiendo y comparando los resultados de la literatura peruana y extranjera en cuanto a sus estadísticas en la patología hepática. En su casuística predominaron las neoplasias y la esteatosis como las entidades más frecuentes.³

En un estudio prospectivo realizado por el Dr. Folkmanas et al., en el año 2007, 44% de los pacientes presentó esteatosis, el 24% esteatohepatitis, 20% hepatitis crónica por virus C, 8% cirrosis y 4% fibrosis hepática.⁴

Tomando en cuenta la diversidad de patologías que afectan al hígado, es necesario establecer mediante el estudio de la biopsia hepática, el espectro morfológico, el orden de frecuencia de estas enfermedades y que población se perjudica mayoritariamente.

Objetivo general

1. Determinar espectro morfológico de la biopsia hepática.

Objetivos específicos

1. Descubrir el orden de frecuencia de las patologías hepáticas.
2. Establecer prevalencia de sexo y edad en las distintas patologías hepáticas.
3. Determinar el síntoma más frecuente relacionado a patologías hepáticas.
4. Identificar el número de casos inadecuados o insuficientes y establecer los criterios morfológicos para considerar adecuada la biopsia hepática.

Población y Muestra

La población y la muestra constituyen el mismo espacio muestral y estuvo conformada por 1424 biopsias hepáticas que ingresaron para estudio histopatológico al Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela procesadas entre enero de 1996 y diciembre de 2006.

Métodos

Tipo de estudio

Estudio descriptivo-retrospectivo.

Se recopilaron y analizaron en forma retrospectiva, las preparaciones histológicas y las boletas de solicitud de biopsias de todos los casos de biopsias hepáticas, provenientes de la Sección de Patología Gastrointestinal y Hepática "Dr. Pedro Grases" del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela, en el lapso comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 2006.

Tratamiento estadístico

Las diferentes observaciones fueron evaluadas a través de pruebas de significancia estadística (test de Fisher, chi cuadrado, test de Student o análisis de variancia), utilizando un nivel de significancia de 5% que fue calculado con la ayuda de programas informáticos (Paquete estadístico SPSS).

Resultados

De las biopsias estudiadas 50.8% pertenecían a mujeres y 46.8% a hombres (**Cuadro 1**). Los pacientes se agruparon por edades de la siguiente manera: recién nacidos: desde el nacimiento hasta 28 días, lactante menor: 1 mes hasta 12 meses, lactante mayor: 12 meses hasta 24 meses, pre-escolar: 24 meses (2 años) hasta 6 años, escolar: 6 años hasta 12 años, adolescentes: 12 años hasta 18 años, adultez temprana: 18 a 30 años, adultez intermedia: 31 a 60 años, adultez tardía: 60 años o más. La mayor parte de los casos se ubicaban entre los 31 a los 60 años (55,4%) (**Cuadro 2**). La distribución de la muestra por edad y sexo obtuvo un porcentaje mayor en los hombres hasta la edad escolar, luego desde la adolescencia hasta la adultez tardía, la distribución de la muestra predomina en las mujeres (**Cuadro 3**).

Cuadro 1 Sección de Patología Gastrointestinal "Dr. Pedro Grases", Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly", UCV. Espectro morfológico de la biopsia hepática

Distribución de la muestra según sexo

Sexo	n	%
Masculino	666	46,8
Femenino	723	50,8
No reportado	35	2,4
Total	1424	100,0

Cuadro 2 Sección de Patología Gastrointestinal “Dr. Pedro Gra- ses”, Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”, UCV. Es- pectro morfológico de la biopsia hepática

Distribución de la muestra según edad

Grupos de edades	n	%
Recién nacido	9	0,6
Lactante menor	31	2,2
Lactante mayor	7	0,5
Pre-escolar	20	1,4
Escolar	46	3,2
Adolescente	59	4,1
Adulthood temprana	181	12,7
Adulthood intermedia	789	55,4
Adulthood tardía	233	16,4
No reportado	49	3,5
Total	1424	100,0

Cuadro 3 Sección de Patología Gastrointestinal “Dr. Pedro Gra- ses”, Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”, UCV. Es- pectro morfológico de la biopsia hepática

Distribución de la muestra según edad y sexo

Grupos de edades	Sexo			
	Masculino		Femenino	
	n	%	n	%
Recién nacido	2	0,3	1	0,1
Lactante menor	20	3	11	1,5
Lactante mayor	4	0,6	3	0,4
Pre-escolar	11	1,7	9	1,2
Escolar	28	4,2	18	2,5
Adolescente	29	4,3	30	4,2
Adulthood temprana	101	15,1	80	11,1
Adulthood intermedia	366	55,0	423	58,5
Adulthood tardía	97	14,6	136	18,8
No reportado	8	1,2	12	1,7
Total	666	100,0	723	100,0

$\chi^2 = 16,119$ ($p = 0,024$)

Dentro de los diagnósticos histopatológicos encontramos en orden de frecuencia: esteatosis (15,1%), hepatitis por virus C (12,3%), tu- mores metastásicos (8,9%) y cirrosis (8,1%). En un porcentaje impor- tante de los casos con cirrosis no se pudo establecer una causa y se catalogaron como “idiopáticas”, constituyendo 5,4% de la muestra total, el virus de la hepatitis C fue la causa más frecuente de cirrosis dentro de las hepatitis virales, con 1.4% del total, mientras que la

hepatitis por virus B representó el 0.5% de las causas conocidas de cirrosis. En quinto lugar la esteatohepatitis mostró una frecuencia del 6,6%, seguido por patologías vasculares (5,4%) dentro de las cuales se ubicaron: hipertensión portal idiopática, enfermedad de Budd Chiari, dilatación sinusoidal con y sin congestión, obstrucción al flujo venoso de causa no determinada y trombosis sinusoidal, entre otros. Los tumores primarios hepáticos, mucho menos frecuentes que la patología tumoral metastásica, estuvieron representados por 4,1% de los casos. En nuestro estudio, la patología infecciosa constituyó 3,4% de los casos e incluyó agentes bacterianos, micóticos, parasitarios, así como la expresión de patologías sistémicas como sepsis. Las hepatopatías pediátricas obtuvieron 0,7% de los casos dentro de las cuales pudimos observar entidades como: hepatitis de células gigantes, atresia de vías biliares, entre otros. El 8,2% de los casos fue material considerado inadecuado y/o insuficiente (**Cuadro 4**).

Con respecto a los signos y síntomas se puede observar en orden de frecuencia lo siguiente: ictericia, dolor en hipocondrio derecho, obstrucción u otra alteración de vías biliares y síndrome febril pro- longado. Los antecedentes médicos más destacados fueron diag- nóstico o sospecha de enfermedad autoinmune (Lupus eritematoso sistémico, perfil de anticuerpos alterados y psoriasis, entre otros) e ingesta de alcohol acentuada. La mayoría de los signos, síntomas y antecedentes según la edad son estadísticamente significativos para demostrar la existencia de alguna patología hepática (**Cuadro 5**).

En los tumores hepáticos primarios los más frecuentes fueron el carcinoma hepatocelular y las lesiones ocupantes de espacio como el quiste seroso simple (**Cuadro 6**).

Cuadro 4 Sección de Patología Gastrointestinal “Dr. Pedro Gra- ses”, Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”, UCV. Es- pectro morfológico de la biopsia hepática

Distribución de la muestra según diagnósticos histopatológicos

Diagnósticos	n	%
Alteraciones del sistema biliar		
Colestasis	50	3,4
Cirrosis biliar primaria	22	1,5
Colangitis	14	1,0
Colangitis esclerosante primaria	2	0,1
Hepatitis crónica de origen no biliar		
Viral C	180	12,3
Viral B	68	4,6
Hepatitis por drogas (hepatotoxicidad)	36	2,5
Hepatitis autoinmune	29	2,0
Hepatitis Agudas	6	0,4
Enfermedad grasa del hígado		
Esteatosis	221	15,1
Esteatohepatitis	96	6,6
Cirrosis		
Idiopática	79	5,4
Alcohol	12	0,8
Por virus C	21	1,4
Por virus B	7	0,5
Hepatopatía pediátrica	10	0,7

Cont. Cuadro 4 Sección de Patología Gastrointestinal "Dr. Pedro Grases", Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly", UCV. Espectro morfológico de la biopsia hepática

Distribución de la muestra según diagnósticos histopatológicos

Diagnósticos	n	%
Patologías vasculares	79	5,4
Heredo familiares	2	0,1
Patologías infecciosas no virales	50	3,4
Patología tumoral		
Tumores metastásicos	130	8,9
Tumores primarios	60	4,1
Inespecífico	38	2,6
Inadecuado	59	4,0
Insuficiente	61	4,2
Otros	130	8,9

Cuadro 5 Sección de Patología Gastrointestinal "Dr. Pedro Grases", Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly", UCV. Espectro morfológico de la biopsia hepática

Distribución signos, síntomas y antecedentes según edad

Signos, síntomas y antecedentes	Grupos de edad				p
	No adultos		Adultos		
	n	%	n	%	
Ictericia	20	18,5	92	15,7	0,044
Sospecha de enfermedad autoinmune	20	18,5	91	15,5	0,039
Dolor en hipocondrio derecho	6	5,6	69	12	0,280
Obstrucción u otra alteración de vías biliares	19	17,6	43	7,3	0,001
Síndrome febril prolongado	7	6,5	48	8,2	0,853
Ascitis e hipertensión portal	11	10,2	36	6,1	0,014
Ingesta acentuada de alcohol	0	0,0	40	6,8	0,018
Hepatomegalia	13	12	27	4,6	0,001
Hepatoesplenomegalia	9	8,3	26	4,4	0,011
IRCT	0	0,0	32	5,5	0,035
Diabetes mellitus	0	0,0	31	5,3	0,038
Coluria	0	0,0	26	4,4	0,058
Ingesta de medicina naturista y esteroides	3	2,8	20	3,4	0,868
Acolia	0	0,0	3	0,5	0,523
Uso de anticonceptivos orales	0	0,0	2	0,3	n/a

Cuadro 6 Sección de Patología Gastrointestinal "Dr. Pedro Grases", Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly", UCV. Espectro morfológico de la biopsia hepática

Tumores y pseudotumores primarios hepáticos y lesiones ocupantes de espacio

TUMORES Y PSEUDOTUMORES PRIMARIOS HEPÁTICOS BENIGNOS		
	n	%
Adenoma hepatocelular	1	1,7
Quiste seroso simple	5	8,3
Hemangioma cavernoso	2	3,3
Hiperplasia nodular focal	3	5,0
Microhamartoma ductal	2	3,3
Cistadenoma hepatobiliar	1	1,7
Adenoma ductal	3	5,0
Leiomioma	1	1,7
Pseudotumor inflamatorio	1	1,7
MALIGNOS		
Carcinoma hepatocelular	29	48,3
Carcinoma neuroendocrino	1	1,7
Hemangioendoteliooma infantil	1	1,7
Hepatoblastoma	3	5,0
Hepatocolangiocarcinoma	2	3,3
Colangiocarcinoma	3	5,0
Tumor neuroectodérmico primitivo	1	1,7
Sarcoma indiferenciado	1	1,7

NOTA: Los porcentajes de este cuadro están basados en el 100 % de los tumores hepáticos primarios del hígado (60 casos).

Discusión

La esteatosis fue el hallazgo más frecuente con 15,1%, se observó un ligero predominio por el sexo femenino en el grupo etario comprendido entre los 31 y los 50 años de edad, a diferencia de los resultados mundiales, su asociación con el consumo de alcohol no fue significativa. Es importante señalar que la esteatosis no asociada al alcohol según la literatura se relaciona principalmente al síndrome metabólico.⁵ Dentro de nuestra revisión 9 pacientes con esteatosis tuvieron como antecedente pertinente Diabetes Mellitus tipo 2.

La esteatosis estuvo asociada a otras entidades como cirrosis, hepatotoxicidad por drogas y hepatitis crónica. Bussalleu et al. en 1994 en un estudio de 1813 biopsias hepáticas, describen a la esteatosis con una frecuencia de 10.31% presentando dos picos de incidencia de 0-9 y 40-59 años y ligero predominio en el sexo femenino, hallazgos que coinciden con nuestros resultados.³ La esteatohepatitis estuvo representada por 6,6% (ocupando el quinto lugar de frecuencia) relacionándose por antecedentes con el consumo de alcohol en ocho (8) pacientes. Los casos en los que el consumo de alcohol acentuado no fue reportado estuvieron representados por el 91,6% del total de las esteatohepatitis. La esteatohepatitis no alcohólica es indistinguible histopatológica-

mente de la esteatohepatitis alcohólica,⁶ siendo indispensable el antecedente clínico para hacer la correlación. La prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica aumenta en personas obesas de 57,5%⁷ a 75%^{8,9} y se ha reportado que la esteatohepatitis afecta del 10 al 24% de la población general.^{8,10}

Como estadio final de muchas patologías hepáticas, la cirrosis es causada principalmente por hepatitis C o alcoholismo, fue la 12da causa de muerte en los Estados Unidos en el año 2000, con más de 25.000 muertes.¹¹ Rodríguez et al. en 2008 en un estudio de 236 casos de cirrosis encontraron que el promedio de edad fue de 55,7 años con predominio del género masculino, sobre todo en la cirrosis ocasionada por alcohol. Las causas más frecuentes fueron alcohol (57,4%), virus de la hepatitis C (26,7%) y hepatopatías autoinmunes (15,6%).¹² En nuestro estudio, encontramos que la cirrosis ocupa el cuarto puesto en frecuencia con 8,1% de los casos, con predominio del sexo masculino, en el grupo etario de 51 a 90 años. En el 66,4% de los casos de cirrosis no se pudo determinar la etiología, 17,7% correspondieron a hepatitis C, 5,9% a hepatitis por virus B y 10% estaban relacionadas al consumo acentuado de alcohol.

En las infecciones virales del hígado, el virus de la hepatitis B, un virus ADN transmitido de manera hematogena (percutánea, sexual y perinatal), afecta entre 350 y 400 millones de personas en el mundo, a diferencia de la hepatitis crónica por virus C la cual mundialmente se reconoce que afecta aproximadamente 170 millones de habitantes.^{13,14} En nuestra casuística, la hepatitis crónica por virus C ocupó el segundo lugar de frecuencia con 12,3%, ubicándose por encima de la hepatitis crónica por virus B (4,6%), con igual distribución entre hombres y mujeres entre los 31 y 50 años de edad. Es importante señalar que se observó un aumento en la frecuencia de esta entidad en pacientes en hemodiálisis. Del total de 180 casos de hepatitis crónica por virus C, 20 de ellos ya al momento de la biopsia mostraron un estadio más avanzado de la enfermedad (cirrosis). En un estudio realizado en el Servicio de Gastroenterología "Dr. Simón Beker", del Hospital "Dr. José Gregorio Hernández" en Caracas - Venezuela en el año 2007, obtuvieron resultados similares a los nuestros, encontrándose que de las hepatitis virales crónicas, la hepatitis por virus C prevaleció con un 20%.⁴ Machado et al. en el año 1983 realizaron en Caracas, Venezuela, un taller con el objetivo de discutir la hepatitis vírica B y su repercusión como problema de salud pública en el país. Esta jornada de trabajo contribuyó a establecer una prevalencia preliminar de 1,3% de contactos positivos para el antígeno superficial de la hepatitis B en 662 sujetos sanos estudiados. La recopilación de 108 casos de hepatitis B aguda señaló una evolución satisfactoria de la enfermedad, con escasa tendencia a hacerse crónica en la mayoría de los pacientes.¹⁵

El hígado es el lugar más frecuente de metástasis por vía hemática independientemente si la neoplasia primaria es drenada por vía sistémica o por la vena porta. El hígado está comprometido en aproximadamente un tercio de todos los cánceres, incluyendo a la mitad de los de estómago, mama, pulmón y aquellos que vienen del territorio portal, siendo así los tumores metastásicos más frecuentes que los primarios,¹⁶ nuestra serie corrobora este hecho donde el cáncer metastásico alcanza 8,9% de todas las biopsias de hígado. Los tumores primarios fueron 4,1% de los casos, el

carcinoma hepatocelular se observó en el 42% de los casos. En 1990, el número mundial de casos de cáncer primario de hígado fue de 316.300 (7,4%) para hombres y 121.100 (3,2%) para las mujeres. El carcinoma hepatocelular es la variedad más común de cáncer primario de hígado.¹⁶ En regiones de alta incidencia como Asia y África, la infección con el virus de la hepatitis B es la causa principal de hepatocarcinoma, y en países como Japón se aprecia una alta prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en relación con el hepatocarcinoma. En los países occidentales el consumo acentuado de alcohol es la causa más frecuente de esta entidad.¹⁷

Los tumores benignos (adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, microhamartoma ductal, cistadenoma hepatobiliar, adenoma ductal, leiomioma, pseudotumor inflamatorio) y las lesiones ocupantes de espacio fueron los menos frecuentes con 1,3%, de los cuales, el quiste seroso simple fue el más frecuente con 8,3% de los casos. La frecuencia precisa de los quistes hepáticos no es conocida debido a que la mayoría no causa síntomas, pero se estima que los quistes hepáticos ocurren en aproximadamente 5% de la población. No más del 10-15% de estos pacientes tienen síntomas. Los quistes hepáticos generalmente son encontrados de manera incidental en laparotomías o estudios de imagen.¹⁸

Es importante recordar que las drogas pueden causar cualquier tipo de lesión en el hígado. Necrosis hepatocelular, hepatitis y colestasis son algunos de los patrones de injuria hepática particularmente deben generar un grado importante de sospecha, especialmente si no se ha determinado ninguna otra explicación para las lesiones presentes en la biopsia.¹⁹ En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Caracas en conjunto con el Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly" durante el período de 1969 - 1983 de un total de 3319 biopsias hepáticas se obtuvieron 23 casos (0,7%) correspondientes a hepatopatía por drogas. En nuestra casuística, la hepatopatía por drogas estuvo representada por 36 casos (2,5%) de los casos, en los cuales 4 de ellos tuvieron el antecedente de ingesta de medicamentos naturistas y/o esteroides.

Con respecto a la hepatitis autoinmune en Noruega la incidencia anual es de 1,9 casos por 100.000 habitantes con una prevalencia de 17 casos por 100.000 habitantes. Hallazgos similares fueron reportados en España con una incidencia anual de 0,8 casos de hepatitis autoinmune por cada 100.000 habitantes y una prevalencia de 11,6 casos por 100.000 habitantes.²⁰ En nuestra casuística la hepatitis autoinmune representó el 2% del total correspondiendo a 29 casos de los cuales 24 fueron mujeres con un pico de incidencia en edades comprendidas entre 31 y 60 años.

En la cirrosis biliar primaria una gran cantidad de datos epidemiológicos recientes en los Estados Unidos indican una incidencia anual de 30 casos por millón de personas, con una tasa superior al millón de personas dentro de la población caucásica,²¹ en nuestra serie encontramos 22 casos (1,5%), 20 casos correspondieron a mujeres con un pico de incidencia en edades comprendidas entre 32 y 69 años. La colangitis esclerosante primaria en Estados Unidos y el norte de Europa tiene una incidencia estimada de 0,9 a 1,3 casos por 100.000 habitantes, con una prevalencia que

varía de 8 a 14 por 100.000 habitantes^{22,23,24,25,26} en nuestro estudio encontramos 2 casos (0,1%) de colangitis esclerosante primaria.

Los desórdenes vasculares hepáticos son un grupo de condiciones que pueden ser agudas, insidiosas y subclínicas por muchos años. Pueden organizarse en tres categorías: obstrucción de la afluencia vascular hepática, obstrucción del flujo sanguíneo a través del hígado, y obstrucción del efluente vascular hepático. En el primer grupo están la trombosis de la vena porta, trombosis de la arteria hepática y obstrucción vascular presinusoidal. En el segundo grupo están la anemia falciforme, la coagulación intravascular diseminada, las lesiones malignas intrasinusoidales y causas infecciosas. En el tercer grupo están la trombosis macroscópica de la vena hepática, la trombosis de la vena cava inferior retrohepática, y la enfermedad venooclusiva.²⁷ En nuestra serie encontramos que las patologías vasculares representaron 5,4% (79 casos), teniendo dentro de esta categoría, patologías tan representativas como la obstrucción al flujo venoso (Budd Chiari) así como hipertensión portal idiopática.

Dentro de las hepatopatías manifestadas en las edades pediátricas encontramos varias entidades como: atresia de vías biliares extrahepáticas, hepatitis de células gigantes, colestasis intrahepática, deficiencia alfa 1 antitripsina, enfermedad de Wilson, entre otras.²⁸ De las anteriormente mencionadas, la atresia de vías biliares extrahepática es la enfermedad hepática severa infantil más frecuente, ocurre en 1 de cada 8.000 a 10.000 recién nacidos. La enfermedad no tratada evoluciona a cirrosis a una edad muy precoz. El niño desarrolla insuficiencia hepática y complicaciones derivadas de la hipertensión portal (ascitis y hemorragia digestiva) que causan el fallecimiento antes del año de edad en el 90% de los casos. Menos del 3% de los niños sobrevive 3 años.²⁸ Por otro lado dentro de las hepatopatías metabólicas encontramos la enfermedad de Wilson la cual se produce por un trastorno hereditario del metabolismo del cobre, en donde la biopsia hepática juega un importante rol en la determinación del incremento del cobre para confirmar el diagnóstico. Los casos con falla hepática severa responden al trasplante hepático. Según algunos autores su prevalencia es de 1 en 30.000 personas.^{29,30} En los casos de deficiencia de alfa 1 antitripsina el 70% de los pacientes presenta manifestaciones de ictericia colestásica en el periodo neonatal, los niños con ictericia persistente a los 6 meses de edad son el grupo de mayor riesgo de mortalidad temprana;²⁸ esta enfermedad es el resultado de una mutación que origina la presencia de un alelo anormal, ocurriendo en 1 de 1600 – 2000 nacidos vivos en Norteamérica y Europa, siendo mucho menos frecuente en otros grupos poblacionales.^{31,32} En nuestra casuística, este grupo de enfermedades correspondieron el 0,7% (10 casos) siendo muy poco frecuentes al igual que lo reportado en la literatura.

La hepatitis aguda no es usualmente una indicación de biopsia hepática. Sin embargo hay al menos tres ocasiones en las que se puede indicar la biopsia hepática en pacientes con hepatitis aguda. Primero, puede existir duda en el diagnóstico clínico. Segundo, el diagnóstico de hepatitis aguda puede estar bien establecido pero el clínico necesita información sobre la severidad de la enfermedad. Tercero, el paciente ha recibido un trasplante hepático y es necesario saber si los síntomas o las anomalías

de bioquímicas se deben a hepatitis aguda o rechazo.¹⁹ En la casuística encontramos 6 casos que corresponden al 0,4%

El efecto de microbios patógenos en el hígado puede variar ampliamente, presentándose con variedad de manifestaciones como incremento de aminotransferasas, falla hepática aguda, fibrosis hepática y cirrosis.³³ Para un órgano expuesto a las bacterias tanto por la circulación sistémica como por la circulación portal, es sorprendente que las infecciones bacterianas en el hígado no sean tan frecuentes. Aunque la afectación viral del hígado es común, la extensa red de células reticuloendoteliales o células de von Kupffer es capaz normalmente de eliminar la presencia de bacterias.³⁴ En nuestro estudio la patología infecciosa no viral incluyó agentes bacterianos, micóticos, parasitarios, y constituyó el 3,4% (50 casos).

Un porcentaje importante de biopsias constituido por el 8,2% (120 casos) fue material considerado inadecuado o insuficiente, tomando en cuenta que lo satisfactorio de la muestra debe estar relacionado con la presencia de 8 espacios porta y una longitud de 1,5 a 2 cm del cilindro de la biopsia.³⁵

Conclusiones

- Los pacientes con edades comprendidas entre 31 y 60 años fueron los más afectados, con un ligero predominio por el sexo femenino.
- El síntoma más frecuente fue la ictericia como manifestación de patología hepática.
- La esteatosis fue el hallazgo más frecuente con un 15,1% teniendo una ligera preferencia por el sexo femenino entre los 31 y 50 años de edad.
- La hepatitis crónica por virus C ocupó el segundo lugar de frecuencia con 12,3% con igual distribución entre hombres y mujeres entre los 31 y 50 años de edad.
- La cirrosis ocupa el tercer puesto en frecuencia con 8,1% de los casos, con predominio del sexo masculino entre 51 y 90 años de edad. En 66,4% de los casos de cirrosis no se pudo determinar la etiología, 17,7% en relación a hepatitis por virus C y 10% relacionados a alcohol.
- En la patología tumoral hepática y en las lesiones ocupantes de espacio, las metástasis tuvieron una frecuencia del 8,9%. Los tumores primarios contaron con 4,1% de frecuencia, de los cuales solo el 1,3% resultaron benignos. En los tumores malignos el más frecuente estuvo representado por el carcinoma hepatocelular (48,3% de los tumores primarios), mientras que en las lesiones benignas el quiste seroso simple fue el más frecuente (8,3%).
- En el 8,2% (120 casos) el material fue considerado inadecuado o insuficiente.
- Una biopsia hepática adecuada debe medir entre 1,5 y 2 cms de longitud, con al menos 8 espacios porta evaluables.

Clasificación

Área: gastroenterología

Tipo: clínico

Tema: hepatología

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias bibliográficas

1. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: The best, not the gold standard. *J Hepatol* 2009;50(1):36-41.
2. Grases P, Guedez N, Mendoza P, Sánchez H, Ceballo M. Hepatopatía inducida por fármacos: experiencia en un hospital universitario. *Act Med Venez* 1984;31(3y4):45-66.
3. Bussalleu A, Clendenes D, Recavarren S. La biopsia hepática en el Hospital Cayetano Heredia de 1969 a 1993. *Rev Med Hered* 1994;(5):129-137.
4. Folkmanas W, Pestana E. Hepatopatías: hallazgos histológicos, clínicos y bioquímicos, *GEN*. 2007;61(4):281-6
5. Córdova V, Morales A, Arroyo J, De la Torre M, González M. Hígado graso no alcohólico: su diagnóstico en la actualidad. Tercera parte. *Med Int Mex*. 2009;25(3):217-228.
6. Powell E, Cooksley W, Hanson R, Searle J, Halliday J, Powell L. the natural history of non alcoholic statatohepatitis: a follow up story of forty two patients for up to twenty one years. *Hepathol* 1990;11:74-80.
7. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med*. 1988;27:142-149.
8. Bellentani S, Saccocio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors of hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Inter Med* 2000;132:112-117.
9. Luyckx F, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effects of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obese Relat Metab Disor* 1998;22:222-226.
10. Clark J, Bracanti F, Diehl A. Non alcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the US population [abstract]. *Gastr*. 2001;120(Suppl):A65.
11. Ginés P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites [abstract]. *N Engl J Med* 2004;350:1646-1654.
12. Rodríguez A, Valencia H, Trinidad J. Etiología y complicaciones de la cirrosis hepática en el Hospital Juárez de México [abstract]. *Rev Hosp Jua Mex*. 2008;75(4):257-263.
13. Dienstag J. Hepatitis B virus infection [abstract]. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-1500.
14. Dehesa-Violante M, Nuñez R. Epidemiology of hepatitis viral B and C. *Arch Med Res* 2007;38:606-611.
15. Machado I, Monzón M, Fernández R, Mondolfi A, Hernández J, Vetencourt R, Golindano C, Garassini M, Grases P, Hadler S, Bianco N. Virus de Hepatitis B. Un Problema de Salud Pública. *Bol of Sanit Panam* 1984;97(5): 399-404.
16. Sherlock S. Diseases of the liver and the biliary system. Blackwell Scientific Publications, Sixth Edition 1981, 470.
17. Hamilton S, Aaltonen L. Pathology and genetics of tumors of digestive system. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon. 2000.p.159.
18. Emedicine.medscape [página principal en Internet]. New York. Hepatic Cysts; c1994-2011 [actualizado 2010 Mar 11;citado 2010 Nov 18][aprox 7 pantallas]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/190818-overview>.
19. Scheur P, Lefkowitz J. Liver Biopsy Interpretation. 7ma edición. Londres. WB Saunders. 2000. P 111-133.
20. Ivernizzi P. Geoepidemiology of autoimmune liver diseases. *J Autoimmunity* 2010;(34):300-306.
21. Kim WR, Lindor K, Locke 3rd G, Therneau T, Homburger H, Batts K, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 2000;119:1631-1636.
22. Bambha K, Kim W, Talwalkar J, Torgerson H, Benson J, Therneau T, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125:1364-1369.
23. Escorsell A, Pares A, Rodes J, Solis-Herruzo J, Miras M, de la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1994;21:787-791.
24. Hurlburt K, McMahon B, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams J, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402-2407.
25. Ang T, Fock K, Ng T, Teo E, Chua T, Tan J. Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:908-913.
26. Kingham J, Kochar N, Gravenor M. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology* 2004;126:1929-1930.
27. Crawford J. Vascular Disorders of the Liver. *Clinics in liver disease*. 2010;14(4):635-650.
28. Jara P, Hierro L. Transplante hepático pediátrico. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(8):493-508.
29. Giannula R. Enfermedad de Wilson. *Rev Neurol Arg* 2002;27:72-82.
30. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Estudio de Cohorte sobre Diagnóstico y Evolución de la Enfermedad de Wilson. 2007;56(1):115-120.
31. Francavilla R, Castellana S, Hadzic N, et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *Hepathol* 2000;32:986-992.
32. Roberts E. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin in neonatol* 2003;(8):357-374.
33. Talwani R, Gilliam B, Howell C. Infectious Diseases and the Liver. *Clinics in liver disease*. 2011;15(1):111-130.
34. Noland J. Bacteria and Liver. *N Engl J Med* 1978; 299:1069-1071.
35. Arce V. Endocrinología. Universidad Santiago de Compostela. 2006. P 262.

Hiperamonemia en niños: clasificación y opciones terapéuticas

Autores Andrea Nogales, Karolina López, Dianora Navarro, Adalis Rossell, Betzabeth Quintana, Enicar Perla, Credy Figueroa, Katuska Belandria

Afiliación Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, "Dra. Georgette Daoud" Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, IVSS. Caracas, Venezuela

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(1):11-15. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor Correspondiente: Dra. Dianora Navarro. Médico Gastroenterólogo Pediatra. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Dra. Georgette Daoud, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, IVSS, Caracas, Venezuela.

Correo-e: dianora.navarro@gmail.com

Fecha de Recepción: Septiembre 2012. Fecha de Revisión: Septiembre 2012. Fecha de Aprobación: Noviembre 2012.

Resumen

Introducción: La hiperamonemia se presenta en forma secundaria por aumento en la producción de amonio, como en la hemorragia gastrointestinal o disminución de la eliminación, como ocurre en errores innatos del metabolismo, principalmente en aquellos con defectos en el ciclo de la urea, insuficiencia hepática o fármacos.

Objetivo: clasificar la hiperamonemia y reportar las opciones terapéuticas en niños, su abordaje clínico y revisión de la literatura.

Método: Estudio prospectivo, descriptivo y transversal de niños con hiperamonemia. Variables: edad, género, etiología, niveles de amonio, clínica, tratamiento. **Resultados:** 21 pacientes, 12 (57,12%) varones y 9 (42,88%) hembras. Edad promedio 3,91 años (rango: <1 mes-14 años). Amonio promedio general 214,66 mmol/l (rango: 110-980), clasificados según severidad: sin insuficiencia hepática 11/21 con promedio de amonio 99,44 y 201 mmol/l en hiperamonemia leve y moderada respectivamente. Clínica y laboratorio de insuficiencia hepática en 10/21 con promedio de amonio de 114,44, 287,51 y 756,66 en leve, moderada y severa hiperamonemia, con una diferencia significativa entre el nivel de amonio y la presencia o ausencia de insuficiencia hepática ($p < 0,0001$); 5/10 con insuficiencia hepática ingresaron a terapia intensiva, 4 de ellos presentaron encefalopatía hepática, un paciente fallecido. Etiología: Error innato del metabolismo 33,33%, toxicidad por medicamentos 23,80%, hepatitis viral A fulminante 19,04% y otros virus 9,52%, hepatitis autoinmune 4,76% y urosepsis 4,76%. En los casos leves-moderados se administró lactulosa dosis respuesta vía oral 19/21 y por enema rectal 7/21 con L-carnitina en 15/21 y en Hiperamonemia severa adicionalmente Benzoato de sodio en 4/21 y hubo indicación de hemodiálisis en 3 pacientes. Restricción proteica en todos, vitaminoterapia y 6 niños tratados con ácido ursodeoxicólico. **Conclusiones:** la hiperamonemia es multifactorial, requiere diagnóstico temprano, la clasificación de severidad permite el tratamiento oportuno para evitar complicaciones y desarrollo de secuelas neurológicas irreversibles.

Palabras clave: Hiperamonemia, insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, benzoato de sodio, lactulosa, L-carnitina.

HYPERAMMONAEMIA IN CHILDREN: CLASSIFICATION AND THERAPEUTIC OPTIONS

Summary

Introduction: Hyperammonaemia occurs secondarily by increased production of ammonia, as gastrointestinal bleeding or decreased elimination, as occurs in inborn errors of metabolism, especially in those with defects in the urea cycle, liver failure or drugs. **Objective:** To classify the report hyperammonaemia and therapeutic options in children, its clinical approach and review of the literature.

Methods: Prospective, descriptive and transversal children with hyperammonaemia. Variables: age, gender, etiology, ammonia levels, clinical treatment. **Results:** 21 patients, 12 (57,12%) males and 9 (42,88%) females. Mean age 3,91 years (range: <1m-14a). ammonia 214,66 mmol / l (range :110-980), classified according to severity: no hepatic impairment 11/21 with 99,44 average ammonia and 201 mmol / l in Hyperammonaemia mild and moderate respectively. Clinical and laboratory liver failure 10/21 with ammonia averaging 114,44, 287,51 and 756,66 as mild, moderate and severe hyperammonemia, with a significant difference between the level of ammonia and the presence or absence of liver failure ($p < 0,0001$), 5/10 with liver failure admitted to intensive care, 4 of them had hepatic encephalopathy, a patient died. Etiology: An inborn error of metabolism 33,33%, 23,80% drug toxicity, fulminant viral hepatitis and other viruses 19,04% 9,52% 4,76% autoimmune hepatitis and urosepsis 4,76%. In mild-moderate cases were given oral lactulose Dose 19/21 and by enema rectal 7/21 with L-carnitine in 15/21 and further severe Hyperammonemia sodium benzoate 4/21 and was indication of hemodialysis in 3 patients. Protein restriction at all, vitamin therapy and 6 children treated with ácido ursodeoxicólico. **Conclusions:** hyperammonemia is multifactorial, requires early diagnosis, classification of severity allows early treatment to avoid complications and development of irreversible neurological sequelae.

Key words: Hyperammonemia, liver failure, hepatic encephalopathy, sodium benzoate, lactulose, L-carnitine.

Introducción

El amonio es una fuente importante de nitrógeno para la síntesis de aminoácidos y necesario para el normal balance ácido base. Cuando las concentraciones de amonio son elevadas se convierte en un compuesto tóxico.¹ En el proceso de síntesis, degradación y excreción, intervienen riñón, músculo, intestino, hígado y cerebro.^{2,3} Es producto del metabolismo de las proteínas y sintetizado en el túbulo renal proximal a partir de la glutamina, pasa al torrente sanguíneo para ser degradado en el hígado a través del ciclo de la urea, se filtra en los riñones y se excreta por la orina.^{2,5} La correcta biosíntesis de urea es necesaria, la deficiencia de una de las enzimas de la ureagénesis o el fallo de transporte de sus metabolitos, implica la síntesis inadecuada de urea y la acumulación de amonio en todas las células del organismo.⁶

Los valores normales de amonio dependen del laboratorio pero la definición de hiperamonemia varía de acuerdo con la edad del paciente. En forma general se establece como hiperamonemia, valores superiores a 40 mmol/l (6) y en el recién nacido se consideran valores superiores a 110 -150 mmol/l.^{4,6}

Por otra parte, el correcto diagnóstico de hiperamonemia debe establecerse en base a la clínica, el estado de hidratación del paciente, la forma de obtención de la muestra, su manipulación y transporte, porque puede conducir a errores en los valores plasmáticos reportados.⁷

La hiperamonemia puede ser congénita o adquirida. Entre las causas de hiperamonemia congénita se encuentran, los errores innatos del metabolismo (EIM) que causan acidemias orgánicas, defectos de oxidación de ácidos grasos y síndrome hiperinsulinismo-hiperamonemia; debido a defectos de las enzimas del ciclo de la urea y arginasa; o bien por falla en el transporte intermediario del ciclo de la urea (lisinuria con intolerancia a proteínas y síndrome de hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperamonemia).^{4,8,9}

La hiperamonemia adquirida es causada por persistencia del conducto venoso, shunt porto-cava, hipovolemia, falla cardíaca congestiva,¹⁰ asfixia perinatal,¹¹⁻¹² infecciones por gérmenes productores de ureasa, tratamiento con ácido valproico,¹³ desnutrición, falla hepática de origen tóxico o infeccioso¹⁴ y síndrome de Reye.⁶

La clínica es similar en ambos grupos, observándose manifestaciones neurológicas, vómitos persistentes, hepatomegalia, alcalosis respiratoria por estimulación del centro respiratorio, insuficiencia hepática que puede progresar en algunos casos hasta encefalopatía.¹⁵ El tratamiento busca evitar la acumulación del amonio, recuperar la homeostasis y asegurar una ingesta que permita el crecimiento y desarrollo de los niños afectados sin comprometer el futuro neurológico y su vida.^{9,15} En este estudio el objetivo fue clasificar la hiperamonemia y reportar las opciones terapéuticas en niños, su abordaje clínico y revisión de la literatura para mejorar la atención del paciente y reducir la morbilidad y mortalidad asociada a esta entidad clínica en la edad pediátrica

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y transversal donde se incluyeron niños con diagnóstico de hiperamonemia atendidos en la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, en el periodo comprendido desde Enero 2008 hasta Marzo 2012. Las variables estudiadas fueron: edad, género, etiología, niveles de amonio, presentación clínica, insuficiencia hepática con o sin encefalopatía y tratamiento.

Los niveles de amonio fueron analizados según los rangos normales para la edad. De acuerdo a la literatura y laboratorios de referencia, los valores de amonio considerados como normales fueron: pretérminos <150 mmol/l, recién nacidos <110 mmol/l, lactantes, niños y adolescentes <40 mmol/l.^{16,17} La escala de severidad para la clasificación de hiperamonemia utilizada en este estudio se elaboró considerando referencias médicas establecidas para indicaciones de tratamiento,¹⁶⁻¹⁸ **Cuadro 1**. Resultados de amonio dudosos fueron repetidos.

Los resultados se procesaron con medidas de resumen, frecuencia y porcentajes. Se utilizó el T de student para determinar la asociación entre el promedio de amonio y la presencia o ausencia de insuficiencia hepática.

Resultados

De 21 pacientes estudiados, en la **Cuadro 2**, se muestra la edad y distribución según el género, donde el 57,12% fueron de género masculino y 42,88% femenino. La edad promedio de los niños fue 3,91 años, rango de <1 mes y 14 años. El grupo conformado con lactantes mayores y preescolares fue el más afectado 47,61%, seguido de los lactantes menores con 33,33%.

Cuadro 1 Clasificación de severidad de hiperamonemia.

Severidad	Edad	Nivel de amonio (mmol/l)
Leve	RN	110-150
	>1 mes	90-200
Moderado	RN	150-350
	>1m	200-400
Severo	A cualquier edad	>400

Cuadro 2 Distribución por edad y sexo niños con hiperamonemia.

Edad	Masculino	Femenino	Total (n)	Total (%)
< 6 meses	3	1	4	19,04
6 meses -1 año	2	1	3	14,28
1-6 años	6	4	10	47,61
6-12 años	1	2	3	14,28
12 -14 años	0	1	1	4,76
Total	12	9	21	100

La sintomatología más frecuentemente referida fue vómitos (80,95%), hiporexia, dolor y distensión abdominal cada uno (61,90%), **Cuadro 3**.

Se encontró que el promedio general de amonio fue 214,66 mmol/l con un rango entre 110-980 mmol/l. Considerando la

presencia o ausencia de insuficiencia hepática, 11/21(52,38%) pacientes reportaron hiperamonemia sin insuficiencia hepática; de los cuales 9 niños presentaron hiperamonemia leve y 2 moderada, el promedio de amonio fue 99,44 y 201 mmol/l para hiperamonemia leve y moderada respectivamente. Ningún niño sin insuficiencia hepática presentó hiperamonemia severa.

Clínica y laboratorio de insuficiencia hepática se observó en 10/21 (47,62%), 5 niños con hiperamonemia leve, 2 con moderada y 3 con severa; el promedio de amonio fue de 114,44, 287,51 y 756,66 mmol/ en leve, moderada y severa, respectivamente.

Al comparar los promedios de hiperamonemia y la presencia de insuficiencia hepática se encontró una diferencia significativa ($p < 0,0001$) entre los grupos, los mayores niveles de amonio se asociaron con insuficiencia hepática, **Cuadro 4**.

En el **Cuadro 5**, se muestra la relación entre el nivel de amonio promedio y la presencia de insuficiencia hepática con o sin encefalopatía, donde 4/10 niños con insuficiencia hepática, presentaron encefalopatía hepática; 5/10 ingresaron a terapia intensiva, y uno falleció por hiperamonemia severa de 980 mmol/l; se trataba de un escolar de 10 años con hepatitis tipo A fulminante, con indicación de hemodiálisis, no disponiendo de este recurso en el centro hospitalario. También se observó hiperamonemia severa en una niña con hepatitis autoinmune y en el lactante que presentó con hepatitis colestásica secundaria a urosepsis.

Cuadro 3 Sintomatología y signos clínicos de pacientes con hiperamonemia

Sintomatología y signos clínicos (*)	N=21	Porcentaje (%)
Vómitos	17	80,95
Dolor abdominal	13	61,90
Hiporexia	13	61,90
Distensión abdominal	13	61,90
Irritabilidad	10	47,61
Hepatomegalia	10	47,61
Ictericia	8	38,09
Convulsiones	4	19,04

(*) Varios síntomas fueron referidos por un mismo paciente
Fuente: historias médicas

Cuadro 4 Niveles de severidad de hiperamonemia y relación con presencia o ausencia de insuficiencia hepática

Insuficiencia Hepática	Nivel de amonio		
	leve	moderado	severo
Sin Insuficiencia	99,44	201	0
Con Insuficiencia (*)	114,4	287,50	756,66
Total	203,84	488,5	756,66

(*) ($p < 0,0001$)
Fuente: historias médicas

Cuadro 5 Niños con insuficiencia hepática con o sin encefalopatía y severidad de hiperamonemia

Insuficiencia hepática	LEVE	MODERADA	SEVERA	TOTAL
(N=10)	Nº (amonio)	Nº (amonio)	Nº (amonio)	
	(114,44)	(287,51)	(756,66)	
Con encefalopatía	1	0	3	4
Sin encefalopatía	4	2	0	6
Total = N (%)	5 (50%)	2 (20%)	3 (30%)	10 (100%)

En la **Figura 1**, se muestra la etiología de los niños evaluados. Las causas más frecuente fueron: EIM en el 33,33%, toxicidad por medicamentos 23,80% y hepatitis viral A fulminante 19,04%. Entre los niños con error innato del metabolismo, 6 tenían déficit de biotinidasa, 3 desarrollaron hiperamonemia moderada, de ellos 2 con insuficiencia hepática con colestasis, y un niño presentó acidemia orgánica. Los medicamentos que ocasionaron toxicidad fueron el ácido valproico en 4 niños y en uno, el fenobarbital. Uno de los niños con toxicidad por ácido valproico, desarrolló insuficiencia hepática con hiperamonemia moderada. Desde el punto de vista infeccioso, otros virus implicados, además del virus A en la insuficiencia hepática fueron el Citomegalovirus y el Epstein Barr.

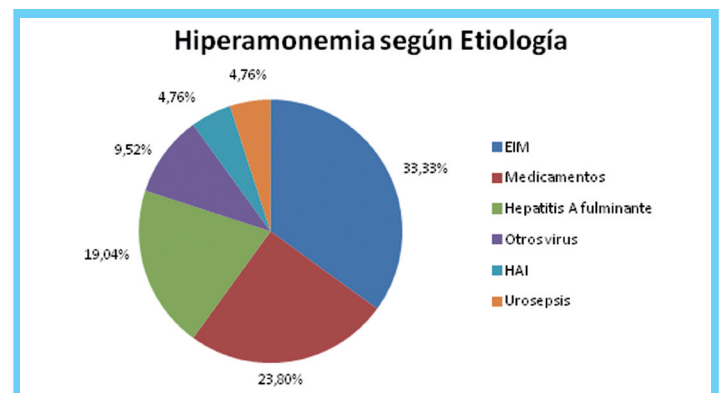


Figura 1 Etiología en niños con hiperamonemia.

Abreviaturas utilizados: EIM (error innato del metabolismo), HAI (hepatitis autoinmune).

El tratamiento indicado en los pacientes fue durante la etapa aguda del diagnóstico, todos se encontraban hospitalizados. En el caso de hiperamonemia leve y moderada se indicó restricción proteica entre 0,3-0,5 gr/kg de peso/día, mantenimiento del estado de hidratación, vía endovenosa con aporte adecuado de glucosa, dependiendo de las condiciones. La administración de lactulosa a dosis respuesta se utilizó vía oral en 19/21 (90,47%) y por enema rectal 7/21 (33,33%). La L-carnitina se administró vía oral a dosis entre 50-100mg/kg/día dividido en dos o tres tomas diarias en 15/21 (71,42%). En 4/21 (19,04%), pacientes con hiperamonemia severa que se encontraban en terapia intensiva se les administró benzoato de sodio en a dosis de 250-300 mg/kg de peso/día, cada 6 horas por vía oral o endovenosa.

En los pacientes con encefalopatía hepática se omitió el aporte de proteínas, recibieron antibiótico vía endovenosa y descontaminación intestinal con gentamicina vía oral o rifaximina, adicionalmente al uso de lactulona, L-carnitina y benzoato de sodio.

El ácido ursodeoxicólico fue recibido por 6 niños. A los pacientes con déficit de biotinidasa se les suministró biotina, en algunos casos se adicionó al tratamiento coenzima Q10, vitamina E, K y C. Los 3 pacientes en terapia intensiva tenían indicación de hemodiálisis.

Discusión

El correcto diagnóstico de hiperamonemia debe establecerse en base a la clínica, el estado de hidratación del paciente, y la forma de obtención de la muestra, lo cual es primordial porque puede conducir a errores diagnósticos. Existen factores que pueden influir en los valores, por ello en este trabajo los resultados dudosos fueron repetidos, tal como lo sugiere Broomfieldy cols.,¹⁶ quienes mencionan además la importancia del amonio como indicador del deterioro del metabolismo intermediario. Por otra parte, se recomienda usar una vía venosa o arterial de calibre grueso, sin manguito, la sangre debe depositarse en un tubo con EDTA, y medidas especiales para el transporte (no contacto con aire ambiente, conservación en frío) ya que después de una hora el amonio es sintetizado en células sanguíneas.¹⁸

La clasificación de severidad de hiperamonemia elaborada en este trabajo fue de utilidad y permitió realizar el diagnóstico de acuerdo a la edad del niño y según la severidad, se instauró el tratamiento. Así mismo, el nivel de amonio y su interpretación según la edad, como fue adoptado en este estudio, ha sido igualmente aceptado por algunos autores, ya describen que el nivel de normalidad varía con la edad.^{2,17} A diferencia de otros, que señalan que los niveles de amonio probablemente no varíen tanto con la edad, aunque los recién nacidos pueden tener valores de hasta 65 mmol/l, y hacen la excepción de que los prematuros y recién nacidos enfermos, aun aquellos que no tengan un trastorno del metabolismo primario pueden tener valores mucho mayores, dado la capacidad del amonio de elevarse durante una enfermedad generalizada, particularmente en el periodo neonatal.¹⁶

Por otra parte, considerando la etiología, la hiperamonemia es un problema frecuente en pacientes pediátricos especialmente en recién nacidos con EIM, en este trabajo el 33,33% fue por esa causa y eran menores de 6 meses, y durante el periodo de estudio de 4 años, la mitad presentó hiperamonemia moderada y el 25% insuficiencia hepática. Bruno y cols.,¹⁹ en Montreal, en 9 años, ingresaron 91 niños a terapia intensiva por hiperamonemia, de los cuales el 23,30% era por EIM. También, en relación al tipo de EIM, la literatura reporta que la mayor incidencia ocurre en niños con defectos del ciclo de la urea (DCU) variando de 1 en 3.000 a 1 en 40.000 nacimientos,²⁰ a diferencia de nuestra casuística donde el déficit de biotinidasa fue lo frecuente, y se manifestó como una hiperamonemia secundaria a causa hereditaria, autosómica recesiva. Estimaciones internacionales plantean 1 de cada 123 personas es portador de un gen para la deficiencia.²¹

La toxicidad por medicamentos fue de un 23,80% en este trabajo, la mayoría por ácido valproico simultáneamente uno recibía fenobarbital. La prevalencia de hiperamonemia por intoxicación por ácido valproico en estudios retrospectivos varía de un 70

a 100%, y de 16 a 100%, en estudios transversales y longitudinales respectivamente; considerando como hiperamonemia el doble del nivel basal. Las terapias combinadas con fenitoína o carbamazepina, y especialmente con fenobarbital y topiramato, parece contribuir también a la hiperamonemia.²²⁻²⁴

La sintomatología presentada por los pacientes en este estudio fue similar a lo reportado en la literatura.^{1,2} Los síntomas son inespecíficos, varían con la edad del paciente y con el nivel de amonio y pueden incluir, entre los hallazgos más comunes: hipotonía, vómitos, letargo, convulsiones, coma, ataxia, anorexia, patrones de comportamiento anormal, debilidad, hepatomegalia.^{1,2,17,19}

En este trabajo se observó una diferencia significativa entre el nivel de amonio y la presencia o ausencia de insuficiencia hepática ($p < 0,0001$), donde los mayores niveles de amonio se asociaron con insuficiencia hepática, y el promedio de amonio fue de 214,66 mmol/l, cifras cercanas a lo reportado por Bruno y cols.,¹⁹ quienes estudiaron a 90 niños críticamente enfermos y encontraron que los pacientes con insuficiencia hepática con un umbral de amonio superior a 200 mmol/l, en las primeras 48 horas, tenían un riesgo aumentado de mortalidad, y el riesgo era mayor en insuficiencia hepática que en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, y observaron una mortalidad en 31,1%. En este trabajo la mortalidad fue baja en 4,7%. Así mismo, los pacientes con hiperamonemia severa presentaron encefalopatía hepática. Urdaneta,²⁵ en un estudio retrospectivo en adultos, encontró que existe relación entre los niveles de amonio sérico y la severidad de la encefalopatía.

Las opciones terapéuticas instauradas en los pacientes con medicamentos y medidas de sostén según la severidad de hiperamonemia, se encontraron en concordancia con diversos reportes,^{17,18} pero diferente a otros que recomiendan terapias según la instalación aguda o crónica.^{28,29} No obstante, todas fueron orientadas a la disminución del amonio.

En relación al tratamiento la restricción proteica y la vitamínoterapia en todos los pacientes, fue similar a lo señalado en los artículos.^{1,17,26} Se debe resaltar que en el caso de sospecha de EIM, la restricción proteína incluso su omisión puede ser una medida válida hasta que sea aclarada la etiología.¹⁸ La lactulosa y la administración de neomicina se utilizan para disminuir la absorción de amonio desde la luz intestinal.^{2,19} En este estudio se utilizó, la lactulosa para acidificar el medio colónico y disminuir la absorción de amonio en los casos leves-moderados con evolución satisfactoria, igual a lo descrito en la literatura.^{1,29} En vez de neomicina, se empleó la gentamicina vía oral y la rifaximina como descontaminación intestinal en los casos de encefalopatía. Este último medicamento, aunque aprobado en adultos con encefalopatía, fue utilizado en una niña con cirrosis hepática y encefalopatía con buenos resultados.²⁷ La rifaximina es tan eficaz como la neomicina sin sus efectos colaterales como aumento de urea y creatinina.³⁰

En los casos de toxicidad por ácido valproico se procedió a omitir previa consulta al servicio de neurología con normalización de niveles de amonio.

En la hiperamonemia severa adicionalmente se utilizó el benzoato de sodio como los reportados^{18,25} con descenso progresivo del amonio sérico. El benzoato de sodio provee una vía alterna de excreción renal del amonio,^{10,28,29} su administración vía oral puede ser con los alimentos y vía endovenosa con infusión al 10% lenta para evitar vómitos, hipernatremia y acidosis metabólica.^{28,29}

El tratamiento con suplementos de L-carnitina puede conducir a una respuesta clínica favorable debido a la deficiencia de carnitina inducida por ácido valproico,^{22,29-30-31} como fue utilizado en esos casos, así como en otros niños, ya que la L-carnitina tiene un efecto metabólico en la disminución de niveles de lactato cerebral y contribuye con el manejo de edema, o lo evita.²⁸⁻²⁹

La exanguinotransfusión y la diálisis peritoneal conjuntamente o hemodiálisis cuando existen valores por encima de 500 mml/l son utilizadas como opciones terapéuticas en hiperamonemia severa y en coma metabólico por hiperamonemia.¹⁷ Estas medidas son formas efectivas para eliminar el amoníaco y han sido útiles en el tratamiento de la hiperamonemia asociada con trastornos del ciclo de la urea en niños y adultos. Estas intervenciones podrían servir como un puente potencial para los adultos con insuficiencia hepática fulminante que están en espera de trasplante.²⁹ No obstante, son técnicas no siempre disponibles y existe poca experiencia en niños muy pequeños. La diálisis debe ser una prioridad, ya que puede ser el método ideal para la rápida remoción del amonio. Además, las intervenciones a través de diálisis aguda en pacientes con hiperamonemia llevan a mejores resultados.^{1,18,26} En este estudio, 3 pacientes tuvieron indicación de hemodiálisis pero por la limitación de este recurso en el centro hospitalario no se pudo realizar.

Actualmente existe la posibilidad de trasplante hepático y de hepatocitos^{3,19} que sumado al diagnóstico precoz y al manejo dietario y farmacológico, ha mejorado el pronóstico. Se concluye, que la hiperamonemia es multifactorial, requiere diagnóstico temprano, la clasificación de severidad permite indicar el tratamiento oportuno para evitar complicaciones y desarrollo de secuelas neurológicas irreversibles.

Clasificación del trabajo

Área: gastroenterología

Tipo: clínico

Tema: hiperamonemia en niños

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias bibliográficas

- Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol* 2012;27(2):207-222.
- Carrillo R, Noriega M, Sánchez R. Amonio e hiperamonemia. Su significado clínico. *Revista de Investigación Médica Sur*, 2008; 15(3):209-213.
- Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:367-73.
- Enns G, Packman S. Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Laboratory Investigations. *Neo Reviews*. 2001;2:192-200.
- Mathias RS, Kostiner D, Packman S. Hyperammonemia in urea cycle disorders: role of the nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1069-80. Review.
- Pintos G, Vilaseca MA, Briones P, Sanjurjo P. Trastornos del ciclo de la urea Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. Disponible en: <http://www.ae3com.org/documentos/ciclourea>. Pdf. Citado, mayo 12.
- Dufour R. Guías del laboratorio para screening, diagnóstico y monitoreo de la lesión hepática. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2005
- Ogier H. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin Neonatol*. 2002;7:17-26.
- Martins I. Una aproximación a los desórdenes hereditarios del ciclo de la urea en el hombre. *Rev Biomed* 2005;16(3):196-204
- Kaisa A, Enns G. Pharmacology Review: Sodium Phenylacetate and Sodium Benzoate in the Treatment of Neonatal Hyperammonemia. *Neo Reviews*. 2006;7:e486.
- Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004;81:S86-S91.
- Scaglia F, Carter S, O'Brien W, Leea B. Effect of alternative pathway therapy on branched chain amino acid metabolism in urea cycle disorder patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004; 81:S79-S85.
- Enkai S, Yamamoto M, Hayashi K, Kobayashi M, Sasajima T, Amizuka T, Abo W. Experience of continuous haemodiafiltration in a male neonate with ornithine transcarbamylase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2003;162:729-730.
- Augusto Quedo V, José Ignacio Duque M. El niño en estado crítico. Corporación para investigaciones biológicas. Primera Edición. Medellín, Colombia. 2001.
- Pelligra G, Cortiana C, Brundi M. Hiperamoniemia Neonatal. *Revisión Bibliográfica. A propósito de un caso. Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sarda*. Buenos Aires. Argentina. 2003;22(4).
- Broomfield A, Grunewald S. How to use serum ammonia. *Arch Dis Child Educ Pract* 2012;97:72-77.
- Häberle J. Clinical practice. The management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 2011;170(1):21-34.
- Protocolo Hispanoluso de diagnóstico y tratamiento de la hiperamonemia en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. 2da Edición 2009 ERGON. Disponible en: <http://www.ae3com.eu/noticias/protocolo-hispano-luso-hiperonemias.pdf>.
- Ozanne B, Nelson J, Cousineau J, Lambert M, Phan V, Mitchell G. Threshold for toxicity from hyperammonemia in critically ill children. *J Hepatol* 2012;56:123-128.
- Brusilow S, Horwich A. Urea cycle enzymes. En: ScriverCh, Beaudet A, Sly W, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc. 2001;2:1937.
- González E, Marrero N. Deficiencia de Biotinidasa. *Bioquímica* 2002;27(3):80-86.
- Segura-Bruna N, Rodríguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic Encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114:1-7.
- Young P, Finn BC, Álvarez F, Bruetman JE, Trimarchi H. Encefalopatía asociada a valproato. *Rev Med Chile* 2007;135:1446-9.
- Alqahtani S, Federico P, Myers RP. A case of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: look beyond the liver. *Can Med Assoc J* 2007;177:568-9.
- Urdaneta Y. Relación del amonio sérico con la severidad de la encefalopatía hepática. *Gen*. 2008;62(1):44-48.
- Galal NM, Fouad HM, Saied A, Dabnon M. Hiperamonemia en el servicio de urgencias de atención pediátrica. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(12):888-91.
- Mallaa I, Torres V, Villac A, Cheanga Y, Giacovea G, Pedreira A, Silvad M. Rifaximina para encefalopatía hepática en niños. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(6):113-115.
- Arnold K, Olivares Z, Francisco N, Ibarra I, Belmont L, Vela M. Tratamiento de la hiperamonemia en pediatría. *Acta Pediatr Méx* 2005;26(6):313-324.
- Clay A. Hainline B. Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 2007;132(4):1-19.
- Phongsamran P, Kim J, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010;70(9):1131-48.
- Lheureux P, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity-what is the evidence. *Critical Care* 2005;9:431-40.

Ultrasonido endoscópico en tumores neuroendocrinos de páncreas

Autores Anna Isern, Carmen Fernández, Maily Soto, Carla Figueira, Manuel Bronstein, Judith Salazar, Roscelys Cumana, Carla Maradey, Ingrid Ojeda, Anabell Lorenzo, Carlos Fernandez, Josfer Da Franca, Elio Monasterios, José Soto.

Afiliación Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, "Dra. Georgette Daoud" Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, IVSS. Caracas, Venezuela

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(1):16-19. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Anna Isern. Médico Gastroenterólogo. Hospital Oncológico Padre Machado, Caracas Venezuela.

Correo-e: anna_maria_iser@hotmail.com

Fecha de Recepción: Septiembre 2012. Fecha de Revisión: Octubre 2012. Fecha de Aprobación: Enero 2013.

Resumen

Introducción: El ultrasonido endoscópico (USE) tiene un importante rol en la evaluación de los tumores sólidos del páncreas, siendo el más frecuente el adenocarcinoma. En los tumores neuroendocrinos (T.N.E) permite su localización y caracterización aún en aquellos menores de 2 cm. **Métodos:** estudio retrospectivo, descriptivo, donde se incluyeron los pacientes con tumores sólidos de páncreas referidos para la punción aspiración con aguja fina (PAAF) - ultrasonido endoscópico. **Pacientes y resultados:** En el periodo 2008 – 2012 se evaluaron mediante ultrasonido endoscópico 140 pacientes con diagnóstico de tumores sólidos del páncreas, de los cuales 5 pacientes (3,57%) se diagnosticaron como tumores neuroendocrinos, de éstos, cuatro resultaron insulinosomas funcionantes y 1 no funcionante. 4 pacientes eran del sexo femenino y 1 masculino y la edad promedio fue de 58,4 años. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) fue positiva en 4 casos para insulinooma y el otro positivo para carcinoma, de los 4 pacientes con insulinosomas, 3 fueron tratados quirúrgicamente, y una falleció por hipoglicemia severa antes de la cirugía y el quinto se encuentra en observación. **Conclusiones:** Pacientes en los cuales se sospecha de tumor neuroendocrino del páncreas el USE y la PAAF permiten aún en los casos de lesiones menores de 2 cm su adecuada caracterización y localización con confirmación histológica previo a la decisión terapéutica lo que facilita la adecuada orientación y planificación del cirujano.

Palabras clave: tumores neuroendocrinos, ultrasonido endoscópico, punción aspiración con aguja fina.

ENDOSCOPIC ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS OF TUMORS NEUROENDOCRINE IN THE PANCREAS

Summary

Introduction: Endoscopic ultrasound has an important role in the diagnosis of pancreatic masses, being adenocarcinoma the most frequently diagnosed histologic type. However, Endoscopic ultrasound can detect lesions as small as 2 cm. **Methods:** retrospective, descriptive study, which included patients with solid tumors of pancreas referred for the Fine Needle Aspiration- Endoscopic ultrasound. **Patients and results:** In the period 2008 - 2012 were assessed by Endoscopic ultrasound diagnosis of 140 patients with solid tumors of the pancreas, of which 5 patients (3.57%) were diagnosed as neuroendocrine tumors, 4 insulinosomas were functioning and non-functioning one. 4 patients were female and one male and the average age was 58.4 years. The fine needle aspiration was positive in 4 cases, 3 patients were treated surgically and 1 died of severe hypoglycemia before surgery. **Conclusions:** Patients with suspected pancreatic neuroendocrine tumor and The Fine Needle Aspiration- Endoscopic ultrasound allowed even in cases of lesions less than 2 cms proper characterization and localization with histological confirmation prior to therapeutic decision which facilitates proper guidance and planning surgeon.

Key words: neuroendocrine tumors, endoscopic ultrasound, the fine needle aspiration.

Introducción

El cáncer de páncreas es la quinta causa de muerte en los países occidentales con una sobrevivencia muy baja a los 5 años aproximadamente de un 4%.¹

Tradicionalmente el diagnóstico de este grupo de pacientes es tardío o llevados a cirugía con una evaluación pre-operatoria inadecuada.

El objetivo actual es lograr un manejo adecuado de éstos tumores, logrando un diagnóstico temprano, con un estadiaje acertado logrando potencialmente un tratamiento curativo quirúrgico y derivar en forma adecuada aquellos para tratamientos paliativos.

El Ultrasonido Endoscópico (USE) juega un papel importante en el cáncer de páncreas. Inicialmente se utilizó para el diagnóstico y estadificación del tumor pancreático, incluyendo actualmente técnicas paliativas tales como el bloqueo o neulolisis del plexo celíaco o terapias con radiofrecuencia.

La estrategia diagnóstica se basa en un ultrasonido abdominal (USA) como primera línea, tomografía axial helicoidal (TAC) para evaluar el compromiso vascular, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la resonancia magnética (RMN) y más recientemente el ultrasonido endoscópico (USE).

El ultrasonido endoscópico permite evaluar en detalle el parénquima del páncreas, los ductos pancreáticos y estructuras adyacentes. Juega un papel esencial para el estudio de enfermedades pancreáticas, como método de referencia para individualizar procesos inflamatorios o tumorales, siendo clave para el diagnóstico de un tumor y su estadificación.²

Este procedimiento cumple un aspecto muy importante en el adenocarcinoma de páncreas (adc), sobre todo en aquellos pacientes de alto riesgo, sin embargo actualmente el USE tiene varios propósitos:

1. Detección del tumor.
2. Estadificar según TNM:
 - a) Tumor resecable,
 - b) Tumor No resecable
 - c) Tumor "Borderline"
3. Diagnóstico tisular con punción con aspiración con aguja fina (PAAF):
 - a) Con fin de planificar neoadyuvancia en el adc en tumores no resecables o "borderline"
 - b) Confirmar otro tipo de tumor.
4. Guía terapéutica para tratamiento paliativo: neulolisis del plexo celíaco, radio frecuencia local, e inyección de drogas para terapia local directa.

En los tumores neuroendocrinos (T.N.E) permite su localización y caracterización aún en aquellos menores de 2cm.³ Los tumores de los islotes pueden ser funcionales (productores de una o más hormonas) o no funcionales. De acuerdo a su localización y tamaño pueden ser resecados con fines curativos.³

El uso del ultrasonido endoscópico permite un adecuado diagnóstico de estas lesiones y mediante la punción/aspiración (PAAF) es posible obtener una confirmación histológica. Esta técnica tiene un índice muy bajo de complicaciones.⁴

Objetivo

Destacar la importancia del ultrasonido endoscópico en la

aproximación del diagnóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Métodos y Pacientes

Métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de tumor sólido de páncreas referidos para la realización de PAAF-ultrasonido endoscópico en el período comprendido entre 2008 a marzo del 2012. Se utilizó equipo Fuji lineal y agujas echo-tips N° 22. El promedio de pases para la toma de biopsia fue de tres en cada paciente.



Figura 1 Equipos

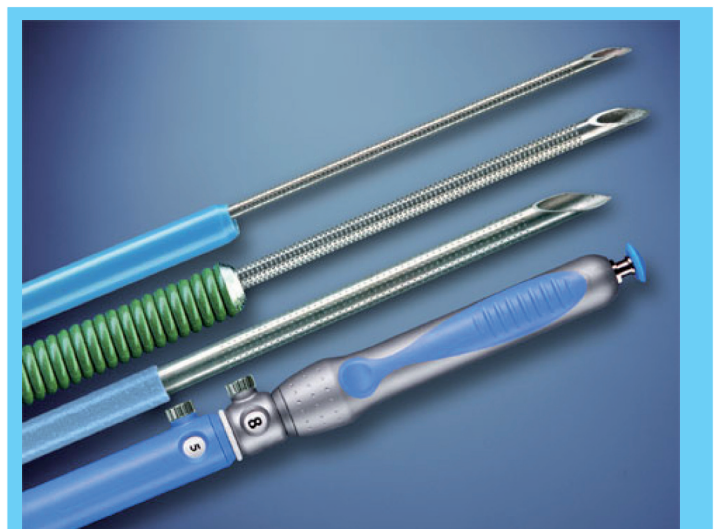
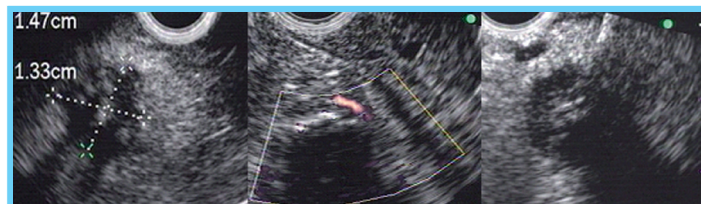


Figura 2 Agujas

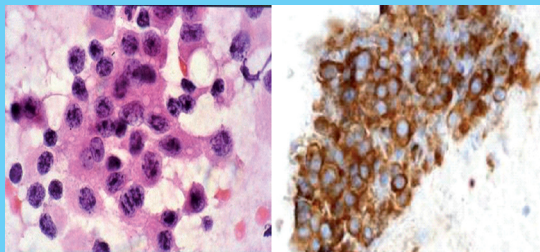
Resultados

Se evaluaron mediante ultrasonido endoscópico 140 pacientes con diagnóstico de tumores sólidos del páncreas (64 hombres y 76 mujeres), de los cuales 5 pacientes se diagnosticaron como tumores neuroendocrinos, 4 resultaron insulinomas y 1 tumor carcinoide no funcionante. 4 pacientes eran del sexo femenino, la edad promedio fue de 58,4 años.

En los cinco pacientes con tumores neuroendocrinos el ultrasonido convencional y el TAC helicoidal no mostraron tumor, solo uno presentó lesión hipocogénica de aspecto sólido en la cola del páncreas con molestias digestivas inespecíficas y el resto por hipoglicemia severa.

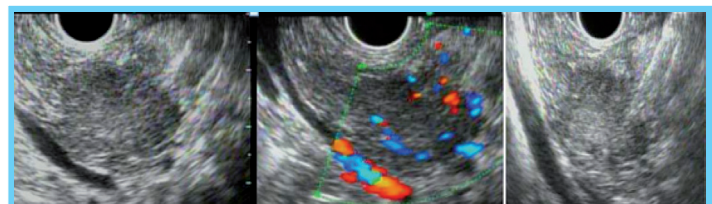


Lesión hipocogénica de 1,47 x 1,33 cm de diámetro

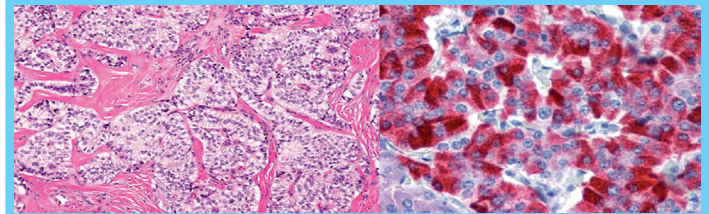


PAAF: Insulinoma

Figura 3 Insulinoma

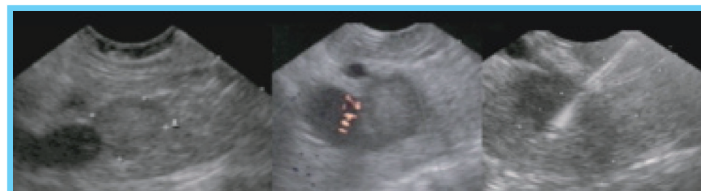


Lesión isoecogénica menor de 2 cm, destacándose flujo perilesional con la señal de doppler a color

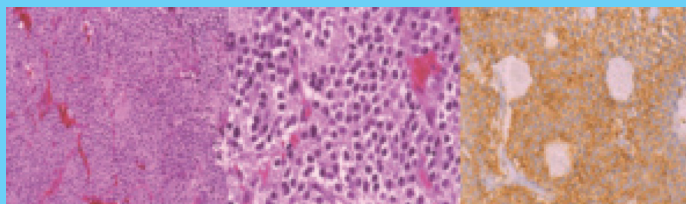


PAAF: Insulinoma

Figura 4 Insulinoma



Lesión isoecogénica, sólida con halo circundándolo con presencia de flujo perilesional 1,94 X 1,34 cm de diámetro



PAAF: tumor carcinoide

Figura 5 Tumor carcinoide

Los hallazgos del USE en estos cinco pacientes, 4 mostraron un tumor sólido con patrón isoecogénico similar al parénquima circundante con halo y flujo periférico destacándose con la señal doppler y 1 hipocogénico por infiltración grasa del parénquima circundante. El tamaño promedio de la lesión fue de 1,86 X 1,34 cm, 3 ubicados en la cabeza del páncreas y 2 ubicados en la cola del páncreas, ninguno relacionado al conducto pancreático.

No se identificaron adenopatías regionales ni lesiones hepáticas.

La punción con aguja fina (PAAF) fue positiva en los 5 pacientes (100%). 4 pacientes fueron tratados quirúrgicamente y 1 falleció por hipoglicemia severa antes de la cirugía.

Discusión

Existe una tendencia creciente en el uso del ultrasonido endoscópico para determinar lesiones sólidas de páncreas, haciendo hincapié en lesiones menores de 2 cm, ya que en diversos estudios han comparado sensibilidad y especificidad con respecto a otros métodos de imagen, siendo el más estudiado la tomografía axial computarizada.^{5,6,7}

El ultrasonido endoscópico no sólo permite diagnóstico y obtención cito-histológico, sino que se ha comenzado a emplear con fines terapéuticos.⁸

El ultrasonido endoscópico con ablación con agentes terapéuticos aún se considera experimental, ha habido varios informes de su uso en los insulinomas, lo que lleva a una mejora dramática de la hipoglicemia refractaria con síntomas,⁹ esta técnica podría permitir en última instancia, la manera de tratar los síntomas de una forma mínimamente invasiva en pacientes que son pobres candidatos para la cirugía.⁹

Conclusiones

La localización de los tumores neuroendocrinos previo a la cirugía es de enorme utilidad para decidir el tipo de intervención a realizar, por lo difícil de su ubicación y tamaño en aquellas lesiones menores de 2 cm, el Ultrasonido Endoscópico es superior a otros métodos de imagen.

La ultrasonido endoscópico – PAAF, permite obtener un diagnóstico citológico de confirmación, aumentando la especificidad de la técnica y facilitando una adecuada orientación y planificación quirúrgica, con fines curativos.

Clasificación del trabajo

Área: gastroenterología

Tipo: clínico

Tema: ultrasonido endoscópico en tumores neuroendocrinos de páncreas

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Capote Negrin. Frecuencia del Cáncer en Venezuela. Ministerio del Poder Popular. 2005;(2):3-6.
1. Kulke MH, Bendell J, Kvols L, Picus J, Pommier R,. Evolving Diagnostic and Treatment Strategies for Pancreatic Neuroendocrine Tumors Journal of Hematology & Oncology 2011, Jun (14);4:29. doi: 10.1186/1756-8722-4-29.
2. James C. Yao, MD, Manisha H. Shah, MD, Tetsuhide Ito, M.D et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. The New England Journal of Medicine. 2011;(364):514-23.
3. Bernstein J, Adeniran AJ, Cai G, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration diagnosis of merkel cell carcinoma metastatic to the pancreas. Diagn Cytopathol. 2012;(23):245-247 Jun 25. doi: 10.1002/dc.22884
4. Joshua S. Hill, MD, James T. McPhee, MD, Theodore P. et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumor. American Cancer Society 2009;(115):741-751.
5. Metz DC, Jensen RT: Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology 2008; (135):1469-1492.
6. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S: The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas 2010, (39):707-712.
7. Jung A Kim, Won-Ho Choi, Chul Nam Kim, et al. Duodenal Somatostatinoma: A Case Report and Review Jung A The Korean Journal of Internal Medicine. 2011;(26):103-107.
8. Eric Raymond MD, PhD, Laetitia Dahan, MD, PhD, Jean-Luc Raoul, MD, PhD, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic. Neuroendocrine Tumors. The New England Journal of Medicine. 2011;(364):501-513.



SÍGUENOS!



@sovegastro



Sociedad Venezolana de Gastroenterología

o visítanos en nuestro portal Web
www.sovegastro.org

Envíanos tus sugerencias y entérate de nuestras más recientes actividades!

Inscríbete en la Sociedad Venezolana de Gastroenterología y goza de innumerables beneficios:

- * Recibe nuestros ejemplares educativos e informativos: GEN, Notigen y Notigen Digital
- * Participa en las actividades de las secciones y los capítulos
- * Inscríbete en el Fondo de Previsión Social
- * Participa gratis o con descuento en nuestros congresos anuales.

Entre otros, que te mantendrán al día con las últimas tendencias.

Colangioscopia peroral mono operador (Spyglass). Experiencia preliminar en el Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela

Autores Jorge Landaeta,¹ María Rodríguez,² Carla Dias,³ Lobsang Corredor,⁴ Ivanova Esquerre,⁴ Juan Manuitt,⁴ Guillermo Veitia⁴

Afiliación ¹Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela.
²Instituto Médico La Floresta, Caracas, Venezuela.
³Policlínica Santiago de León, Caracas, Venezuela.
⁴Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(1):20-24. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Carla Dias. Médico Gastroenterólogo. Policlínica Santiago de León, Caracas, Venezuela. Correo-e: carladias1969@hotmail.com

Fecha de Recepción: Octubre 2012. Fecha de Revisión: Noviembre 2012. Fecha de Aprobación: Enero 2013.

Resumen

Introducción: Spyglass es un sistema monooperador recientemente desarrollado para realización de colangioscopia permitiendo la evaluación de los ductos biliares. **Objetivo:** Demostrar la experiencia preliminar en Venezuela en un hospital público con colangioscopia peroral monooperador (Spyglass) en pacientes con patología biliar. **Pacientes y Métodos:** Estudio prospectivo (febrero - abril 2012), Hospital Vargas de Caracas. Se incluyeron 9 pacientes (6 hombres, 3 mujeres), edad media 50,44 años (28 - 83 años) con patología bilio-pancreática. Indicaciones: litiasis biliar (3), estenosis (1), colangitis (1), tumores.⁵ De los 9 pacientes, 5 fueron sometidos a esfinterotomía y 4 estaban previamente instrumentados. En 4 pacientes se realizó dilatación de la esfinterotomía. En 7 pacientes (6 con estenosis y 1 con litiasis biliar gigante) se colocó stent (7 plásticos y 1 metálico autoexpandible) post spyglass. Sedación fue monitoreada por anestesiología y administración antibiótico profiláctico. **Resultados:** Spyglass fue realizado en 9 pacientes (1 paciente fue fallida por problemas técnicos del haz de luz). Spyglass pudo ser insertado en el colédoco en 9 pacientes (100%), ductos intrahepáticos 3 (33,3%) y adecuada visualización en 8 pacientes (88,9%). Hallazgos: lesiones exofíticas neovascularizadas 4 (44,4%), litiasis 1 (11,1%), estenosis 2 (22,2%), normal 2 (22,2%). En 2 pacientes (1 con estenosis, otro lesión exofítica) se tomó biopsias (inflamatorio y colangiocarcinoma respectivamente). No hubo complicaciones. **Conclusiones:** Spyglass es un endoscopio miniatura mono operador efectivo en la evaluación y tratamiento de cálculos y lesiones biliares.

Palabras Clave: colangioscopia monooperador, Spyglass, patología bilio pancreática.

SINGLE OPERATOR PERORAL CHOLANGIOSCOPY (SPYGLASS). PRELIMINARY EXPERIENCE AT THE "HOSPITAL VARGAS DE CARACAS", CARACAS, VENEZUELA

Summary

Introduction: Spyglass is a mono operated system recently developed for the practice of cholangioscopy that permits the direct evaluation of the biliary ducts. **Objective:** To demonstrate the preliminary experience in Venezuela in a public hospital with mono operated peroral cholangioscopy (Spyglass) in patients with biliary disease. **Patients and Methods:** Prospective study (february - april 2012), 9 patients (6 men, 3 women) mean age 50,44 years old (28-83) with biliopancreatic disease. **Indications:** lithiasis (3), stenosis (1), cholangitis (1) and tumors (5). Of the 9 patients, in 5 sphinterotomy was performed and 4 were previously instrumented. In 4 patients dilatation of the sphinterotomy was performed. In 7 patients (6 with stenosis, 1 with a giant biliary stone) a stent was placed (7 plastic and 1 autoexpandible) after Spyglass. Sedation monitored by anesthesiologist and prophylactic antibiotic. **Results:** Spyglass was performed in 9 patients (1 patient was unsuccessful due to technical problems). Spyglass could be inserted into the common bile duct in 9 patients (100%), intrahepatic ducts 3 (33.3%) and adequate visualization was acquired in 8 patients (88.9%). **Findings:** exophytic lesions neovascularizadas 4 (44.4%), lithiasis 1 (11.1%), stenosis 2 (22.2%), normal 2 (22.2%). In 2 patients (1 with stenosis, another with exophytic lesion) took biopsies (inflammatory and cholangiocarcinoma, respectively). There were no complications. **Conclusions:** Spyglass is a miniature endoscope mono operated effective in the evaluation and treatment of lithiasis and biliary lesions. There were no complications.

Keys words: mono operated cholangioscopy, Spyglass, bilio-pancreatic disease.

Introducción

La colangioscopia peroral utilizando el sistema de visualización directa SpyGlass (Microvasive Endoscopia, Boston Scientific Corp) es un sistema monooperador que permite no sólo visualización óptica, sino también toma de biopsias guiadas ópticamente. Este sistema ha superado varias de las limitaciones de la colangioscopia peroral convencional, la cual tiene capacidad de maniobrabilidad restringida, no dispone de canales específicos para la irrigación, tiene un canal de instrumentación pequeño y requiere 2 endoscopistas experimentados una para operar el duodenoscopio y el otro el colangioscopio. Además, los colangioscopios disponibles eran frágiles y los costos de reparación eran sustanciales, creando la necesidad de una alternativa de un solo uso.¹

El sistema colangioscopia peroral mono operador (Spyglass) cuenta con 2 canales independientes de irrigación y de 4 vías de deflexión punta para direccionabilidad mejorada.

Pacientes y Métodos

Estudio prospectivo de febrero 2012 hasta abril 2012. Este estudio fue diseñado en un solo centro. El centro participante fue el Hospital Vargas de Caracas. Se incluyeron 9 pacientes (6 hombres, 3 mujeres), edad media 50,44 años (28 - 83 años) con patología bilio - pancreática. Indicaciones para colangioscopia fueron: litiasis biliar (3), estenosis (1), colangitis (1) tumores (5). Un mono operador a través de un duodenoscopio terapéutico realizó colangioscopia Spyglass deslizado a través de la guía.

Procedimiento Endoscópico

Todos los procedimientos fueron realizados por un solo endoscopista, con experiencia previa en pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica. Los procedimientos fueron realizados en la sala de radiología del hospital. Durante los procedimientos cada paciente fue sedado bajo monitoreo de anestesiología con propofol.

Se utilizó el sistema colangioscopia peroral mono operador de visualización directa SpyGlass (Microvasive Endoscopia, Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts), **Figuras 1 y 2** que incluye una bomba de irrigación, una fuente de luz, cámara y un monitor, y de 3 dispositivos desechables: sonda de fibra óptica (Spyglass), catéter de acceso (SpyScope), y pinza fórceps de biopsia (SpyBite). La sonda SpyGlass es un haz de fibras ópticas 6000-píxeles que entra en la anatomía biliar a través del catéter SpyScope. Es de 365 cm de largo y está diseñado para adquirir y transmitir imágenes endoscópicas y conducir la luz en la anatomía biliar, proporcionando un campo 70-grados de visión. Este es un dispositivo de uso múltiple que puede ser re-procesado después de cada uso. Según reportes de la literatura, con un manejo cuidadoso, la sonda SpyGlass óptica se puede reutilizar unas 20 veces. El SpyScope y catéter es un solo uso, de un solo operador, diámetro 10F, 230-cm de largo. Este dispositivo está diseñado para proporcionar una vía en la anatomía biliar para los dispositivos de diagnóstico y terapéuticos. Este catéter 4-lumen tiene un canal óptico para la sonda óptica de SpyGlass (0,9 mm), un canal accesorio de 1,2 mm, y 2 canales de irrigación independientes (0,6 mm). El SpyScope incorpora un mango con 2 mandos controlador 4-formas de dirección del

catéter, facilitando así la visualización de toda la circunferencia del árbol biliar.

La pinza fórceps de biopsia SpyBite es un dispositivo de un solo uso que pasa a través del canal de trabajo mínimo de 1,2 mm del catéter del SpyScope. El diámetro externo de la apertura de la pinza es de 1 mm, para la obtención de tejido adecuado para histología y una longitud de trabajo de 286 cm. Es recomendable notificar al patólogo que las muestras de tejido SpyBite intraductales son bastante pequeñas.



Figura 1 Colangioscopia peroral mono operador (Spyglass)



Figura 2 Colangioscopia peroral mono operador (Spyglass)

Consideraciones éticas

Las ventajas y desventajas de la colangioscopia peroral mono operador de visualización directa SpyGlass, así como las opciones alternativas terapéuticas se trataron con cada paciente.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito a la intervención endoscópica terapéutica.

Evaluaciones

Todos los pacientes fueron evaluados antes de la intervención del sistema de colangioscopia peroral monoperador Spyglass y 48 a 72 horas después. Al inicio del estudio, la historia clínica fue revisada y las características demográficas y la indicación de la colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) se registraron. Al término de la CPRE, un diagnóstico y el plan de manejo de los pacientes se decidió en base a los hallazgos de la colangiografía, y se decidió la indicación inmediata para el procedimiento de colangioscopia peroral monoperador Spyglass. En base a los hallazgos de la colangioscopia se decidió el plan diagnóstico y terapéutico. Resultados de la colangioscopia se asociaron con categorías de enfermedad benigna, maligna o litiasis. Las características evaluadas en las lesiones evidenciadas para categorizarlas como benignas o malignas fueron, presencia o ausencia de: masa, vasos tortuosos dilatados, proyecciones papilares o vellosas intraductal, nódulos. Una lesión fue diagnosticada como maligna, si la lesión evidenciada era una masa con vasos tortuosos y dilatados. Lesiones benignas se caracterizan por superficie mucosal lisa sin neovascularización o mucosa granular homogéneo sin una masa primaria.

Los exámenes histológicos de biopsias fueron tomadas con el fórceps SpyBite y fueron procesadas por el patólogo del hospital. 3 a 4 muestras de biopsia fueron tomadas en los pacientes donde se realizó.

Los eventos adversos fueron evaluados de forma inmediata y a las 48 y 72 horas.

Análisis estadístico

El procedimiento en el análisis de datos consistió en elaborar una base de datos en Microsoft Excel, las variables se dispusieron en columnas y la información de cada sujeto en las filas; posteriormente, se procedió a pre codificar cada variable del estudio de acuerdo a su nomenclatura o categoría de respuesta asociada. Los datos de tipo escala o continuos, no necesitaron ninguna codificación previa. Luego de transcrita la información en la hoja de Microsoft Excel, se procedió exportar ésta a la aplicación JMP-SAS versión 10; en la misma, se calcularon los estadísticos de resumen propios de los parámetros descriptivos: medias, desviación estándar, frecuencias y porcentajes.

En un siguiente paso, se dispuso la información en tablas estadísticas de una entrada y de dos entradas con la información estadística obtenida.

Resultados

Se incluyeron 9 pacientes (6 hombres, 3 mujeres), con patología bilio-pancreática. De los 9 pacientes, 5 fueron sometidos a esfinterotomía y 4 estaban previamente instrumentados. En 4 pacientes se realizó dilatación de la esfinterotomía. En 7 pacientes (6 con estenosis y 1 con litiasis biliar gigante) se colocó stent (7 plásticos y 1 metálico autoexpandible) después del Spyglass. Todos los pacientes recibieron sedación con propofol monitoreada por anestesiología y antibiótico profiláctico. Resultados: colangioscopia peroral fue realizada en 9 pacientes. En un paciente fue fallida por problemas técnicos del haz de luz. El colangioscopio pudo ser insertado en el ducto biliar principal en 9 pacientes

(100%), ductos intrahepáticos 3 pacientes (33,3%) y adecuada visualización fue adquirida en 8 pacientes (88,9%). Los hallazgos fueron: litiasis 1 (11,1%), (**Figuras 3, 4, 5 y 6**) lesiones exofíticas neovascularizadas 4 (44,4%) (**Figuras 7 y 8**), estenosis 2 (22,2%), normal 2 (22,2%). En 2 pacientes (1 con estenosis, otro lesión exofítica) se tomó biopsias reportando inflamatorio y colangiocarcinoma respectivamente. No hubo complicaciones.

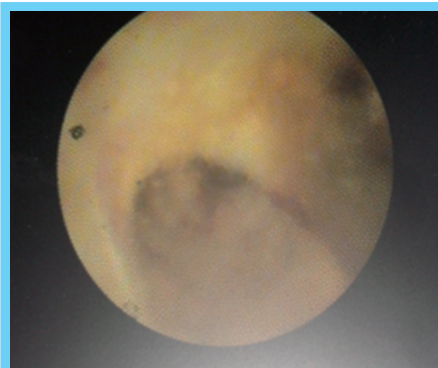


Figura 3 Litiasis Biliar

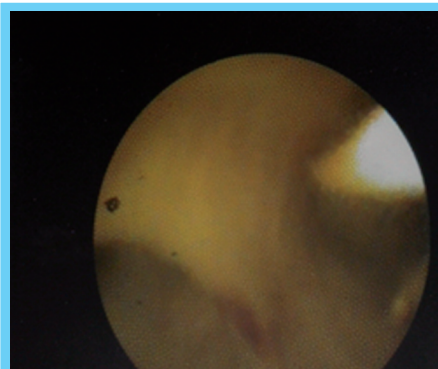


Figura 4 Litiasis Biliar

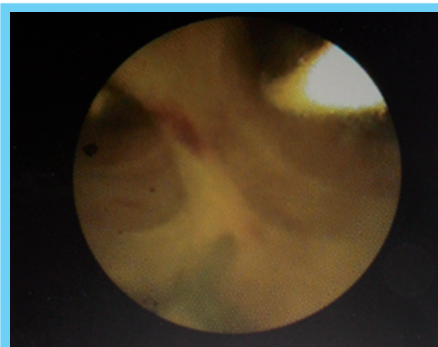


Figura 5 Litiasis Biliar

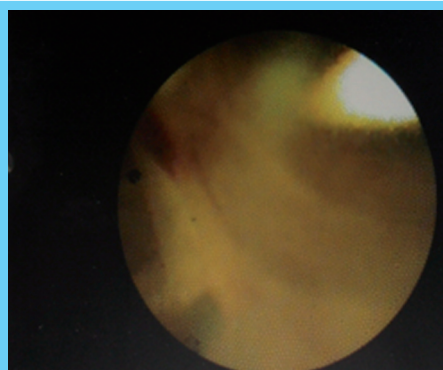


Figura 6 Litiasis Biliar

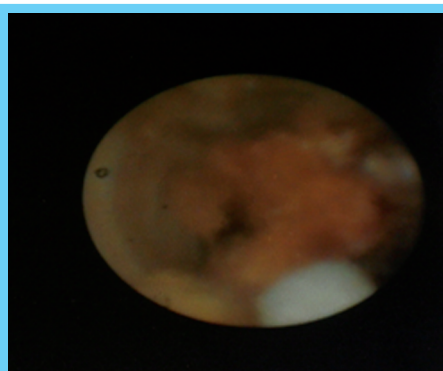


Figura 7 Colangiocarcinoma

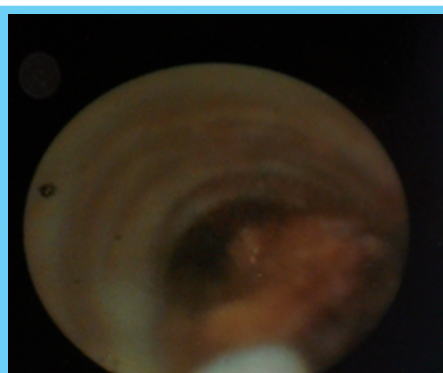


Figura 8 Colangiocarcinoma

Discusión

A pesar de la CPRE se considera el procedimiento primario para tratar los trastornos biliares, tiene su propio conjunto de limitaciones. CPRE en sí mismo no puede diferenciar la naturaleza de las lesiones del conducto biliar y no puede proporcionar información precisa sobre lesiones de la mucosa que no se proyectan en el lumen de la vía biliar. Así mismo, el muestreo biliar convencional tiene un bajo alcance diagnóstico (20% a 30% para la citología

por cepillado, 50% cepillado combinado con toma de biopsia con pinza estándar). Colangioscopia tiene claras ventajas sobre otras modalidades de diagnóstico, tales como la CPRE y USE al permitir el examen directo de la vía biliar y la obtención de muestras de biopsias dirigidas.²

Métodos de colangioscopia por vía oral presentados por primera vez en 1975, fueron el llamado sistema baby-mother (madre-bebé) y endoscopios ultradelgado superiores.

La principal desventaja de la colangioscopia convencional es que requiere de 2 operadores, tiene poca capacidad de irrigación, es costoso, se daña fácilmente, y es difícil de usar. Colangioscopia SpyGlass está diseñado para superar estas desventajas.

Chen y colabs. presentaron sus datos sobre la aplicación del sistema de visualización directa SpyGlass en las enfermedades biliares. De los 35 pacientes, 22 tenían estenosis indeterminadas y 5 tenían indeterminados defectos de llenado. El procedimiento fue exitoso en el 91% de los pacientes.³

Manta R y colabs reportaron inserción exitosa del 100% (51/51) del sistema de Spyglass en el ducto biliar principal, similar a lo obtenido en nuestra experiencia preliminar 100% (9/9).⁴

Una de las principales ventajas de colangioscopia es para localizar con precisión la lesión y tomar muestras de biopsias dirigidas. Shah y colabs informaron que el 92% de las muestras de biopsia por colangioscopia eran adecuadas para el diagnóstico.⁵

En nuestro estudio, las muestras de biopsia SpyBite que se obtuvieron en los 2 pacientes uno con estenosis y otro con una lesión exofítica fue 100% concluyente y definitivo el resultado.

En nuestro estudio, al igual que el publicado en la literatura por Chen Y y colabs. se clasificaron las lesiones como lesiones malignas y benignas. Una lesión fue diagnosticada como maligna definitiva si una masa con vasos tortuosos y dilatados fue evidenciada. Las lesiones benignas se caracterizaron por presencia de mucosa con superficie lisa, sin neovascularización definitiva, o mucosa granular homogéneo sin una masa primaria.

Chen Y y colabs. reportaron que los vasos tortuosos y dilatados se observa solo en la enfermedad maligna mientras que en la enfermedad inflamatoria benigna, ninguno tenía este hallazgo. Nuestros resultados en los 2 pacientes en los cuales se tomó biopsia son comparables a los obtenidos por estos autores.⁶

Las limitaciones de nuestro estudio son la muestra pequeña y el pequeño número de pacientes al que se le tomó biopsia.

En un estudio de 402 pacientes, Sethi y colabs reportaron una tasa de 1,0% de colangitis con respecto al grupo al cual se le realizó colangiopancreatoscopia (0,2%), pancreatitis (2,2% vs 1,3%) y perforación (1,0% y 0,3%). Sin embargo, en ese estudio, la mayoría de los colangioscopias se realizaron con un sistema mother-baby (madre-bebé) colangioscopio.⁷

Un estudio reciente, Draganov y colabs. con el uso del sistema colangioscópico monoperador no reportaron ningún episodio de colangitis.⁸

En nuestra experiencia preliminar, no se presentaron eventos adversos.

En resumen, presentamos una experiencia preliminar de colangioscopia Spyglass. Los resultados indican que colangioscopia

SpyGlass es un sistema mono operador seguro y efectivo, en la evaluación y tratamiento de cálculos y lesiones biliares benignas y malignas con una baja tasa de complicaciones la cual es comparable con la CPRE convencional.

Clasificación

Área: gastroenterología

Tipo: endoscópico

Tema: patología Bilio-Pancreática

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental ni comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Ramchandani M, Reddy N et al. Role of single-operator peroral in the diagnosis of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective study. *Gastroint Endosc.* 2011;74(3):511-519.
2. Gaidhane M, Kahaleh M. Single-operator cholangioscopy in biliary disorders: going beyond visualization. *Gastroint Endosc.* 2011;74(4):815-816.
3. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2007;65(6):832-841.
4. Manta R, Dabizzi E et al. Mo1316 SpyGlass® System PerOral Cholangioscopy in Indeterminate Biliary Strictures: How to Improve the Diagnostic Yield. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(4) AB387:832-841.
5. Shah RJ, Langer DA, Antillon MR, et al. Cholangioscopy and cholangioscopic forceps biopsy in patients with indeterminate pancreaticobiliary pathology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(2):219-225.
6. Chen Y, Parsi M, Binmoeller K, Hawes K, et al Single-operator cholangioscopy in patients requiring evaluation of bile duct disease or therapy of biliary stones. *Gastrointest Endosc* 2011; 74(4):805-814.
7. Sethi A, Khan AH, Shah RJ, et al. ERCP with cholangiopancreatography may be associated with higher rates of complications than ERCP alone: a single-center experience. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(2):251-256.
8. Draganov PV, Hou W, Forsmark CE, et al. Prospective evaluation of the clinical utility of ERCP-guided cholangiopancreatography with a new direct visualization system. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(5):971-979

SÍGUENOS!



@sovegastro



Sociedad Venezolana de
Gastroenterología

o visítanos en nuestro portal Web
www.sovegastro.org

¿Quieres asistir a los próximos
Workshops and Hands on?

Escríbenos a:
gastrove@gmail.com

o contáctanos por los teléfonos
0212/991.67.57 y 0212/991.26.60

La dieta hiperproteica: su repercusión sobre albúmina sérica, líquido ascítico y estado nutricional en cirrosis

Autores Gisela Romero,¹ Hazel Anderson Vásquez,² Mónica Báez,³ Jackeline Zambrano³

Afiliación ¹Gastroenterólogo. Profesora Titular de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Zulia, Venezuela.
²Especialista en Nutrición Clínica. Profesora Titular de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Zulia, Venezuela.
³Licenciadas en Nutrición y Dietética, Maracaibo, Zulia, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(1):25-31. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Gisela Romero. Médico Gastroenterólogo. Hospital Universitario de Maracaibo, Zulia, Venezuela.

Correo-e: romerogisela01@gmail.com

Fecha de Recepción: Octubre 2012. Fecha de Revisión: Octubre 2012. Fecha de Aprobación: Enero 2013.

Resumen

Introducción: Los pacientes con cirrosis hepática por cualquier etiología y muy especialmente alcohólica, presentan malnutrición proteico calórica, lo cual pudiera contribuir a la progresión de la enfermedad. El objetivo de esta investigación fue correlacionar el efecto del consumo de una dieta hiperproteica sobre los niveles de albúmina sérica y los niveles de albúmina del líquido ascítico con la ingesta dietética previa y posterior a la intervención nutricional en pacientes con cirrosis hepática; así como su repercusión sobre el estado nutricional. **Pacientes y métodos:** En este estudio prospectivo, experimental, longitudinal se evaluaron 10 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, Child Pugh B, (8 hombres y 2 mujeres) (30 – 70 años). Se realizó evaluación antropométrica (IMC), bioquímica sérica y del líquido ascítico e indicadores dietéticos. El análisis se realizó mediante el programa SPSS 15 y Test de Wilcoxon ($P < 0,05$). **Resultados:** La albúmina sérica al inicio = $3,6 + 1,3$ g/dl y $3,5 + 1,1$ gr/dl al final y la albúmina del líquido ascítico = $1,4 + 0,7$ g/dl antes y $2,5 + 0,8$ g/dl después. En cuanto al estado nutricional al inicio 7 (70%) = normales, 1 (10 %) = desnutrición grado I y 2 (20%) obesidad. Al final: 6 pacientes (60%) = normales, 2 (20%) obesidad, 1 (10%) sobrepeso y 1 (10%) desnutrición grado I. **Conclusión:** la dieta hiperproteica contribuyó a aumentar los niveles de proteínas y albúmina del líquido ascítico, e igualmente influyó en el estado nutricional.

Palabras clave: albúmina, ascitis, hepatopatía, dieta hiperproteica, estado nutricional.

HYPERPROTEIC DIET: ITS IMPACT ON SERUM ALBUMIN, ASCITIC FLUID AND NUTRITIONAL STATUS IN CIRRHOSIS

Summary

Introduction: The patients with cirrhosis for all etiology, have malnutrition and more risk of progression of the disease. The objective of this study was to correlate the effect of hyperproteic diet on levels of serum albumin and albumin levels in the ascitic fluid with dietary intake before and after nutritional intervention in patients with cirrhosis of the liver; as well as their impact on nutritional status. **Patients and methods:** This prospective, experimental and longitudinal study assessed 10 patients with diagnosis of liver cirrhosis Child Pugh B, (8 men and 2 women) (30-70 years). Were practiced an anthropometric evaluation (BMI), serum biochemistry and the ascitic fluid and dietary indicators. The analysis was performed using the program SPSS 15 and Wilcoxon Test ($P < 0,05$). **Results:** Serum albumin at the beginning = $3.6 + 1.3$ g/dl and $3.5 + 1.1$ gr/dl albumin to the end of the liquid ascitic = $1.4 + 0.7$ g/dl before and $2.5 + 0.8$ g/dl then. In terms of nutritional status at the beginning 7 (70%) = normal, 1 (10%) = malnutrition grade I and 2 (20%) obesity. At the end: 6 patients (60%) = normal, 2 (20%) obesity, overweight 1(10%) and 1 (10 per cent) malnutrition grade I. **Conclusion:** We concluded that hyperproteic diet contributed to increase protein and albumin levels from the ascitic fluid, and also influenced on the nutritional status.

Key words: albumin, ascites, liver disease, hyperproteic diet, nutritional status.

Introducción

La cirrosis hepática y las complicaciones de la hipertensión portal son causas bien reconocidas de incapacidad laboral y muerte en ambos sexos entre los 30 y 50 años de edad. De acuerdo a las cifras de morbilidad de la consulta de gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo, el 20% de los pacientes que acuden a dicha consulta presentan cirrosis hepática, de los cuales, el 60% presenta alguna complicación asociada a hipertensión portal (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, sangrado variceal y/o encefalopatía).^{1,2}

La enfermedad hepática descompensada se define como el desarrollo de ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía hepática, ictericia y carcinoma hepatocelular (HCC). Ascitis es la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal.³ Representa un estado de retención corporal total de sodio y agua y su causa más frecuente es la cirrosis, independientemente de la etiología.⁴ Las complicaciones de la ascitis incluyen ascitis refractaria, síndrome hepatorenal (SHR), hiponatremia, y peritonitis bacteriana espontánea (PBE).⁴ Para evaluar el grado de disfunción hepática de los pacientes con enfermedades hepáticas la escala más utilizada es la clasificación de Child modificada o Child-Pugh, la cual consta de parámetros de laboratorio (proteínas totales, albúmina y bilirrubina) y parámetros subjetivos como la presencia de encefalopatía hepática y ascitis.⁵

La ascitis es la complicación más común en pacientes con hipertensión portal. Su aparición es de mal pronóstico pues solo el 30% - 50% de estos pacientes sobreviven más de dos años luego de desarrollar la ascitis y la sobrevida promedio es de año y medio.⁶ En un estudio longitudinal con seguimiento de 4 años de 213 pacientes con cirrosis descompensada e hipertensión portal, 22% de los pacientes desarrollaron ascitis, 8% de los pacientes encefalopatía hepática y 3% desarrolló hemorragia variceal.⁷

En este sentido, existen tres teorías de la génesis de la ascitis: la teoría del volumen circulante bajo, del volumen circulante elevado y la vasodilatación arterial periférica. Esta última combina las previas. El cirrótico está en un estado de vasodilatación arterial con frecuente presencia de shunts arterio-venosos. Esto lleva a menor llenamiento del árbol vascular y aumento del débito cardíaco, con estimulación hormonal de renina, angiotensina aldosterona, noradrenalina y vasopresina; lo cual conlleva a vasoconstricción renal y retención de sodio y agua.^{8,9}

Por otra parte, el factor natriurético está aumentado en cirróticos con ascitis, como expresión de un intento compensador que no logra su objetivo. La característica disminución del clearance de agua libre del cirrótico, es secundaria al aumento de la hormona antidiurética. La vasodilatación esplácnica está mediada por el óxido nítrico, que es un poderoso vasodilatador presente en las células endoteliales. La combinación de hipertensión portal y vasodilatación arterial esplácnica, alteran la presión capilar y la permeabilidad intestinal, facilitando el acúmulo de fluidos dentro de la cavidad abdominal; con el progreso de la enfermedad, se altera la excreción renal de agua libre y se produce vasoconstricción renal, hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal (SHR).^{9,10}

El tratamiento de la ascitis en el paciente cirrótico, ha sufrido muchos cambios en las últimas décadas, principalmente el soporte nutricional.¹¹ La meta más importante en el tratamiento es el mejoramiento de la perfusión renal y la tasa de filtración glomerular, es así como la terapia ideal para este síndrome debería incluir mecanismos que bloquean la vasodilatación esplácnica y que incrementen el flujo renal efectivo, hasta hoy no hay un medicamento que reúna estas características.¹² En este orden de ideas el tratamiento nutricional reporta beneficios en los estadios avanzados de la enfermedad. Los beneficios a corto plazo se relacionan con la mejoría del balance nitrogenado, el descenso en la estancia hospitalaria, y la mejoría de la función hepática. También se ha encontrado beneficios a largo plazo como disminución de la incidencia y severidad de la encefalopatía y mejoría del balance nitrogenado.^{1,12}

De acuerdo a las estadísticas nacionales e internacionales del 5 al 15% de los pacientes admitidos a los hospitales requieren soporte nutricional. El desarrollo o progresión de malnutrición influye significativamente en los pacientes con patología hepática, así como también incrementa los costos de sus tratamientos en forma sustancial e innecesaria.^{2,3} La malnutrición y deficiencia de micronutrientes son comunes en pacientes con enfermedad hepática. La patogénesis de la malnutrición calórica-proteínica en cirrosis involucra muchos factores, incluyendo una ingesta oral inadecuada, malabsorción y alteraciones metabólicas. La ingesta inadecuada puede ser causada por anorexia, disgeusia temprana, náuseas y vómitos.^{13,14}

En esta patología existe un marcado cambio metabólico en los macronutrientes como proteínas, grasas y carbohidratos. Pero posiblemente la alteración metabólica más importante de los pacientes con enfermedad hepática avanzada es el cambio en el metabolismo de los aminoácidos.¹¹ Las pérdidas urinarias de nitrógeno están aumentadas en el paciente cirrótico con función renal normal, lo que sugiere un estado hipercatabólico, y el catabolismo de las proteínas está aumentado y no disminuye como respuesta a la nutrición.¹⁵

Lo anteriormente descrito trae consigo el aumento en las necesidades proteicas debido a la ya conocida dificultad para almacenar glucógeno y a la disminución de la glucogenólisis, lo que conlleva mayor neoglucogénesis con la consiguiente utilización energética de aminoácidos musculares y disminución de las reservas proteicas.¹⁵ Así, el catabolismo proteico está aumentado provocándose un balance nitrogenado negativo. Está también disminuida la síntesis de proteínas plasmáticas (albúmina) y se constatan cambios en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos con aumento de los aromáticos y disminución de los ramificados.^{12,16,17}

Las proteínas también contribuyen a la homeostasis al mantener el equilibrio de los líquidos corporales: la hipoproteinemia trae consigo la aparición de edema. La albúmina es particularmente importante para esta función.¹³ La albúmina constituye el 50% de las proteínas plasmáticas, representando la principal determinante de la presión oncótica en el individuo sano. Circula entre el espacio intravascular e intersticial en un periodo de alrededor de 16 horas, con una vida media de degradación de aproximadamente 21 días.^{13,18}

La disminución de sus niveles séricos se ha asociado a resultados negativos principalmente, en los pacientes críticos, en quienes la hipoalbuminemia es una condición frecuente. La nutrición es el factor más importante que regula la síntesis de albúmina, su tasa de síntesis es dependiente del suministro de aminoácidos al hígado. La hipoalbuminemia por desnutrición es de aparición tardía por tres factores: a) Un pool aminoácidos relativamente grande; éste se debe reducir en una tercera parte para que aparezca hipoalbuminemia b) Una vida media relativamente larga (20 días) c) Un mecanismo de conservación: catabolismo disminuido propio de las proteínas.^{19,20}

El edema como consecuencia de hipoalbuminemia se presenta con niveles variables de albuminemia pero en general, con niveles menores de 2 g/dl. La cirrosis es una causa de baja síntesis de albúmina, producto de varios factores como el efecto directo del alcohol, anormalidades de distribución de albúmina, cambios hormonales y malnutrición. Las anormalidades en la distribución de albúmina son particularmente importantes cuando hay ascitis.^{19,21}

Considerando que el síndrome de malnutrición proteico energética es un factor relevante en la mortalidad de estos pacientes y requiere de su detección temprana y tratamiento. La ingesta proteica en pacientes con cirrosis hepática debe ser de 1,0 a 1,2 g/peso corporal/día con la finalidad de prevenir la malnutrición proteica. La restricción moderada dependiendo de la tolerancia se considera (0.5 - 1.2 g/peso corporal/día), con la posible adición de aminoácidos de cadena ramificada, solo se ha recomendado en pacientes con encefalopatía hepática avanzada, finalmente teóricamente los resultados son mejores con las proteínas vegetales que con las proteínas de origen animal. De acuerdo con lo anteriormente planteado, el presente trabajo tiene como finalidad evaluar el efecto de la dieta hiperproteica sobre los niveles de albúmina del líquido ascítico en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal con el objeto de estudiar su repercusión sobre el estado nutricional.^{2,11,16}

Pacientes y métodos

En el presente estudio experimental, prospectivo, y transversal de un universo de 40 pacientes que acudieron a la consulta privada de Hepatología y Nutrición Clínica de dos centros de la localidad a quienes se les explicó el protocolo; se seleccionaron 10 pacientes a través de un muestreo intencional; considerándose los siguientes criterios de inclusión: a) Pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 30 y 70 años de edad. b) Diagnóstico de cirrosis hepática e hipertensión portal complicada con ascitis d) Con score de Child Pugh B c) Gradiente albúmina: suero – líquido ascítico (GASA) mayor de 1.1 gr/dl.

Se excluyeron aquellos pacientes con ascitis de etiología no hepática, que presentaron complicaciones renales, encefalopatía hepática grado 2 o mayor, HCC, enfermedades incapacitantes o que comprometieran la deglución. Asimismo, aquellos que no cumplieron con los requisitos exigidos o cualquier otra condición que pudiera impedir el cumplimiento de los requisitos del protocolo. Se solicitó el consentimiento informado por escrito.

Metodología

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico fue realizado en el Servicio de Gastroenterología a través de la historia clínica y pruebas ecográficas, una evaluación física y bioquímica. Se evaluaron aspectos que confirmaron la presencia de enfermedad hepática crónica, tales como: a) Estigmas de enfermedad hepática crónica y/o cirrosis (telangiectasias, eritema palmar, contractura de Dupuytren, ginecomastia, atrofia testicular. b) Signos de hipertensión portal (ascitis, esplenomegalia, red venosa colateral, encefalopatía, várices esofágicas).^{5,22,24}

Diseño del estudio

El presente estudio estuvo conformado por 10 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y sometidos a una intervención dietética. La cirrosis hepática fue definida según criterios publicados.^{22,24} En los periodos pre y post-intervención, se suministró la terapia nutricional utilizando un menú con una composición nutricional adecuada al estado nutricional para ser consumido en un periodo de 3 meses.

Bioquímica

Después de un ayuno nocturno de por lo menos 12 horas se procedió a tomar las muestras sanguíneas para las pruebas, se tomaron 15 cc de sangre. Se utilizó el equipo CELL – DYN 1400 marca ABBOTT para las pruebas hematológicas. La determinación de las proteínas totales, albúmina, transaminasas oxalacética y pirúvica, bilirrubina total y fraccionada se realizó a través de un autoanalizador de química EXPRESPLUS de CIBA-CORNING. Se tomaron como valores de referencias los indicadores por cada metodología.²⁵

Evaluación del líquido ascítico

La evaluación del líquido ascítico fue realizada por el especialista en Gastroenterología, a través de las paracentesis, con el objeto de evaluar los componentes de la celularidad y características del líquido ascítico. Para ello se extrajeron 15cc de dicho líquido, se determinó la concentración de albúmina en el líquido y concentración sérica.¹⁷

Evaluación del estado nutricional

Se evaluó el estado nutricional a través de:²⁶

a) Indicadores antropométricos:

Para determinar el peso y talla del paciente se procedió a registrar el peso con una báscula marca BACCINI con rango de 0.5 a 120 Kg., la cual se calibraba antes de pesar a la persona sin zapatos y con el mínimo de ropa posible. Para obtener la talla se midió a la persona sin calzado, el sujeto de estudio permaneció de pie, sin exagerar su posición con la cual su espalda tocaba el soporte posterior y luego se procedió a leer la información registrada. El registro del peso se llevó a cabo al inicio del estudio, y luego los controles mensuales durante tres meses.

En base al peso húmedo se calculó el peso seco restándole el 12% al peso húmedo. Luego se estimó el peso de referencia y el % del peso de referencia, utilizándose las siguientes escalas (10): Obeso: 120 – 150%, Sobrepeso: 101 – 120%, Normal: 90 – 110% y Desnutrición grado I: 90 – 80%.

b) Indicadores dietéticos:²⁷

Se verificó que todos los pacientes incluidos hubiesen recibido un régimen convencional en los últimos 6 meses. Por medio de la entrevista, utilizando formularios previamente diseñados para tal fin, se aplicó a cada sujeto los métodos de recordatorio de 24 horas de un día usual y un día no usual y frecuencia de consumo. Posteriormente se llevó a cabo un registro semanal de alimentos por cada individuo, una vez al mes durante tres meses. Información que mensualmente entregaban en las consultas sucesivas.

Para la anamnesis dietética se tomaron datos retrospectivos de cada uno de los pacientes antes de iniciar el régimen dietético. Con la información obtenida se procedió a calcular el valor nutritivo de los alimentos consumidos en las últimas 24 horas del día de la consulta, utilizando la tabla de composición de alimentos (revisión de 1.999).²⁸ Para el porcentaje de adecuación entre alimentación ingerida y las necesidades de energía y nutrientes de cada sujeto se utilizó la siguiente escala: > 110% exceso, 90 - 110% aceptable y < de 90% bajo.

Terapia nutricional

Se estimaron las necesidades de energía y nutrientes de cada uno de los individuos en la base a los siguientes criterios:²⁷

- Calorías: 35 kcal/kg/día
- Proteínas: 1,5 g/kg/día
- Grasas: 1,1 g/kg/día
- Carbohidratos: 4,6 g/kg/día
- Relación caloría/nitrógeno: 115/1

Para la selección de los alimentos que conformaron el menú básico de la dieta hiperproteica suministrada se tomaron en cuenta los tres grupos básicos de alimentos y se adecuaron a la patología en estudio. Para el cálculo del Índice de Eficacia Proteica se aplicó la siguiente fórmula: incremento peso (g)/proteína consumida (g).²⁹

Análisis estadístico

Para el tratamiento estadístico de los datos se empleó el paquete de programas estadísticos SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 15.0.³⁰ Se utilizó la estadística descriptiva para representar los resultados en tablas que incluyen frecuencias, porcentajes, promedios, desviaciones estándar, mínimos y máximos de las medidas antropométricas y de los valores de la terapia nutricional. Para determinar el efecto de las diferentes dietas sobre las variables estudiadas, Para establecer la diferencia entre las medias se utilizó el test de Wilcoxon, considerando como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Todos los sujetos recibieron el soporte nutricional de acuerdo a sus necesidades, con buena tolerancia. El **Cuadro 1** señala los parámetros físicos de los individuos estudiados, la muestra estuvo conformada por ocho hombres y dos mujeres, cuyas edades oscilaron en $53 \pm 10,2$ años. El grupo estudiado presentó un peso húmedo de $74,9 \pm 17,8$ kg y un peso seco de $66,0 \pm 14,8$ kg, con un peso de referencia $62,7 \pm 10,1$ kg y una talla de $162 \pm 1,10$ cm.

Cuadro 1 Características demográficas y antropométricas de los sujetos estudiados

Paciente	Sexo	Edad (años)	Peso húmedo (Kg)	Peso seco (-12%)	Talla (cm)	Peso de referencia (Kg)
1	M	65	79	69,5	180	80
2	M	48	106,6	93,8	174	74
3	M	57	72,8	64,0	162	62
4	M	33	69,7	61,3	160	60
5	M	63	65,0	57,2	162	62
6	M	53	53,0	46,6	148	48
7	F	54	54,8	48,2	150	50
8	F	44	97,5	85,8	167	67
9	M	50	76,1	66,9	162	62
10	M	66	65,0	57,2	156	56
Total	8/2	$53 \pm 10,2$	$74,9 \pm 17,8$	$66,0 \pm 14,8$	$162 \pm 10,1$	$62,7 \pm 10,1$

Los valores representan valores absolutos y la M \pm DE

a: años
M: masculino
F: femenino
Kg: kilogramos
cm: centímetro

El **Cuadro 2** señala el peso seco de los pacientes estudiados el cual al inicio fue de $66,0 \pm 14,8$ kg y $65,9 \pm 12,6$ kg al final, con relación al porcentaje del peso de referencia la misma tabla señala al inicio fue un porcentaje $103,9 \pm 10,2\%$ y al finalizar el estudio de $106,3 \pm 11,4\%$. Asimismo en la tabla 2 se refleja un peso seco de $66 \pm 14,8$ kg. Se observa que 7 pacientes (70%) presentaron un estado nutricional normal, 1 paciente (10%) desnutrición grado I y el resto obesidad 2 pacientes (20%), de acuerdo a los criterios tomados para el % de peso de referencia. Posteriormente, al final del estudio, en el mismo **Cuadro 2** se observa que 6 pacientes (60%) se encontraban en valores normales para el peso de referencia, 2 pacientes (20%) con obesidad, 1 paciente (10%) sobrepeso y 1 paciente (10%) presentó desnutrición grado I.

La comparación de los valores bioquímicas de las proteínas y albúmina del suero y líquido ascítico de los pacientes estudiados se señala en el **Cuadro 3**. Con respecto a las proteínas totales séricas oscilaron en $6,0 \pm 1,5$ g/dl al inicio y $6,3 \pm 1,5$ gr/dl al finalizar el estudio. En relación al líquido ascítico, las proteínas totales se encontraron entre $2,5 \pm 1,1$ g/dl y $3,3 \pm 0,9$ g/dl al inicio y al final del estudio, respectivamente. En ambos casos no hubo significancia estadística. Los valores de albúmina sérica fueron $3,6 \pm 1,3$ g/dl antes del estudio y $3,5 \pm 1,1$ g/dl al final. También la tabla 2 se señala que la albúmina del líquido ascítico fue de $1,4 \pm 0,7$ y al final $2,5 \pm 0,8$ g/dl. ($p < 0,001$)

El **Cuadro 4** señala la comparación de los resultados obtenidos de energía y de macronutrientes entre la dieta hiperproteica calculada de acuerdo a sus necesidades determinadas según los criterios de la terapia nutricional del recordatorio de 24 horas y su porcentaje de adecuación (% A). Se observa que con relación a las calorías (Kcal), el % A fue de 61,5%, para las proteínas fue de 52%, grasas 40,5 y 54,7% para los carbohidratos (**Cuadro 4**).

Cuadro 2 Comparación del peso seco y porcentaje de peso de referencia con el estado nutricional al inicio y al final de los pacientes estudiados

Paciente	Peso Seco (Kg) inicio	% de Peso de referencia	Edo. Nutricional al inicio	Peso Seco (Kg) final	% Peso referencia	Edo. Nutricional al final
1	69,5	86,81	D	68,2	85	D
2	93,8	126	O	86,4	116,7	SP
3	64,0	103	N	65,9	106	N
4	61,3	102	N	62,9	104	N
5	57,2	92	N	60,8	98	N
6	46,6	97	N	48,4	100,8	N
7	48,2	96	N	51	102,1	N
8	85,8	128	O	82,9	123	O
9	66,9	107	N	66,8	107	N
10	57,2	102	N	60,1	121	O
Total	66,0±14,8	103.9±10.2	1 D	65,9±12,6	106±11,4	1 D
			2 O			2 O
			7 N			1 SP
						6 N

Kg: kilogramos O: Obesidad SP: Sobre Peso N: Normal D: Deficit

Cuadro 3 Comparación las proteínas y albúmina del suero y líquido ascítico de los sujetos estudiados

Parámetros	Inicial	Final
Proteínas	6,0±1,5	6,3±1,5 (NS)
Totales		
Séricas		
(g/dl)		
Albúmina Sérica (g/dl)	3,6±1,3	3,5±1,1(NS)
Proteínas Totales		
Líquido		
Ascítico (g/dl)	2,5±1,1	3,3±0,9*
Albúmina (g/dl)	1,4±0,7	2,5±0,8*

* = significativo (p=<0,05)

NS= no significativo

g/dl = gramos/decilitros

Cuadro 4 Comparación de los macronutrientes de acuerdo a las necesidades, y consumo de acuerdo al recordatorio de 24 horas y el porcentaje de adecuación antes del estudio.

Macronutrientes	Necesidades (según criterio de Terapia Nutricional)	Recordatorio 24 horas (consumo previo)	% de Adecuación (previo al estudio)
Energía (Kcals)	2307,5±550,3	1419,25±522,9	61,5
Proteínas (g)	98,6±25,1	51,5±19,7	52,2
Grasa (g)	87,5±20,6	35,5±15,2	40,5
Carbohidratos (g)	346,6±82,8	230±94,9	54,7

Kcal = Kilocalorías. Gr = Gramos. % = Porcentaje

Discusión

El propósito de esta investigación fue correlacionar el efecto del consumo de una dieta hiperproteica sobre los niveles de albúmina sérica y los niveles de albúmina del líquido ascítico con la ingesta dietética usual previa y el estado nutricional de pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal y posterior a la intervención nutricional su repercusión sobre el estado nutricional. Los efectos de la ingesta dietética hiperproteica sobre los niveles de la albúmina del líquido ascítico con la albúmina sérica antes y después del estudio fue significativa ($p \leq 0,002$). Al ser comparado la relación del consumo de la dieta hiperproteica con las proteínas séricas ($p \leq 0,0001$), observándose la misma respuesta que con las proteínas del líquido ascítico. Sin embargo, no pudo compararse los resultados de este estudio con otros de la literatura mundial, ya que no se encontraron trabajos publicados sobre este aspecto.

Las alteraciones nutricionales en la cirrosis hepática han sido ampliamente documentadas en la literatura científica. Sin embargo, no existe consenso sobre cuál sería el método idóneo para evaluar el estado nutricional de un individuo cirrótico, así se observa que los marcadores bioquímicos se ven influenciados por el estado de insuficiencia hepática y las variables antropométricas como el peso e índice de masa corporal que no son fieles ante la presencia de ascitis y edemas.³¹

Al inicio de esta investigación todos los sujetos presentaron ascitis, la cual mejoró al final del estudio, estos resultados infieren que la dieta hiperproteica favoreció la recuperación del peso deseable. Este cambio corporal no fue posible compararlo con otros indicadores antropométricos, tales como pliegues antropométricos dado a que estos pacientes tenían un exceso de líquido corporal. Estos resultados concuerdan con los estudios de varios autores^{1,2,4} quienes han demostrado que los indicadores de peso, concentraciones de proteínas séricas y las medidas antropométricas son afectados por la enfermedad hepática o por sus síntomas.

Algunas evidencias sugieren que los pacientes cirróticos tienen incremento de sus necesidades energéticas;^{9,27} las necesidades calóricas de estos sujetos fueron de $2.307 \pm 550,3$ Kcal, valores que concuerdan con los reportados por Muller y col²⁷ quienes estudiaron 10 pacientes con cirrosis hepática alcohólica y 10 controles sanos, ellos concluyeron que estas necesidades aumentadas están asociadas con un aumento de la termogénesis, un defecto de las reservas de glucosa y una oxidación anormal de la glucosa asociado a un aumento de las necesidades energéticas.^{17,18}

En la presente investigación al ser evaluado el recordatorio de 24 horas previo al estudio, es decir la ingesta dietética de un día usual y no usual, se encontró que los pacientes solo consumieron el 61,5% de sus necesidades diarias de energía, lo cual pudiera explicarse porque en su totalidad reportaron saciedad temprana. Estos resultados no se reflejan en el peso corporal, ya que puede estar sobrestimado por la ascitis.^{1,5}

En este sentido, Ioannou y col¹² estudiaron la intervención dietética en este tipo de pacientes, reportaron que en la medida en que disminuyó la frecuencia de comidas al día, aumentó la intensidad del grado de malnutrición proteico energética (MPE) en 21 pacientes encontraron que de los 11 enfermos con cirrosis

hepática que hacían menos de 3 comidas al día, 10 tuvieron algún grado de malnutrición por defecto, de los 8 que comían más de 3 veces al día solo uno presentó algún grado de malnutrición, esta asociación resultó estadísticamente significativa (Chi square= 8,686; DF= 1, P= 0,0032; Contingency coeff.= 0,560), concluyeron que no solo el grado de reserva funcional de la glándula hepática tiene una función importante en el estado nutricional de los pacientes cirróticos. Aunque poco es lo que se conoce sobre el impacto de los factores dietéticos en la progresión de la enfermedad hepática, algunos estudios plantean la posibilidad de que sean importantes, modificables y determinantes, pero aun no reconocidos, en la progresión de la enfermedad hepática.^{4,8,15,18,20}

Aunque el valor de la intervención nutricional en pacientes con enfermedad hepática crónica se acepta, la composición de las proteínas de la dieta es controversial, por lo que se ha sugerido que la mejor selección es la suplementación oral y que el objetivo del manejo de las proteínas debería proveer los máximos niveles de proteínas tolerados sin inducir encefalopatía hepática.^{4,15,31} Con relación a las necesidades proteicas en este grupo de pacientes, fueron de $98,6 \pm 25,1$ g las cuales recibieron durante los 3 meses de ejecución del estudio, sin embargo es de hacer notar que el análisis del recordatorio de 24 horas al inicio de la investigación demostró que solo consumían el 52% (51.1 g) de sus necesidades proteicas, que pudiera explicarse por su bajo consumo de alimentos, el cual fue solventado durante el periodo de ejecución donde los sujetos recibieron las calorías y proteínas adecuadas a su edad, sexo, peso, estado nutricional y estadio de la enfermedad.³¹

Por otra parte, la determinación de la relación entre el incremento del peso corporal y cantidad de proteínas ingeridas, reportó que el 60% de los pacientes presentaron una respuesta positiva, lo que indica que la dieta hiperproteica favoreció la síntesis de las proteínas. Finalmente, Sorrentino y col,³² estudiaron 120 pacientes y concluyeron que el soporte nutricional con una dieta oral balanceada y una merienda hiperproteica parece ser el mejor protocolo en pacientes con cirrosis hepática complicada con cirrosis hepática refractaria. Sin embargo, se requieren continuar estudios sobre el soporte nutricional de estos pacientes.^{32,34}

Clasificación

Área: hepatología y nutrición

Tipo: clínico

Tema: cirrosis e hipertensión portal y estado nutricional.

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Mesejo A Juan M, Serrano A. Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional. *Nutr. Hosp*:2008:8-18.
2. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, Paik YH, Lee CH, Kim YS, Lee JW, Kim DJ, Cho SW, Hwang SG, Sohn JH, Kim MY et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol*. 2012 Mar;18(1):1-21. Epub 2012 Mar 22. PMID:22511898.
3. Acta Chir Hung, *Clinical Nutrition in Liver and Pancreatic Disease*. 1999, (3,4): 629-77.

4. Hou W, Sanyal AJ. Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am.* 2009 Jul;93(4):801-17, vii. Review
5. Suárez R D, Ortiz A, Fernández G, Díaz S, Cruz M E, Dagher L et al. Acción del Child-Pugh y sodio sérico en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática en el Servicio de Gastroenterología Dr. Alí Rivas. Hospital Jesús Yerena, Lídice: Años 2002-2006. *Gen.* 2008 Sep; 62(3):195-198.
6. Labregue, D. Portal Hipertentions, *Clinics in Liver Disease.* 1997;(1);646-650.
7. Tsouka A, McLin VA. Complications of chronic liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012 Jun;36(3):262-7. doi: 10.1016/j.clinre.2012.03.015. Epub 2012 Apr 21. Review
8. Facciorusso A, Nacchiero MC, Rosania R, Laonigro G, Longo N, Panella C, Ierardi E The use of human albumin for the treatment of ascites in patients with liver cirrhosis: item of safety, facts, controversies and perspectives. *Curr Drug Saf.* 2011 Sep 1;6(4):267-74. Review
9. Restrepo J, Botero R, Franco F y Serra F. Fundamentos de Medicina. "Gastroenterología Hepatología – Nutrición" 4ta Edición, Editorial de la Cib. 1997 pp 173, 183, 198, 200.
10. Montejó González JC, Mesejo A, Bonet Saris A; Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: liver failure and liver transplantation. Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. *Nutr Hosp.* 2011 Nov;26 Suppl 2:27-31. Review.
11. Jonker R, Engelen MP, Deutz NE. Role of specific dietary amino acids in clinical conditions. *Br J Nutr.* 2012 Aug;108 Suppl 2:S139-48. doi: 10.1017/S0007114512002358.
12. Ioannou GN, Morrow OB, Connole ML, Lee SP. Association between dietary nutrient composition and the incidence of cirrhosis or liver cancer in the United States population. *Hepatology.* 2009 Jul;50(1):175-84. [acceso 20 Jun 2011]. Disponible en: <http://www.doaj.org/doi?func=searchArticles>
13. Grasmann Rand Grace N Complicacions of Portal Hipertentions: Esophago Gastric Varices and Ascitis. *Gastroenterology Clinics of north Anemia.* March 1992;21(1):423-439.
14. Mora, Rafael. Soporte nutricional Especial. 1997. Editorial medica Internacional LTDA. pp100 -107.
15. Brauser D. Dietary Nutrient Composition Associated With Cirrhosis, Liver Cancer *Hepatology.* 2009;50:175-84. [acceso 20 Jun 2011]. Disponible en: <http://www.medscape.com>
16. Dichi JB, Dichi I, Maio R, Correa CR, Angeleli AY, Bicudo MH, Rezende TA, Burini RC. Whole-body protein turnover in malnourished patients with child class B and C cirrhosis on diets low to high in protein energy. *Nutrition.* 2001 Mar;17(3):239-42.
17. Gordon FD. Ascites. *Clin Liver Dis.* 2012 May;16(2):285-99. Review.
18. Teran JC, Nutritions and Liver Disease *Curr Gastroenterol Rep.* 1999 Aug, (4):335-40.
19. Ambühl PM. Protein intake in renal and hepatic disease. *Int J Vitam Nutr Res.* 2011 Mar; 81(2-3):162-72. Review.
20. Kathleen L. Mahan Sylvia Scott – Stump. Nutrición y Dietoterapia de Krausse. 9na. Edición. Mc Gram. Hill. Internacional. Pp 376, 378, 381, 658, 668.
21. Pugh RN, Murray- Lyon MI, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
22. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464.
23. Fernández-Esparrach G, Sánchez -Fueyo A, Ginès P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
24. Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-487.
25. Serlok Sheyla, *Disease of the Liver and Biliary Systems.* Blackwell Cientific Publications. 5ta Edición 1995 pp. 410, 749.
26. Hernández Y Manual para simplificar la Evaluación Antropométrica en Adulto. 1.995:1-10.
27. Muller MJ Fenka, Lautz Hu, Selberg abt, *Gastroenterology and Hepatology Federal Republic of Germany.* "Energy expeditures and Substratec Metabolims Internacional Liver – Cirrhosis
28. Tabla de Composición de Alimentos para Usos Prácticos. Revisión 1999. Publicación. N° 52. Serie de Cuadernos Azules: Caracas – Venezuela.
29. González Muñoz MJ, Meseguer I, Martínez Para MC, Aguilar MV, Bernao A. Repercusiones del picolinato de cromo en el metabolismo proteico en función de la edad. *Nutr. Hosp.* 2006 Dic;21(6):709-714.
30. Manual del Usuario de SPSS (2005) Statistics Base 15.0. SPSS Inc. 233 South Wacker Drive, 11th Floor. Chicago, IL 60606-6412, EE.UU. N° de patente 7,023,453.
31. Castellanos Fernández M., Santana Porbén S., García Jordá E., Rodríguez de Miranda A., Barreto Penié J., López Díaz Y. et al. Influencia de la desnutrición en la aparición de complicaciones y mortalidad en pacientes cirróticos. *Nutr. Hosp.* 2008 Feb; 23(1):68-74.
32. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, Fiorentino F, Vecchione R, D' Angelo S. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Apr;27(4):813-22. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07043.x.
33. Hierro González Alfredo, Hano García Olga Marina, González Fabián Licet. Evaluación nutricional de pacientes cirróticos compensados. *Rev cubana med [revista en la Internet].* 2012 Sep [citado 2012 Nov 04];51(3):208-217.
34. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16;5:CD008344. Nutritional support for liver disease. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO.

Prótesis metálicas autoexpansibles en lesiones malignas avanzadas del tracto digestivo

Autores José Luis Rosendo, Julio Ramos, Carmen Mujica, Armando Sánchez Jaeger

Afiliación Centro Médico "Valle de San Diego". Hospital Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño". Instituto de Investigaciones en Nutrición, Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(1):32-35. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dr. José Luis Rosendo. Médico Gastroenterólogo. Hospital Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño de Naguanagua, Carabobo, Venezuela.

Correo-e: rosnam21@hotmail.com

Fecha de Recepción: Agosto 2012. Fecha de Revisión: Octubre 2012. Fecha de Aprobación: Diciembre 2012.

Resumen

Introducción: la inserción endoscópica de prótesis metálicas autoexpansibles en lesiones malignas del tracto gastrointestinal ha sido descrita como tratamiento paliativo. **Objetivo:** reportar el uso de dichas prótesis en pacientes con obstrucción del tubo digestivo por lesiones malignas, evaluados en el Centro Médico "Valle de San Diego" y en el Hospital Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño" de Valencia, estado Carabobo entre enero 2009 y noviembre 2011. **Pacientes y métodos:** 14 prótesis; 6 en sujetos masculinos y 8 en femeninos, con edad de $61,21 \pm 10,43$ años. Los tipos fueron: esofágica Ultraflex y enterales Wallstent. **Resultados:** la lesión fue localizada en el esófago en 4 casos, e igual número para la unión esofagogastrica y estómago, 1 caso en rectocolon y otro por complicaciones de órganos vecinos (páncreas). La tipología histológica (78,6%) fue reportada como adenocarcinoma. Hubo dolor como complicación en 6 casos, obstrucción por alimentos y dolor unido a migración en un caso y crecimiento tumoral intraprótesis en dos casos. La supervivencia en un 57,1% fue entre 3 y 6 meses. **Conclusión:** la paliación fue efectiva, presentándose éxito técnico y clínico, considerándose a las prótesis metálicas autoexpansibles como una solución simple y efectiva para la paliación de las estenosis malignas del tracto gastrointestinal.

Palabras clave: prótesis digestivas, neoplasias digestivas, paliación endoscópica.

SELF-EXPANDABLE METALLIC STENTS INTO ADVANCED MALIGNANT INJURIES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Summary

Introduction: the endoscopic insertion of self-expandable metallic stents into malignant injuries of the gastrointestinal tract has been described as palliative treatment. **Objective:** to report the use of such stents in patients with obstruction caused by malignant injuries, evaluated in the medical center "Valle de San Diego" and oncologic hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño" of the Valencia, Carabobo between January 2009 and November 2011. **Patients and methods:** 14 stents; 6 in male subjects and 8 in female subjects, with $61,21 \pm 10,43$ years. The types were: esophageic Ultraflex and enteral Wallstent. **Results:** the injury was located in the esophagus region in 4 cases, and an equal amount in the esophagastric union and in the gastric area, 1 case in the rectocolon and another one originated by complications in neighboring organs. The histological typology (78,6%) reported as adenocarcinoma. There was a pain as a complication in one case, food obstruction and pain with migration in a one case and growth tumoral in two cases. The over life of 57,1% was between 3 and 6 months. **Conclusion:** the palliation was effective, by having technical and clinical success, therefore considering self-expandable metallic stents as a simple and effective solution for the palliation of malignant stenosis of the gastrointestinal tract.

Key words: digestive stents, digestive neoplasias, endoscopic palliation.

Introducción

En nuestro medio, la patología maligna del tracto gastrointestinal se presenta la mayoría de las veces en estadios avanzados de la enfermedad, siendo el manejo de estos pacientes poco satisfactorio, si se considera que las técnicas de paliación disponibles (cirugía, quimioterapia, radioterapia, etc.) tienen altas tasas de morbimortalidad.¹ Por esta razón, han surgido una serie de alternativas de manejo a los procedimientos clásicos de tratamiento, siendo una de ellas, la inserción endoscópica de prótesis metálicas autoexpansibles (PAE), la cual, debido a que ofrece alivio de la disfagia u obstrucción, mejora del estado nutricional y permite reestablecer la calidad de vida del paciente, ha sido descrita como un excelente tratamiento paliativo.^{2,4}

Las PAE se comenzaron a utilizar a mediados de los años 70, siendo en su inicio dispositivos plásticos rígidos, que progresivamente perdieron vigencia pues su inserción tenía un índice de complicación hasta del 36%, incluyendo una mortalidad entre el 15% y 20%. La colocación de estos dispositivos tubulares en forma de malla ofrece ventajas sobre otros métodos en términos de rapidez y duración en el alivio de la disfagia u obstrucción. Tienen la característica de poderse plegar para favorecer su inserción; propiedad que les permite atravesar estenosis muy importantes. Una vez dentro de la zona obstruida, la PAE se abre, consiguiendo un diámetro suficiente para recanalizar la zona estrecha.¹

Existen prótesis plásticas de silicona, prótesis elaboradas con materiales bioabsorbibles y prótesis metálicas, estas últimas son las más frecuentemente utilizadas en patología oncológica avanzada, ya que su diseño permite los más pequeños diámetros de introducción y su integración con el tejido no es un problema en pacientes con corta sobrevida en quienes no se plantea el retiro de la prótesis. Entre las prótesis metálicas también existen numerosos diseños que permiten favorecer su anclaje y disminuir la tasa de migración, así como sistemas de recubrimiento plástico que buscan prevenir el crecimiento tumoral dentro de la prótesis. Se ha reportado que las PAE de silicona parece ser que, aunque proporcionan una paliación comparable a la de su contraparte metálica, se asocian a una mayor tasa de migración.^{5,6}

Según la localización de la lesión, las PAE pueden ser instaladas en todo el tracto digestivo; esófago, estómago, intestino delgado, colon y vías biliopancreáticas.^{7,8} Las prótesis esofágicas son utilizadas como terapia paliativa en pacientes con disfagia maligna avanzada, como paliación primaria, o para recidiva en quienes ya hayan recibido alguna forma de tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia, láser o dilataciones), y también están indicadas en fístulas esófago-traqueo bronquiales. De igual forma, se han utilizado las PAE en estómago; en pacientes con obstrucción gástrica inoperable por enfermedad muy avanzada con el objeto de mejorar los síntomas y el estado nutricional o en estenosis malignas recurrentes después de gastrectomías o esofagectomías. En el duodeno, se han indicado en caso de su invasión por cáncer de páncreas, usualmente en combinación con la colocación de prótesis biliar. En el colon, se utilizan en caso de obstrucción intestinal para descompresión preoperatoria con posterior anastomosis primaria, o como paliación en enfermedad avanzada, con una efectividad para mejorar la obstrucción del 85%.^{9,10} Las prótesis metálicas cubiertas pueden también ser utilizadas en el tratamiento de fístulas coloentéricas.¹¹

El presente es un estudio clínico, en el cual se reporta el uso de dichas prótesis en pacientes con obstrucción del tubo digestivo por lesiones malignas avanzadas, con el objeto de recuperar el tránsito intestinal, así como la calidad de vida y el estado nutricional.

Pacientes y métodos

Se evaluaron 14 pacientes entre 34 y 80 años, con sintomatología de obstrucción del tracto digestivo por lesiones malignas avanzadas y con criterios de inclusión para la instalación de la PAE, en la consulta de Gastroenterología del Centro Médico "Valle de San Diego" y en el Hospital Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño" de la ciudad de Valencia, estado Carabobo entre enero 2009 y noviembre 2011.

Dentro de los criterios de inclusión prevaleció el estado avanzado de la lesión para el momento del diagnóstico. Previo a la colocación de la prótesis, los pacientes fueron estudiados con endoscopia para confirmar la presencia y extensión de la lesión, así como las características de la estenosis y localización eventual de fístulas.

Los tipos de prótesis utilizados fueron: prótesis esofágica Ultraflex y enteral Wallstent. El procedimiento fue practicado bajo sedación por el servicio de anestesia. Los pacientes fueron monitorizados (presión arterial, FR y ritmo cardiaco) durante todo el procedimiento. Después de insertada la prótesis se realizó un estudio con contraste hidrosoluble para evaluar la colocación y funcionamiento de ésta. Se consideró éxito técnico si hubo colocación de la PAE en el sitio de mayor obliteración por la estenosis y el éxito clínico se definió como mejoría de los síntomas obstructivos inmediatos y la mejoría de la ingesta oral. Los pacientes fueron seguidos en la consulta externa, para evaluar la tolerancia a la dieta y la presencia de náuseas, dolor, vómito o cualquier otra complicación. El protocolo de estudio fue aprobado en las diferentes instituciones donde se realizó la investigación.

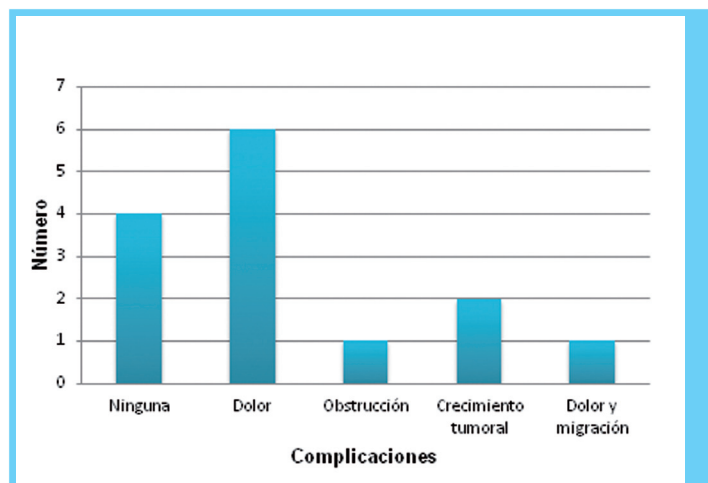
Resultados

Previo consentimiento informado, se colocaron 14 prótesis; 6 en pacientes masculinos y 8 en el género femenino, con una edad promedio de $61,21 \pm 10,43$ años. En 7 pacientes se utilizó la prótesis esofágica Ultraflex y en igual número de casos la prótesis enteral Wallstent, siendo el procedimiento bien tolerado por todos. La lesión maligna avanzada fue localizada a nivel del esófago en 4 pacientes (28,6%), e igual número de casos tanto a nivel de la unión esófago-gástrica como a nivel gástrico. Hubo un caso proveniente por complicaciones de órganos vecinos (páncreas) y un caso a nivel de rectocolon (**Cuadro 1**).

La tipología histológica, en su mayoría (78,6%) fue reportada como adenocarcinoma. Dentro de las complicaciones inmediatas hubo dolor luego de la instalación de la PAE en 6 casos y un caso de migración de la PAE (corregida inmediatamente), asociado a dolor. Dentro de las complicaciones mediatas se encontró un caso con obstrucción por alimentos y en dos casos hubo crecimiento tumoral intraprotesis (**Figura 1**). La sobrevida en un 57,1% fue entre 3 y 6 meses y se reporta actualmente con vida tres sujetos. Hubo éxito técnico y clínico en la totalidad de los procedimientos.

Cuadro 1 Localización de la lesión en el tracto gastrointestinal

Localización de lesión	n	%
Esófago	4	28,6
Unión esofagogástrica	4	28,6
Estómago	4	28,6
Rectocolon	1	7,1
Complicación órganos vecinos	1	7,1
Total	14	100

**Figura 1** Complicaciones post-instalación de las PAE**Discusión**

La obstrucción maligna del tracto digestivo es una condición encontrada en pacientes con lesiones neoplásicas avanzadas. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, y distensión abdominal que llevan al deterioro clínico progresivo del paciente, con marcada afectación de su calidad de vida. La mayoría de estos pacientes requieren de un manejo paliativo para aliviar los síntomas y mejorar el estado nutricional. Tradicionalmente, la paliación ha sido quirúrgica, pero dado lo invasivo de la intervención y el deterioro general de estos pacientes, se han encontrado altas tasas de morbilidad con este tipo de procedimiento.¹²

En el presente trabajo, dentro de los criterios de inclusión para la inserción de las PAE prevaleció el estadio avanzado de la lesión para el momento del diagnóstico, buscando con dicho procedimiento mejorar el estado nutricional y la calidad de vida del paciente. La literatura disponible reporta que cuando está bien indicada, la colocación de una PAE para la paliación de la obstrucción maligna del tracto digestivo constituye una terapia costo efectiva segura como alternativa no quirúrgica con menor morbimortalidad, menor estancia hospitalaria y menor costo.^{2,13} Según la localización del tumor, la lesión maligna avanzada localizada a nivel del esófago se reportó en el presente trabajo en un 28,6%. Está descrito que más del 50% de los pacientes con neoplasias esofágicas obstructivas son inoperables al momento

del diagnóstico, incluso éste, es generalmente tardío y el tratamiento de la disfagia se constituye como la piedra angular de la paliación.³ Con la finalidad de valorar dicha paliación, Moura,¹⁴ evaluó 40 pacientes con carcinoma esofágico espinocelular, con características demográficas y nutricionales semejantes, todos ellos clasificados como estadio II o IV, de estos 20 pacientes fueron sometidos a derivación esófago gástrica con tubo gástrico isoperistáltico de gran curvatura (grupo quirúrgico) y los otros 20 pacientes (grupo endoscópico) se sometieron a colocación de PAE. En ambos grupos se evaluó la paliación de la disfagia, la incidencia de complicaciones tempranas y tardías, la calidad de vida, la sobrevida, la estancia hospitalaria y los costos de los procedimientos, concluyendo que ambos procedimientos permitieron restablecer la vía oral en los pacientes obstruidos, no encontrando diferencias en el tiempo de sobrevida al comparar ambos métodos, pero el costo final fue superior en el grupo quirúrgico. Concluyendo como la inserción de PAE en lesiones avanzadas del esófago constituye el mejor método en términos de paliación.

De igual forma, en el presente trabajo, la inserción de las PAE en lesiones malignas ubicadas en la unión esofagogástrica, se realizó en 4 pacientes. En los casos de lesiones ubicadas en dicha unión, se ha reportado que la inserción de una PAE es segura, efectiva y más rápida para aliviar la disfagia comparada con otros tratamientos endoscópicos como el láser, la terapia fotodinámica y la ablación con argón en dichas uniones. Se ha descrito que en los pacientes con buen estado funcional que no requieren alivio inmediato de la disfagia, la braquiterapia intraluminal de dosis alta es una alternativa apropiada que puede, además, alargar la supervivencia libre de síntomas. La inserción de una PAE y la braquiterapia proporcionan un alivio comparable al tratamiento ablativo endoscópico, pero son preferibles debido a la reducción de la necesidad de reintervenciones. La inserción de sondas plásticas rígidas, la dilatación sola o en combinación con otros tratamientos, la quimioterapia sola, la quimiorradioterapia combinada y la cirugía de bypass no se recomiendan para el alivio de la disfagia debido a la elevada incidencia de complicaciones tardías y a la disfagia recurrente.¹⁵

A nivel gástrico, la inserción de las PAE en el presente trabajo, se realizó con éxito técnico y clínico en la totalidad de los casos evaluados. Teniendo en cuenta la diferencia sustancial que existe en el manejo de los tumores proximales y distales del estómago, en el caso del cáncer gástrico distal obstructivo, un estudio experimental y un metanálisis de estudios observacionales compararon el tratamiento paliativo con PAE contra la gastroyeyunostomía. Aunque ambas intervenciones tienen cifras similares de éxito técnico, se encontró, con adecuados indicadores de precisión y confiabilidad una mayor probabilidad de obtener éxito clínico, un inferior tiempo de reestablecimiento de la vía oral, una menor probabilidad global de complicaciones y un menor tiempo de hospitalización para el grupo de las PAE.^{16,17}

Con relación a las complicaciones en la inserción de las PAE, en el presente trabajo se encontró al dolor como la complicación inmediata de mayor presencia, seguidos por crecimiento tumoral intraprótesis, obstrucción con alimentos y migración de la PAE. Con relación a las complicaciones graves en la instalación de las PAE, éstas son muy raras, aunque si se producen suelen indicar una intervención urgente y de alto riesgo quirúrgico. Entre ellas, se encuentran perforaciones, migración distal y fístulas secundarias. En el actual trabajo se presentó un caso de migración

al momento de la instalación de la PAE, el cual fue corregido inmediatamente. La migración distal es una complicación tardía que puede representar un reto terapéutico, no solo porque devuelve al paciente a su condición obstructiva, sino también porque agrega al sistema digestivo un cuerpo extraño que debe ser retirado, además de causar problemas como obstrucción distal o perforación. La obstrucción de la prótesis por crecimiento tumoral a través del entramado puede solucionarse fácilmente de forma endoscópica, insertando nuevas prótesis recubiertas que impiden o retrasan la obstrucción.¹⁸

Conclusión

Los resultados son comparables con la literatura especializada; las complicaciones que se presentaron pueden considerarse como menores y la paliación tras el procedimiento fue efectiva, presentándose éxito técnico y clínico en la totalidad de los casos, considerando a las prótesis metálicas autoexpandibles como una solución simple y efectiva para la paliación de las estenosis malignas del tracto gastrointestinal.

Clasificación

Área: gastroenterología

Tipo: endoscópico

Tema: neoplasias de vías digestivas

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Gori H, Valero R, Ascanio B, Pernaletto B, Benítez S, Bracho V, Lara J. Uso de prótesis metálicas autoexpandibles en lesiones malignas avanzadas del tubo digestivo. Experiencia de 43 casos. *Rev Venez Oncol* 2007;19(1):58-61.
2. Valdivieso E. Paliación endoscópica de cáncer gástrico. *Rev Col Gastroenterol* 2010;25(1):62-67.
3. Castaño R, Ruiz M, Juliao F, Sanín E, Álvarez O, Lopera J. Eficacia de un nuevo stent de nitinol fabricado localmente, en el tratamiento de la obstrucción maligna esofágica. *Rev Col Gastroenterol* 2003;18(4):211-21.
4. Castaño R, Álvarez O, Lopera J. Endoprótesis metálicas autoexpandibles en la obstrucción maligna esofágica y gastroduodenal. *Rev Col Cirugía* 2005;20(1):33-48.
5. Vakil N, Morris A, Marcon N, Segalin A, Peracchia A, Bethge N. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96(6):1791-96.
6. Verschuur E, Repici A, Kuipers E, Steyerberg E, Siersema P. New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103(2):304-312.
7. Sakai P. Prótesis digestivas en general. *Gen* 2010;64(1):53-54.
8. Landaeta J, Mutti L, Rodríguez M, Rojas B, Vásquez F, Narváez M et al. Experiencia en la colocación de prótesis endoscópicas en patología biliopancreática. *Gen* 2008;62(3):182-185.
9. Knyrim K, Wagner H, Bethge N. A controlled trial of an expandable metal stent for palliation of esophageal obstruction due to

inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1302-1307.

10. Baron T, Dean P, Yates M. Expandable metal stents for the treatment of colonic obstruction: Techniques and outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy* 1998;47:277-286.
11. Morgan R, Adam A. Use of metallic stents in gastrointestinal tract. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:283-297.
12. Castaño R, Álvarez O, Lopera J, Ruiz M, Juliao F, Sanín E, Erebríe F. El uso de prótesis de Nitinol parcialmente cubierto en la obstrucción gastroduodenal maligna. *Rev Gastroenterol Perú* 2006;26(3):233-241.
13. Yim H, Jacobson B, Saltzman J. Clinical outcome of the use of enteral stents for palliation of patients with malignant upper GI obstruction. *Gastrointest Endosc* 2001;53:329-332.
14. Moura G, Sakai P, Ceconello I, Ishioka S. Tratamiento paliativo del cáncer avanzado de esófago. Estudio comparativo: prótesis metálica autoexpandibles y tubo gástrico esoperistáltico. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2001;31(1):13-22.
15. Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett S. Interventions for dysphagia in esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD005048.
16. Fiori E, Lamazza A, Volpino P, Burza A, Paparelli C, Cavallaro G. Palliative management of malignant antro-pyloric structures. Gastroenterostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004;24(1):269-271.
17. Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, Kanamiya Y. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J Gastroenterol* 2007;42(4):283-290.
18. Kim J, Song H, Shin J, Choi E, Kim T, Jung H. Metallic stent placement in the palliative treatment of malignant gastroduodenal obstructions: prospective evaluation of results and factors influencing outcome in 213 patients. *Gastrointest Endosc* 2007;66(2):256-264.

Prótesis esofágica autoexpansible para tratamiento de síndrome de Boerhaave. A propósito de un caso

Autor Yvette Martínez

Afiliación Policlínica Santiago de León, Caracas, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(1):36-38. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Yvette Martínez. Médico Gastroenterólogo. Policlínica Santiago de León, Caracas, Venezuela.

Correo-e: yvnaar@gmail.com

Fecha de Recepción: Octubre 2012. Fecha de Revisión: Noviembre 2012. Fecha de Aprobación: Enero 2013.

Resumen

La perforación esofágica espontánea (PEE) o síndrome de Boerhaave es una entidad poco frecuente, consiste en la ruptura del esófago no relacionada con traumatismos, exploraciones invasivas, patología esofágica previa o cuerpos extraños. Independientemente de su mecanismo de producción, la perforación esofágica se considera como la más grave del tracto digestivo. Si su diagnóstico y reparación quirúrgica se retrasan, el pronóstico se ensombrece de forma notable.

Presentamos un caso de paciente masculino de 37 años, sin antecedentes de interés que consulta a emergencia por cuadro brusco de dolor epigástrico irradiado a región retroesternal, posterior a vómito de contenido alimentario. El paciente presenta progresivamente deterioro de sus condiciones ventilatorias, que ameritan traslado a UCI y 72 horas posterior a ingreso a UCI se realizó esofagograma con bario evidenciándose extravasación de medio de contraste en tercio distal esofágico, aproximadamente 3 cm por encima de hemidiafragma izquierdo, por lo que de inmediato se decide colocación de stent metálico parcialmente cubierto *Wilson-Cook (Evolution)* bajo visión endoscópica y fluoroscópica, con resolución completa de la sintomatología.

Palabras clave: perforación esofágica espontánea, síndrome de Boerhaave, stent metálico.

A CASE OF BOERHAAVE SYNDROME TREATED WITH A SELF EXPANDING METAL STENT

Summary

Spontaneous esophageal perforation (SEP) or Boerhaave syndrome is a rare entity that consists in the rupture of the esophagus unrelated to trauma, invasive examinations, previous esophageal disease or the presence of foreign bodies. Regardless of its mechanism, esophageal perforation is considered the most serious of the digestive tract. If diagnosis and surgical repair are delayed the outlook worsens considerably.

We present the case of a 37-year-old male patient in good health, who attends the emergency room because of sudden onset of epigastric pain radiating to the retrosternal region after vomiting. The patient's ventilatory condition deteriorated progressively meriting transfer to the intensive care unit; 72 hours after admission, a barium esophagram showed dye extravasation in the distal esophagus, approx 3 cm above the left diaphragm. We immediately decided to place a Wilson-Cook partially covered metal stent (Evolution) through endoscopic and fluoroscopic guidance with complete resolution of symptoms.

Key words: spontaneous esophageal perforation, Boerhaave syndrome, metal stent.

Introducción

La perforación esofágica espontánea (PEE) o síndrome de Boerhaave es una entidad poco frecuente. Se define como la rotura del esófago no relacionada con traumatismos, exploraciones invasivas, patología esofágica previa o cuerpos extraños.¹⁻³ Independientemente de su mecanismo de producción, la perforación esofágica se considera como la más grave del tracto digestivo.⁴ Si su diagnóstico y reparación quirúrgica se retrasan, el pronóstico se ensombrece de forma notable.

Las manifestaciones clínicas de la PEE son poco específicas, por lo que no suele incluirse en el diagnóstico diferencial del paciente con dolor torácico,⁵ y no es inusual que se detecte post mortem.² Los médicos de emergencias deben estar familiarizados con este síndrome y conocer las claves de la historia clínica y de las exploraciones complementarias que pueden facilitar el diagnóstico.

En este trabajo presentamos un caso que fue diagnosticado 96 horas posteriores a inicio de la sintomatología y manejado endoscópicamente con colocación de prótesis autoexpansible parcialmente cubierta.

Caso Clínico

Paciente masculino de 37 años, sin antecedentes de interés que consulta a emergencia por cuadro brusco de dolor epigástrico irradiado a región retroesternal, posterior a vómito de contenido alimentario. El paciente presenta progresivamente deterioro de sus condiciones ventilatorias que ameritó traslado a UCI y apoyo respiratorio, las exploraciones tomográficas y radiológicas toraco-abdominales que revelan derrame pleural izquierdo (**Figura 1**) y páncreas de características normales, en los exámenes de laboratorio se evidencia leucocitosis. Se coloca tubo de tórax con escasa respuesta clínica y deterioro del estado general. Se realiza 72 horas posterior a ingreso a UCI esofagograma con bario evidenciándose extravasación de medio de contraste en tercio distal esofágico aproximadamente 3 cm por encima de hemidiafragma izquierdo (**Figura 2**), por lo que de inmediato se decide colocación de stent metálico parcialmente cubierto *Wilson-Cook (Evolution)* bajo visión endoscópica y fluoroscópica. El paciente se mantuvo bajo sedación e intubación endotraqueal por 24 horas, la evolución fue satisfactoria, con tolerancia adecuada a la vía oral y egreso a los 5 días. Un mes después se realizó endoscopia control con la finalidad de retirar la prótesis observando inclusión de la porción proximal en la pared esofágica, por lo que se decidió colocar un segundo stent cubierto *Wilson-Cook* y retirar ambos a la semana siguiente. Durante el seguimiento del paciente se han realizado dilataciones con balón hidrostático (Hércules, 18-20 mm *Wilson-Cook*) debido a anillo fibrótico en área correspondiente al extremo proximal de stent. Actualmente paciente se encuentra asintomático.

Discusión

Se ha observado un incremento en la frecuencia de perforaciones o rupturas esofágicas, independientemente de su etiología, en ocasiones debido a manipulaciones endoscópicas diagnósticas o terapéuticas sobre el esófago,^{4,6} sin embargo, su rareza hace que constituyan un desafío desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico.

La prueba más utilizada para confirmar el diagnóstico es el esofagograma, cuya sensibilidad alcanza aproximadamente un 75% de los casos; por lo tanto, la ausencia de extravasación del contraste, no descarta el diagnóstico.⁷ Para aumentar la sensibilidad se ha recomendado utilizar proyecciones en decúbito lateral o repetir la exploración si la sospecha clínica es elevada.^{1,2}

En este caso se demostró la presencia de solución de continuidad y extravasación del medio de contraste (sulfato de bario) en tercio distal de esófago. La TAC tiene utilidad en enfermos graves, incapaces de cooperar en la realización de un esofagograma, y en los casos en que éste no demuestra la existencia de lesiones. Por otra parte, permite evaluar otras estructuras como pleura, mediastino y aorta; sin embargo, tiene el inconveniente de que no localiza el nivel de la lesión.²

El tratamiento de la PEE es controvertido en lo que concierne a la elección de la técnica quirúrgica; el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro es uno de los factores decisivos en la elección de la misma. Sin embargo, como en este caso vemos que la opción de terapéutica endoscópica es completamente viable y factible, pudiéndose ser considerada de primera elección ante pacientes con esta entidad clínica.

Muchos autores creen, y los datos hasta la fecha sugieren que el desarrollo de la tecnología del stent esofágico ha sido un avance significativo en el manejo no operatorio de la perforación esofágica. Históricamente, los stents se han utilizado como tratamiento paliativo de la disfagia maligna. Con la introducción de stents esofágicos plásticos extraíbles y/o metálicos total o parcialmente cubiertos esofágicos, su uso para el tratamiento de la perforación esofágica ha sido cada vez más extendida en los últimos años. En recientes publicaciones múltiples han sido los informes que establecen la viabilidad y el éxito de la terapia del stent en el tratamiento de la perforación esofágica. La selección de candidatos apropiados para la terapia endoscópica con stent es probablemente el punto más importante y sigue siendo un tema de continuo estudio. Kiev y colaboradores⁸ reportaron 14 pacientes consecutivos con perforación debido a una variedad de causas, incluyendo perforaciones primarias esofágicas (n = 2), las lesiones iatrogénicas (n = 4), el trauma/cuerpo extraño (n = 3), y las fugas después de intentos previos de reparación quirúrgica (n = 5). Todos los pacientes fueron tratados únicamente con un stent cubierto Polyflex (Rush Inc., Teleflex Medical, Duluth, Georgia, EE.UU.), excepto uno que se realizó drenaje por toracoscopia concomitante.

No hubo muertes, todos estaban en condiciones de reanudar la ingesta oral el 6to día, y ninguno de los pacientes mostró extravasación de contraste en los estudios de deglución. La migración del stent en el estómago requiriendo reposicionamiento se produjo en tres (21%) de los pacientes. A los 4 meses después de la lesión, todos los stents fueron retirados con la documentación de curación de la mucosa esofágica. Curiosamente, el tiempo entre el reconocimiento de fugas y la colocación del stent esofágico, no tuvo un impacto negativo en la morbilidad a largo plazo o en el momento del alta del hospital, aunque esto es probablemente debido a la selección de los pacientes.

Freeman y colaboradores⁹ informaron que el tratamiento a través de la colocación de los stents recubiertos de silicona en 17 pacientes con perforación de esófago iatrogénica después de la endoscopia o cirugía. Los pacientes con malignidad se excluyeron del estudio 94% de las fugas se sellaron con éxito. Kim y colaboradores 10 utilizaron stents de silicona y derivación salival en 16 pacientes con diversas causas de la perforación esofágica, todos tuvieron una mejoría inmediata de las fugas y la sepsis y 13 pacientes consiguieron la curación completa de la mucosa esofágica.

En el caso presentado se obtuvo éxito terapéutico con el uso de stent esofágico vía endoscópica como ha sido reportado en publicaciones anteriores.

En conclusión, la PEE es una entidad rara y potencialmente mortal, que debe diagnosticarse de forma rápida. Los datos clínicos y radiológicos deben hacer sospechar su existencia, indicando exploraciones que la confirmen, así como la consideración de manejo endoscópico para obtener la completa resolución de esta entidad clínica.

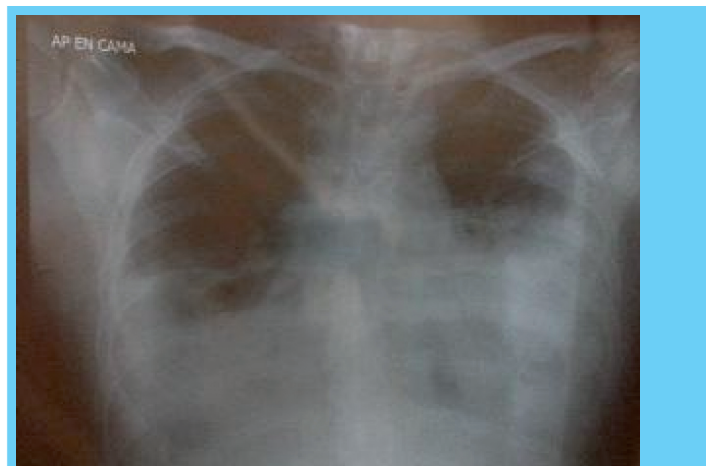


Figura 1 Radiología contrastada de esófago con extravasación de contraste



Figura 2 Rx de tórax con derrame pleural izquierdo

Clasificación

Área: endoscopia digestiva - gastroenterología

Tipo: clínico

Tema: esófago

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliograficas

1. Henderson JAM, Péloquin AJM. Boerhaave revisited: spontaneous esophageal perforation as a diagnostic masquerader. *Am J Med* 1989;86:559-567.
2. Janjua KJ. Boerhaave's syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73:265-270.
3. Brauer RB, Liebermann-Meffert D, Stein HJ, Bartels H, Siewert JR. Boerhaave's syndrome: analysis of the literature and report of 18 new cases. *Dis Esophagus* 1997;10:64-68.
4. White RK, Morris DM. Diagnosis and management of esophageal perforations. *Am Surg* 1992;58:113-119.
5. Pate JW, Walker WA, Cole FH, Owen EW, Johnson WH. Spontaneous rupture of the esophagus: a 30-year experience. *Ann Thorac Surg* 1989;47:689-692.
6. Kim-Deobald J, Kozarek RA. Esophageal perforation: an 8-year review of a multispecialty clinic's experience. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1112-1119.
7. Flynn E, Verrier ED, Way LW, Thomas AN, Pellegrini CA. Esophageal perforation. *Arch Surg* 1989;124:1211-1215.
8. Freeman RK, Van Woerkom JM, Ascoti AJ. Esophageal stent placement for the treatment of iatrogenic intrathoracic esophageal perforation. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2003-2007.
9. Kim AW, Liptay MJ, Snow N, et al. Utility of silicone esophageal bypass stents in the management of delayed complex esophageal disruptions. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1962-1967; discussion 1967.
10. Salminen P, Gullichsen R, Laine S. Use of self-expandable metal stents for the treatment of esophageal perforations and anastomotic leaks. *Surg Endosc* 2009;23:1526-1530.

Tumor estromal gastrointestinal esofágico. A propósito de un caso

Autor Mailyn Soto,¹ Roscelys Cumana,¹ Anna Isern,¹ Manuel Bronstein,¹ Judith Salazar,¹ Carla Maradey,¹ Carmen Fernández,¹ Ingrid Ojeda,¹ Delia Fuentes,¹ José Soto,¹ Alejandra Graterol,² Josfer De Franca,² Carlos Fernández,² Anabel Lorenzo,² Eliu Monasterio²

Afiliación ¹Médico Gastroenterólogo Hospital Oncológico Padre Machado, Caracas, Venezuela.
²Residente del postgrado de Gastroenterología, Hospital Oncológico Padre Machado, Caracas, Venezuela

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(1):39-41. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Mailyn Soto. Médico Gastroenterólogo. Hospital de Clínicas Caracas, Caracas, Venezuela. Correo-e: mailynsoto@gmail.com

Fecha de Recepción: Octubre 2012. Fecha de Revisión: Noviembre 2012. Fecha de Aprobación: Enero 2013.

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto gastrointestinal (GI), pero sólo representan un pequeño porcentaje de todas las neoplasias gastrointestinales. Los GIST se producen por lo general en las personas mayores siendo más común en el estómago (70%),¹ seguido del intestino delgado (20-30%), colon y recto (5%), y menos frecuentemente en el esófago, el epiplón y mesenterio (<5%). Histológicamente los GIST pueden variar desde los tumores de células fusiformes y epitelioides a los tumores pleomórficos. En contraste con otros tumores mesenquimales esofágicos, los GIST son inmunorreactivos para la proteína KIT (CD 117) en más de 95% de los casos y frecuentemente se co-expresan con CD34 (60-70%).¹ En este trabajo, se presenta un caso de una mujer de 74 años de edad, con historia de dolor retroesternal y disfagia desde 2007. La primera endoscopia digestiva alta mostró una lesión submucosa en el tercio distal del esófago y un ultrasonido endoscópico (USE), reveló una lesión hipoecogénica localizada en el esófago medio y distal ubicado en la muscular propia (4ta ecocapa) sugestivo de un tumor estromal. Se procede a tomar biopsia con una aguja echotip N°: 22 cuya citología reportó: tumor mesenquimal benigno. Fue intervenida en el 2011 por la persistencia de la disfagia con dolor retroesternal. La anatomía patológica confirmó la presencia de un tumor estromal con diferenciación neurogénica.

Palabras clave: Ultrasonido Endoscópico, Tumor del estroma gastrointestinal, Punción con Aguja Fina.

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF THE ESOPHAGUS: A CASE REPORT

Summary

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal (GI) tract; however they only represent a minor percentage of all GI neoplasms. GISTs usually occur in older individuals and are most common in the stomach (70%),¹ followed by small intestine (20-30%), colon and rectum (5%), and less frequently in the esophagus, omentum, and mesentery (<5%). Histologically GISTs vary from spindle cell tumors to epithelioid and pleomorphic tumors. In contrast to other esophageal mesenchymal tumors, GISTs are immunoreactive for KIT protein (CD 117) in more than 95% of the cases and is frequently co-expressed with CD34 (60-70%).¹ We report a case of a female aged 74, who presented with a history of dysphagia and retrosternal pain since 2007. An initial upper GI endoscopy showed a submucosal lesion in the distal third of the esophagus and a subsequent Endoscopic Ultrasound (EUS) revealed a hypoechoic lesion located in the medium and distal esophagus arising from the muscularis propria (fourth echoic layer) suggestive of a stromal tumor. A proceeds to take a needle biopsy Echo-Tip No: 22 cytology reported: benign mesenchymal tumor. Due to worsening of the esophageal symptoms and the ambiguous results the patient was transferred to surgery in 2009. The pathology confirmed the presence of a stromal tumor with neurogenic differentiation.

Key words: Endoscopic Ultrasound, Gastrointestinal stromal tumors, Fine Needle Aspiration.

Introducción

El tumor estromal gastrointestinal (GIST por sus siglas en inglés) es la neoplasia mesenquimática más común del tracto digestivo; sin embargo su frecuencia representa solo un 0.1 a 3% de todas las neoplasias gastrointestinales. Suelen presentarse en individuos de edad media o avanzada, afectando a ambos sexos por igual.²

Se describe que los GIST se originan de las células intersticiales de Cajal que regulan la motilidad intestinal, por lo que originalmente fueron catalogados como leiomiomas, leiomiomasarcomas, leiomioblastomas, schwannomas y neurofibromas del tracto digestivo debido a su apariencia histológica similar.³ Sin embargo, los avances en la biología molecular y la inmunohistoquímica han permitido diferenciarlos de otras neoplasias digestivas y definirlos como una entidad clínica e histopatológica propia.⁴

Histológicamente los GIST varían desde tumores de células fusiformes y epitelioides a los tumores pleomórficos. En contraste con otros tumores mesenquimales de esófago, los GIST son reactivos a la proteína KIT (CD 117) en más de un 95% y frecuentemente co-expresan el CD34 (60-70%).⁵

En Venezuela en un periodo comprendido desde 1978 hasta el 2008 sólo se han reportado por el servicio de cirugía de tórax 8 casos de GIST esofágico.⁶

Caso clínico

Femenino de 47 años, quien presenta clínica de disfagia progresiva de sólidos a líquidos y dolor retroesternal desde el 2007. Antecedente de importancia: tabáquicos 33 paquetes años. Niega antecedentes traumáticos, y quirúrgicos previos. Examen físico normal. Es intervenida quirúrgicamente en el 2011, cuya pieza quirúrgica reportó tumor del estroma gastrointestinal.



Figura 1 Radiografía de Tórax y esofagograma

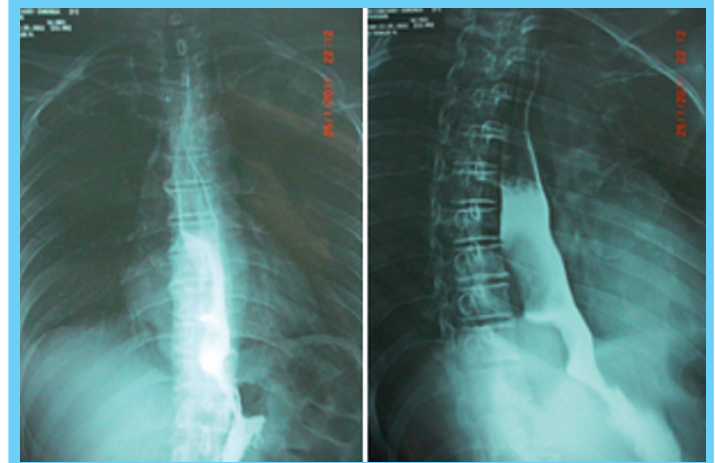


Figura 2 Esofagograma 25/01/2011

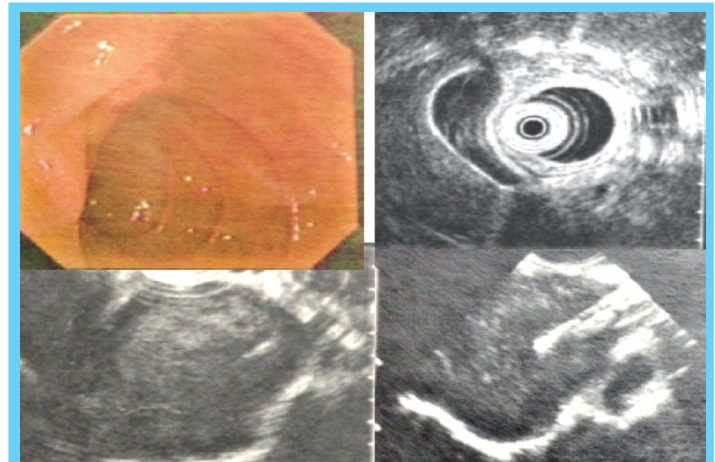


Figura 3 Ultrasonido Endoscópico 18-08-2008

Concluye: Lesión subepitelial del esófago medio y distal tipo mesenquimal que se origina de la muscular propia, de 11 cms probable lesión de tipo estromal, con áreas de degeneración interna.

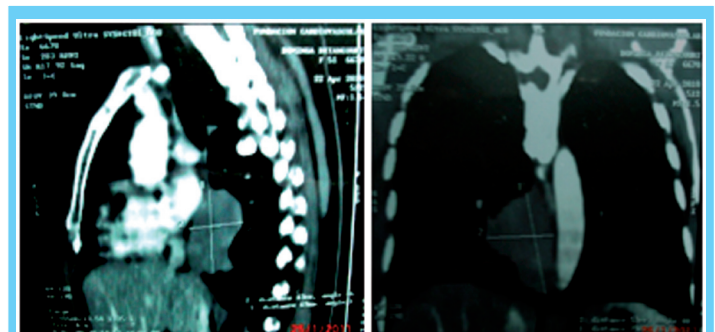


Figura 4 TAC de tórax. 22 de Abril del 2010

Concluye: LOE paravertebral, segmento distal esofágico de origen linfomioproliferativo, impresiona como hernia, el crecimiento es hacia la luz esofágica.

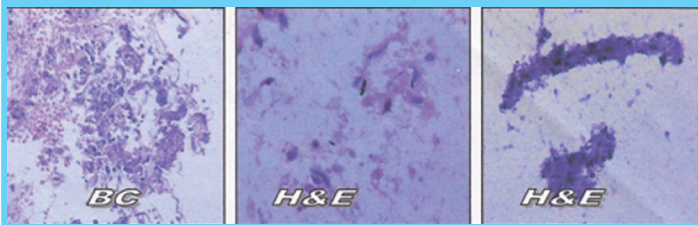


Figura 5 Citología PAAF 19-08-2008

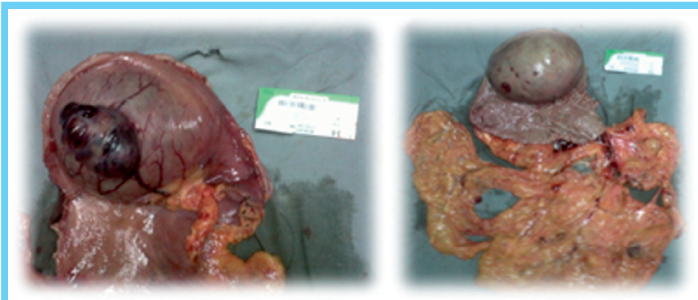
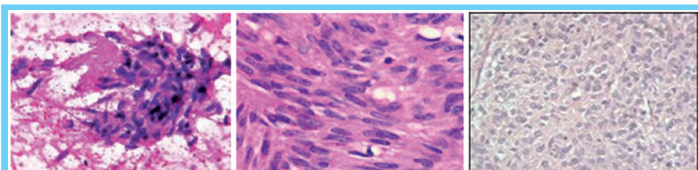


Figura 6 Pieza quirúrgica 16-05-2011



Mixto Fusiforme 77% Epitelioide 8%

Figura 7 Citología por PAAF

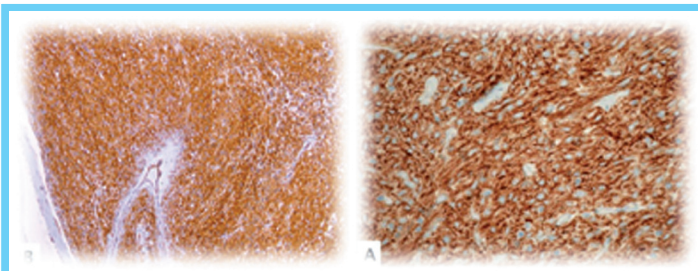


Figura 8 Inmunohistoquímico CD 117 y CD 34
Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) con diferenciación neurogénica

Discusión

Los GIST de esofago son muy poco frecuentes. Inclusive en algunas series no se reportan su frecuencia.⁷ Debido a la baja casuística es difícil determinar su comportamiento clínico y pronóstico. De igual modo, el manejo es un problema para los oncólogos y cirujanos.

El manejo definitivo de los GIST es quirúrgico.^{7,8,9} En caso de GIST de esófago la cirugía resulta más compleja debido a su relación anatómica con órganos intratorácicos al igual que su mayor morbimortalidad operatoria. Actualmente el imatinib está indicado no solo para tumores irresecables, por ello la paciente que se presenta luego de la cirugía se beneficia de esta droga.⁷

Clasificación

Área: gastroenterología

Tipo: clínico

Tema: GIST esofágico

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias Bibliográficas

1. Burkill G, Badran M, Al-Muderis O et al. Malignant GIST: Distribution, imaging features and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003;(226):527-532.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2006;130(10):1466-1478.
3. Levy A, Remotti H, Thompson W et al. M. From the Archives of the AFIP: Gastrointestinal Stromal Tumors. Radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003;(23):283-304.
4. <http://maxivida.cl/pdf/gist.pdf>. (acomodar esta referencia según las normas GEN)
5. <http://www.archivesofpathology.org/doi/full/10.1043/1543-2165%282006%29130> (acomodar esta referencia según las normas GEN)
6. Jiang Peng, Han Biao, Zhang Xiaoxia, Su Junxia. Clínic characteristics and surgical treatment of oesophageal gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38(2):223-227.
7. Rabin I, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: A 19 year Experience. *Isr Med Assoc J.* 2009;11(2):98-102.
8. Sepe Ps, Brugge Wr. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;(6):363-371.
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular, pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;(130):1466-1478.
10. Oyanedel R, O'Brien A, Pizarro A, Zamora E al col. Tumores del estroma gastrointestinal: formas de presentación. *Rev Chil Radiol* 2005;11(1):13-18.

Esófago de Barrett

Autores Johan Cardoza, Jacobo Dib

Afiliación Hospital "Jesús Yerena" de Lidice. Caracas, Distrito Capital, Venezuela

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(1):42-48. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dr. Jacobo Dib. Médico Gastroenterólogo. Hospital General Dr. Jesús Yerena – Lidice, Caracas, Venezuela.

Correo-e: dib.j@hotmail.com

Resumen

Introducción: El esófago de Barrett (EB) es una condición adquirida cuyo resultado es una lesión grave de la mucosa esofágica en la cual, el epitelio escamoso esofágico normal es reemplazado por un epitelio columnar con células caliciformes denominado "metaplasia intestinal especializada" (MIE), y cuya importancia radica en la posible evolución hacia el adenocarcinoma esofágico. Es importante hacer énfasis en que, para poder definir el EB, la metaplasia columnar que sustituye al epitelio escamoso esofágico debe ser de tipo intestinal, pura o combinada con otros patrones histológicos, y no exclusivamente de tipo oxíntico o fúndico, como anteriormente se consideraba, ya que la metaplasia intestinal es la que concede un riesgo oncogénico y posee, por lo tanto, potencial preneoplásico, no siendo así con las restantes. Por consiguiente, la importancia clínica del EB radica en su potencial preneoplásico y en el riesgo de transformación cancerosa (adenocarcinoma esofágico) que se ha estimado cuarenta veces mayor que en la población general. Es el resultado de una enfermedad crónica de reflujo gastroesofágico (ERGE) y representa la etapa final de la evolución natural de esta enfermedad.^{1,2}

Palabras clave: Esófago de Barrett, ERGE.

BARRETT'S ESOPHAGUS

Summary

Introduction: Barrett's esophagus (BE) is an acquired condition that results in serious esophageal mucosal injury in which the normal esophageal squamous epithelium is replaced by columnar epithelium with goblet cells called "specialized intestinal metaplasia" (SIM), its significance lies in the possible evolution towards esophageal adenocarcinoma. It is important to emphasize that, in order to define BE, columnar metaplasia replacing the esophageal squamous epithelium must be of intestinal type only, or combined with other histological patterns, and not exclusively of a gastric type as previously thought, as is SIM that provides an oncogenic risk and has, therefore, pre-neoplastic potential. Therefore, the clinical significance of BE is its preneoplastic potential and the risk of cancerous transformation (esophageal adenocarcinoma) that has been estimated to be forty times greater than in the general population. BE is the result of chronic gastroesophageal reflux disease (GERD) and represents the final stage of the natural history of this disease.^{1,2}

Key words: Barrett's Esophagus, GERD.

EPIDEMIOLOGÍA

El EB sigue siendo reconocido cada vez más en los Estados Unidos y se cree que es el principal factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico, el cual sigue aumentando rápidamente. La tasa de aumento es alarmante y está muy extendida en los países occidentales. Se ha estimado que el 20% de la población en los Estados Unidos sufre de reflujo gastroesofágico, y que aproximadamente 10% de estos pacientes son diagnosticados con EB.

La prevalencia del EB en la población es incierta debido a que para su diagnóstico se requiere la realización de una endoscopia digestiva alta. Los estudios llevados a cabo con el objetivo de conocerla han estimado que es de un 1%, predominando en personas mayores de 60 años, de raza blanca y sexo masculino. La magnitud precisa del riesgo para el género, la etnia y la edad no están definidas.^{3,4}

PATOGENIA

La importancia de conocer las consideraciones etiopatogénicas que se mencionarán a continuación radica en que al suprimirlas o evitarlas se podría, al menos teóricamente, impedir el desarrollo del EB o cuanto más disminuir su extensión, evitando que progrese hacia una transformación maligna, e inclusive lograr su regresión. Actualmente no se conoce con certeza por qué se produce el EB, sin embargo, existe acuerdo en que se trata de un proceso patológico adquirido relacionado con el reflujo gastroesofágico crónico.^{5,6,7}

Existen otros factores de riesgo para el desarrollo de EB, como el tabaquismo y el alcoholismo. Recientemente se ha publicado un estudio donde se determina que tanto el tabaquismo como la ingesta de más de 50 gr de alcohol por semana constituyen factores de riesgo independientes.¹⁵

Con respecto a la posible participación del *Helicobacter pylori*, se han realizado estudios que intenten determinar si la infección por este microorganismo puede jugar un papel etiológico en el desarrollo del EB. Los trabajos publicados hasta ahora indican que, si bien el *Helicobacter pylori* puede colonizar el epitelio metaplásico, es altamente improbable que sea un factor etiológico y no existe actualmente ninguna evidencia de que éste sea un factor de riesgo.^{8,9}

Incluso pareciera haber una relación negativa entre la presencia de la infección por *Helicobacter pylori* y el EB, particularmente cuando la infección es por cepas CagA-positivas.^{13,14} También se ha estudiado la posibilidad de alguna alteración genética que predisponga al desarrollo de EB.^{11,12}

Los mecanismos involucrados que llevan a que se produzca el proceso metaplásico no son bien conocidos, uno de los más aceptados es que el epitelio metaplásico se originaría a partir de las células germinales pluripotenciales (células madres) que se sitúan en el estrato basal del epitelio escamoso desnudo y tienen la capacidad de diferenciarse a una pluralidad de fenotipos celulares, dependiendo de las características dominantes del estímulo.¹⁰ De esta manera, Cuando el material refluído es predominantemente ácido el modelo metaplásico iría hacia una

mucosa gastrosimil (mucosa cardial y/o fúndica) con el fin de conferirle resistencia; contrariamente, cuando el material refluído es a predominio biliar se originaría una línea celular hacia el tipo intestinal con igual objetivo y, en caso de reflujo mixto, el epitelio de revestimiento esofágico adquiriría un patrón histológico en mosaico conteniendo ambos componentes celulares.

En EB, el epitelio escamoso estratificado se sustituye por un epitelio patológico, columnar especializado con presencia de células caliciformes, que no es ni de tipo cardial ni de estómago, pero exhibe características del tipo de epitelio intestinal. Este tipo de epitelio patológico suele demostrar alteraciones del ADN que predisponen a padecer enfermedades malignas.^{16,17} Las alteraciones en EB son histológicamente clasificados en tres categorías,¹⁸ EB sin displasia, EB con displasia de bajo grado, y EB con DAG (displasia de alto grado).^{19,20} En EB con, la displasia se limita a la mucosa sin cruzar la membrana basal. Si la displasia se extiende más allá de la membrana basal en la lámina propia a través de la red linfática entrante, se define como adenocarcinoma intramucosal (superficial), mientras que si se invade la capa muscularis mucosa se convierte en adenocarcinoma invasivo. Por lo tanto, el tener DAG es considerado un precursor del adenocarcinoma invasivo.

EB también puede clasificarse en dos categorías en función de la extensión de la metaplasia intestinal por encima de la unión gastroesofágica:

- 1) EB segmento largo, si la medida del epitelio intestinal es mayor que 3 cm, y
- 2) EB segmento corto, si es menos de 3 cm. Entre los pacientes que se someten a endoscopia por síntomas de ERGE, la incidencia de segmento largo de EB es del 3% - 5%, mientras que el segmento corto EB ocurre en el 10% - 15%. Ya sea largo o corto, ambos comparten las mismas alteraciones patogénicas.^{21,22}

Criterios de PRAGA

Recientemente, con el objetivo de estandarizar los criterios endoscópicos, un grupo de trabajo internacional ha sugerido que se comience a utilizar la clasificación endoscópica conocida como "criterios de Praga".

Se utilizan dos criterios principales: C y M; donde la C refiere a la longitud del epitelio metaplásico circunferencial, y la M a la extensión máxima. Utilizando esta nueva clasificación, y a manera de ejemplo, el EB que se extiende circunferencialmente más allá de 3 cm de la UGE (unión gastroesofágica) con lengüetas de 5 cm debería ser descrito como C3 M5, mientras que la sola presencia de lengüetas de 3 cm de extensión sin Barrett circunferencial debería describirse como C0 M3.²³

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico deben cumplirse dos criterios, endoscópico e histológico, de acuerdo a lo establecidos por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA).²⁴ El primero de ellos es la observación endoscópica del desplazamiento de la unión escamo-columnar en sentido proximal en el esófago distal. Endoscópicamente el epitelio columnar es de color rojizo y posee un aspecto aterciopelado en contraste con el epitelio escamoso que es de coloración blanquecino y brillante. La yuxtaposición de ambos epitelios constituye la unión escamo-columnar que es

la llamada línea Z. La unión gastroesofágica (UGE) es una línea imaginaria donde anatómicamente termina el esófago y comienza el estómago. Desde un punto de vista práctico se le puede definir en el nivel más proximal donde comienzan los pliegues gástricos. De esta manera, cuando la unión escamo-columnar migra en sentido proximal y no coincide con la UGE queda un segmento entre ambas de epitelio columnar a nivel esofágico.

El segundo criterio diagnóstico es el estudio anatomopatológico de las biopsias obtenidas de este segmento.

Si informa sobre la existencia de un epitelio intestinal especializado con presencia de células calciformes (ausentes en los epitelios gástrico y esofágico), que se tiñen con azul de Alcian o son positivas con la técnica de PAS, entonces se puede realizar el diagnóstico de EB.²⁵ El grupo de trabajo de la AGA recomienda tomar biopsias de los 4 cuadrantes, iniciándose a la altura del borde proximal de los pliegues gástricos y ascendiendo cada 2 cm hasta la unión escamocolumnar.

UTILIDAD DE LA CROMOENDOSCOPIA EN EL EB

La cromoendoscopia es una técnica que utiliza la aplicación de tinciones para valorar los cambios epiteliales y las características del tejido, y mejorar el diagnóstico de lesiones del tracto gastrointestinal durante la endoscopia.²⁶ Es una técnica relativamente sencilla, de bajo costo y que no precisa obligatoriamente de equipo especial. Las tinciones empleadas se clasifican según su interacción con la mucosa en métodos de contraste, absorción o reacción.

De los diferentes tipos de tinciones disponibles, las más empleadas ante la sospecha de EB son el azul de metileno, el lugol, el índigo carmín y el ácido acético.^{27,29}

El azul de metileno es una tinción vital que se absorbe por el epitelio del intestino delgado y colónico, pero no por la mucosa gástrica ni por el epitelio escamoso. Por lo tanto, solo se tiñen las zonas que contienen metaplasia intestinal especializada.³⁰ Unos estudios mostraron que con la aplicación de azul de metileno en todo el epitelio metaplásico (pan-Barrett) podían detectarse más lesiones displásicas y más pacientes con estas lesiones al quedar la zona displásica menos teñida que el resto de epitelio de Barrett.³¹

Contrariamente, el lugol reacciona con el glucógeno de las células escamosas esofágicas tiñéndolo de color pardo y no se deposita en áreas con metaplasia intestinal. Los argumentos para la utilización de la cromoendoscopia frente a la sospecha de EB son:

- 1) reconocimiento de la unión escamo-columnar,
- 2) toma de biopsias dirigidas del epitelio columnar, y
- 3) reconocimiento de metaplasia residual luego de realizar terapias ablativas.³²

El índigo carmín es un método de contraste que se deposita en las irregularidades de la mucosa, mejorando la observación de pequeñas alteraciones.

No ha mostrado ser superior a la endoscopia de alta definición para facilitar la identificación de lesiones displásicas, aunque no se ha evaluado frente a endoscopios convencionales.³³ La experiencia clínica sugiere que su aplicación de forma dirigida, a lesiones ya identificadas, facilita el reconocimiento de sus márgenes y su clasificación macroscópica.

El ácido acético tiene un efecto mucolítico probablemente modesto y además modifica de forma transitoria la estructura terciaria de las proteínas, aumentando la opacidad de la mucosa y resaltando el contraste de su relieve. Guelrud y col describieron inicialmente su uso con endoscopios de magnificación para predecir la existencia de metaplasia intestinal mediante la observación de los patrones de las criptas.³⁴

Actualmente existen tecnologías endoscópicas avanzadas que permiten obtener un efecto similar al de la cromoendoscopia de tinciones, simplemente apretando un botón del endoscopio: es la denominada "cromoendoscopia virtual". La imagen de banda estrecha, narrow band imaging (NBI), no ha demostrado una mayor detección de lesiones neoplásicas, aunque su aplicación junto con endoscopios de magnificación óptica sugirieron una utilidad como prueba confirmatoria en las lesiones sospechosas de displasia. En la endoscopia trimodal se emplean endoscopios Olympus Lucera dotados de imagen de alta definición, magnificación óptica, autofluorescencia y NBI. En la endoscopia de autofluorescencia se aprovecha la característica de los tejidos de emitir luz fluorescente cuando se iluminan con luz cercana a la ultravioleta, apareciendo el tejido displásico de color magenta y el tejido sano de color verde. En un estudio, del total de lesiones displásicas, el 40% solo fueron detectadas con autofluorescencia, aunque la mayoría de ellas eran falsos positivos (lesiones inflamatorias). Sin embargo, la aplicación de NBI con magnificación permitió reducir la tasa de falsos positivos de 81% a 26%.³⁵

La endomicroscopía láser confocal (EMC) es capaz de ofrecer imágenes in vivo aumentadas 1.000 e incluso más veces, en un campo visual de 500 x 500 µm, realizando cortes desde la superficie tisular a intervalos de 7 µm y alcanzando una profundidad máxima de 250 µm. La endomicroscopía requiere el empleo de agentes de contraste endovenoso. Habitualmente se utiliza la fluoresceína sódica. Las alteraciones displásicas se detectan fácilmente mediante una serie de características endomicroscópicas. En la displasia o neoplasia de Barrett se pueden observar, con grados variables de alteración, cambios como distorsión arquitectural, irregularidad de los capilares (con o sin extravasación de contraste) y ennegrecimiento celular.³⁶

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del EB son controlar los síntomas de la ERGE (pirosis, regurgitaciones) en caso de estar presentes, evitar la progresión hacia el adenocarcinoma y realizar el tratamiento de la displasia. Esto incluye:

- 1) El tratamiento antirreflujo farmacológico, endoscópico o quirúrgico.
- 2) Las técnicas endoscópicas resectivas y ablativas de la mucosa metaplásica que son las resecciones endoscópicas del epitelio metaplásico (EMR) y las terapias ablativas de la mucosa utilizando distintas técnicas (terapia fotodinámica, gas argón, láser Nd:YAG, coagulación monopolar o radiofrecuencia).

Tratamiento médico

Si la trascendencia del EB está en su elevado riesgo de transformación maligna, los tratamientos que induzcan su regresión y la sustitución de la mucosa metaplásica por epitelio escamoso normal pueden disminuir o suprimir el riesgo de cáncer. Dado que

el epitelio de Barrett es una complicación del reflujo gastroesofágico, un tratamiento antirreflujo eficaz puede teóricamente inducir la regresión de la metaplasia o, cuando menos, evitar su progresión hacia la malignización. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) aumentan la diferenciación celular, promueven la apoptosis, y reducen la proliferación celular y los niveles de COX-2.

Estas acciones pueden hacer pensar que lograrían la regresión del EB y disminuirían el desarrollo de adenocarcinoma. Si bien existe alguna evidencia sobre esta posibilidad, los resultados de diferentes estudios son contradictorios no existiendo una evidencia clínica contundente que apoye que la supresión de ácido prevenga el desarrollo de adenocarcinoma en individuos con EB. El tratamiento del reflujo gastroesofágico en los pacientes con EB es similar al de los pacientes con reflujo sin EB, siendo sus objetivos controlar los síntomas y mantener la mucosa esofágica sin esofagitis. Los fármacos recomendados para inhibir la secreción ácida en pacientes con EB son los IBP. Debido a que el EB se asocia frecuentemente a una gran exposición ácida, las dosis empleadas suelen ser superiores a las utilizadas en pacientes con reflujo sin EB, ya que las dosis convencionales reducen pero no eliminan la secreción ácida en la mayoría de estos pacientes. Sin embargo, utilizando doble dosis de IBP no siempre se consigue una adecuada supresión de ácido a pesar de controlar los síntomas, por lo que se recomienda que las dosis sean ajustadas individualmente.^{37,38}

Tratamiento Endoscópico

Recientemente se ha demostrado que la funduplicatura por vía endoscópica es efectiva en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastro-esofágica, sin mayores efectos secundarios.³⁹⁻⁴²

Tratamiento quirúrgico

Se han ensayado diferentes técnicas quirúrgicas (funduplicaturas) con la intención de suprimir el reflujo gastroesofágico y de esta manera conseguir la regresión del EB, o al menos, evitar la probabilidad de que se desarrolle un adenocarcinoma. Debe valorarse la posibilidad de realizar cirugía antirreflujo en aquellos pacientes que tienen un mal control de los episodios de regurgitaciones o presentan manifestaciones extraesofágicas que no pueden ser controladas adecuadamente con tratamiento médico, o en aquellos con buena respuesta a la terapia antisecretora pero que no desean continuar con ella, teniendo presente que el objetivo primordial es el control sintomático y no el de disminuir el riesgo de progresión a adenocarcinoma.⁴³

TÉCNICAS DE RESECCIÓN Y ABLATIVAS DE LA MUCOSA METAPLÁSICA Y DISPLÁSICA

Lo que se persigue a través de estas nuevas estrategias de tratamiento es la resección o destrucción del epitelio de Barrett. Actualmente, la utilización de estos diferentes procedimientos terapéuticos queda reservada para aquellos casos en que existe un elevado riesgo de progresión a adenocarcinoma como es la presencia de displasia de alto grado, donde el riesgo de evolucionar a cáncer puede ser de aproximadamente el 50%. No se utilizan, en cambio, frente a la sola presencia de EB sin displasia.

Se está investigando la posibilidad de determinar qué personas con EB presentan un mayor riesgo de progresión hacia displasia y cáncer mediante el análisis de biomarcadores (p53, p16, Ki-67, aneuploidía, etc.).⁴⁴

EMR. Esta técnica consiste en la resección endoscópica de la mucosa esofágica pudiendo lograrse la exéresis de grandes segmentos. La ventaja que ofrece este procedimiento frente a las técnicas ablativas es que el tejido reseca puede ser examinado, lográndose por lo tanto determinar el carácter y extensión de la lesión y conocer si se realizó una resección suficiente con intencionalidad curativa. Cuando se compara este tipo de procedimientos con el tratamiento quirúrgico (esofagectomía) para el manejo de la displasia de alto grado, la evidencia disponible sugiere que tienen similar eficacia, pero con menor tasa de complicaciones y morbimortalidad, por lo que constituyen una alternativa razonable. Existe una variedad de técnicas mediante las cuales se puede realizar la mucosectomía endoscópica, pero la más utilizada para el tratamiento de la displasia de alto grado focal es la que utiliza un capuchón previo a la inyección submucosa de adrenalina diluida para elevar la lesión. Una alternativa al procedimiento anterior es la utilización de bandas elásticas similares a las utilizadas para ligar las várices esofágicas. Mediante esta técnica también se aspira la lesión dentro del capuchón, luego se suelta la banda y posteriormente se realiza la resección utilizando un asa de polipectomía estándar.⁴⁵ También pueden utilizarse otras técnicas como el uso de un asa de polipectomía monofilamento sin previa inyección de adrenalina en la submucosa o el de un cuchillo aguja (needle knife) mediante la técnica de disección submucosal endoscópica (DSE). Esta opción es preferible cuando se desea reseca segmentos extensos de mucosa.⁴⁶⁻⁴⁸ La DSE es técnicamente muy compleja y se asocia a complicaciones importantes como la perforación, especialmente en el inicio de la curva de aprendizaje. Por lo tanto, debe realizarse con un entrenamiento adecuado e idealmente con supervisión de expertos.⁴⁹⁻⁵¹ Es importante recordar que luego de realizar este tipo de procedimientos, como también procedimientos ablativos de la mucosa metaplásica, los pacientes deben recibir tratamiento con IBP de forma crónica para reducir el riesgo de que se desarrolle nuevamente tejido de MIE.

Además, se debe llevar a cabo un seguimiento endoscópico con el fin de detectar lesiones recurrentes. Si bien el seguimiento endoscópico no está estandarizado, la mayoría de los estudios recomiendan realizarlo cada tres meses durante el primer año y de manera anual posteriormente.

Terapias ablativas de la mucosa metaplásica

El término ablación define el retiro o remoción de un tejido o parte de él mediante el uso de técnicas térmicas o fotodinámicas. Se implementan como una alternativa terapéutica al tratamiento quirúrgico en pacientes portadores de EB con DAG o carcinoma intramucoso. En la actualidad existen grupos en que los que el tratamiento de la DAG y de los cánceres precoces de esófago no es quirúrgico en primera instancia, obteniéndose buenos resultados mediante el uso de terapias ablativas según trabajos bien diseñados como el del grupo de Schnell.⁵² La razón por la cual se aplican estos procedimientos es intentar remover el epitelio metaplásico para que posteriormente se reepitelice con epitelio plu-

riestratificado, evento que se logra según distintas series en 75% a 100% de los casos, en especial en el EB de segmento corto.

Terapia fotodinámica

La fotodinamia moderna inició su uso clínico alrededor del año 1960 cuando Lipson administró por primera vez un derivado de hematoporfirina, observando cómo se acumulaba en distintos tipos de células cancerosas. Recién en 1997 fue aprobada en Estados Unidos para su uso clínico, incluyendo la terapia esofágica, ya sea en EB o en adenocarcinoma de la unión, con la gran ventaja de poder tratar grandes áreas de mucosa, incluso segmentos no bien individualizados, con excelentes resultados. La técnica de fotodinamia se realiza previa inyección intravenosa de un fotosensibilizador que generalmente es derivado de la hematoporfirina (Photofrin II) y se administra 48 horas antes del procedimiento. El mismo se distribuye en forma homogénea y luego se acumula en forma selectiva en los tejidos en proliferación (células tumorales). Posteriormente se aplica una luz láser de longitud de onda determinada a través de un difusor fibroóptico por el canal de biopsia de un endoscopio estándar. La absorción de la luz por el tejido fotosensibilizado hace que éste transmita energía a moléculas de oxígeno, las que producen reacciones peroxidativas en las estructuras celulares, llevando a la muerte celular y la apoptosis. Si bien el uso de esta nueva técnica para el tratamiento de la HGIN en el EB constituye una opción de tratamiento, se debe tener presente que es cara, se encuentra disponible en un pequeño número de centros médicos y no está libre de complicaciones, siendo la más frecuente la estenosis esofágica que puede presentarse hasta en un 40% de los casos.^{53,54}

Coagulación con argón plasma

La técnica se realiza como una endoscopia tradicional, a través del canal de biopsia se pasa la cánula de argón para volatizarlo y luego, al aplicar el pedal eléctrico, la chispa prende el gas como un verdadero mechero, produciendo así la ablación de la mucosa por termocoagulación. Su aplicación permite realizar una destrucción de la mucosa de alrededor de 5 mm de profundidad y los pacientes necesitan de dos a cuatro sesiones para tener una erradicación completa. Sus complicaciones frecuentes son dolor torácico, estenosis, fiebre, sangrado y muy raramente perforación esofágica. La aparición de metaplasia intestinal bajo la mucosa pluriestratificada reepitelizada es quizás el punto más controversial de la terapia, puesto que el control endoscópico posterior es más difícil y se han reportado casos de adenocarcinoma en forma alejada en pacientes previamente tratados con argón plasma. Debido a esto, en la actualidad está discutido su uso para el tratamiento de la displasia de alto grado en mucosa de Barrett.⁵⁵

Ablación por radiofrecuencia

El uso de la ablación por radiofrecuencia fue descrito por primera vez por Ganz y col. Emplearon un catéter de ablación montado en un balón y activado mediante un generador externo. Existe una placa con múltiples microelectrodos en la superficie del balón. El balón (Halo® 360) se emplea para tratar el EB circunferencial y extenso (mayor de 2 cm), mientras que el catéter tipo placa (Halo® 360) se emplea para tratar las zonas residuales, o

áreas de pequeño tamaño o islotes. Empleando estos catéteres se consigue erradicar la displasia leve, grave y el epitelio metaplásico en 90%, 81%, y 77% de los casos, respectivamente, con una menor progresión a cáncer que en un grupo control.⁵³ Esta técnica se considera muy segura, con una tasa de perforaciones nula en la mayoría de las series y con una incidencia de estenosis baja (menor de 10%). Es muy importante resaltar que con esta técnica se erradica el EB tanto macroscópica como microscópicamente, ya que en solo menos del 0,1% de las biopsias tomadas de la mucosa neoescomosa en el seguimiento se detectaron glándulas enterradas.⁵⁶ La estrategia para el tratamiento de la displasia en el EB con esta técnica consiste en la extirpación mediante mucosectomía de las lesiones evidentes, seguida de la erradicación con radiofrecuencia del resto del epitelio de Barrett una vez que ha curado la escara del tratamiento de resección.⁵⁷

Vigilancia endoscópica

1. El Screening endoscópico para el esófago de Barrett debe ser considerado en pacientes con antecedentes de larga data de ERGE. Después de un examen endoscópico negativo el seguimiento endoscópico no está indicado.
2. La rentabilidad de la vigilancia en los pacientes sin displasia es controvertida. La vigilancia endoscópica es apropiada para pacientes en condiciones de someterse a la terapia, el cual debe tener hallazgos endoscópicos e histológicos positivos para EB. Para los pacientes con esófago de Barrett establecido de cualquier longitud y sin displasia, después de 2 exámenes consecutivos dentro de 1 año, un intervalo aceptable para la vigilancia adicional es cada 3 años.
3. Los pacientes con displasia de alto grado tienen un riesgo significativo para el cáncer prevalente o incidente. Los pacientes que son candidatos para la cirugía deben elegir una terapia definitiva. Los pacientes que eligen la vigilancia endoscópica deben ser sometidos a un seguimiento cada 3 meses durante al menos 1 año, con la toma de múltiples muestras de biopsia obtenidas a intervalos de 1 cm. Después de 1 año sin la detección de cáncer, el intervalo de vigilancia puede alargarse si no hay cambios displásicos en 2 endoscopias posteriores realizadas a intervalos de 3 meses. Displasia de alto grado debe ser confirmado por un patólogo experto.
4. Se recomienda vigilancia en pacientes con displasia de bajo grado. La importancia de displasia de bajo grado como un factor de riesgo para el cáncer sigue siendo mal definido, por lo tanto, el intervalo óptimo y protocolo de biopsia no se ha establecido. Una endoscopia de seguimiento (es decir, a los 6 meses) se debe realizar con biopsias concentradas en el área de la displasia. Si displasia de bajo grado se confirma, entonces un posible esquema de gestión sería la vigilancia a los 12 meses y anualmente a partir de entonces mientras displasia persiste.
5. Si la presencia o el grado de displasia es indeterminado y no hay evidencia de inflamación aguda por reflujo gastroesofágico ácido, la toma de biopsia se debe realizar después de 8 semanas de una terapia eficaz de supresión ácida.

Referencias Bibliográficas

1. Sánchez Fayos P, Martín MJ, González A, et al. El esófago de Barrett: La realidad biológica de una metaplasia columnar premaligna. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:254-266.

2. Raj A, Jankowski J. Acid suppression and chemoprevention in Barrett oesophagus. *Dig Dis* 2004;22:171-180.
3. Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;92:118-124
4. Cameron AJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Dis Esoph* 2002;15:106-108.
5. Raj A, Jankowski J. Acid suppression and chemoprevention in Barrett oesophagus. *Dig Dis* 2004;22:171-180.
6. Dahms RB, Rothstein FC. Barrett's esophagus in children: a consequence of chronic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1984;86:318-323.
7. Borrie J, Golwater L. Columnar cell-lined esophagus: assessment of etiology and treatment. A 22 years experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:825-834.
8. Henihan RD, Stuart RC, Nolan N, et al. Barrett's esophagus and the presence of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:542-546.
9. Malfertheiner P, Lind T, Willich S, et al. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and *Helicobacter pylori* infection on healing of erosive gastro-oesophageal (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD Study. *Gut* 2005;54:746-751.
10. Salo J, Kivilaasko E, Virtanen I. Barrett's esophagus originates from squamous esophageal epithelium as judged from its cytokeratin profile. *Gastroenterology* 1991;100:153A.
11. Polepalle SC, McCallum RW. Barrett's esophagus. Current assessment and future perspectives. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:733-744.
12. Parrilla P, Liron R, Martínez de Haro LF, et al. Gastric surgery does not increase the risk of developing Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:960-963.
13. Nicolás González, 1 Adolfo Parra-Blanco, 2 Henry Cohen. Esófago de Barrett. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana - Vol 42/N° 4/Diciembre 2012*
14. Anderson LA, Murphy SJ, Johnston BT, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy and the stages of the oesophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence: results from the FINBAR casecontrol study. *Gut* 2008;57:734-739.
15. Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med* 2002;346:836-842.
16. Wong DJ, Paulson TG, Prevo LJ, et al. p16 (INK4a) lesions are common, early abnormalities that undergo clonal expansion in Barrett's metaplastic epithelium. *Cancer Res* 2001;61:8284-8289
17. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk? *Gastroenterology* 1984;87:927-933.
18. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-1456.
19. Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Recent developments in the molecular characterization of Barrett's esophagus. *Dig Dis* 1998;16:63-80.
20. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:394-398
21. Spechler SJ. Managing Barrett's oesophagus. *BMJ* 2003;326:892-894
22. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1888-1895.
23. Prateek S. The current approach to Barrett's esophagus and dysplasia. *WGN* 2006;11:10-11.
24. Sharma P, Dent J, Fennerty MB, et al. critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-330.
25. Peuchmaur M, Potet F, Goldfain D. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the esophagus (Barrett's esophagus): a prospective study. *J Clin Pathol* 1984;37:607-610.
26. Canto MI. Staining in gastrointestinal endoscopy: the basics. *Endoscopy* 1999;31:479-486.
27. Rezende L, Parra-Blanco A. Utilidad de la cromoendoscopia como método auxiliar de la colonoscopia. *Gastr Latinoam* 2005;16:192-204.
28. Curvers WL, Bansal A, Sharma P, Bergman JJ. Endoscopic work-up of early Barrett's neoplasia. *Endoscopy* 2008;40:1000-1007.
29. Pohl J, May A, Rabenstein T, et al. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2007;39:594-598.
30. Canto MI, Setrakian S, Willis J, et al. Methylene-blue directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51:560-568.
31. Ngamruengphong S, Sharma VK, Das A. Diagnostic yield of methylene blue chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1021-1028.
32. Shailender S, Prateek S. Magnifying endoscopy in upper GI tract and lower GI tract. *Digest Endosc* 2005;17(suppl):S17-S19.
33. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy* 2005;37:929-936.
34. Vázquez-Iglesias JL, Alonso-Aguirre P, Diz-Lois MT, et al. Acetic acid allows effective selection of areas for obtaining biopsy samples in Barrett's esophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:187-193.
35. Yamamoto H, Sekine Y, Higashizawa T, et al. Successful en bloc resection of a large superficial gastric cancer by using sodium hyaluronate and electrocautery incision forceps. *Gastrointest Endosc* 2001;54:629-632.
36. Curvers WL, Singh R, Song LM, et al. Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multi-center feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system. *Gut* 2008;57:167-172.
37. Quatu-Lascar R, Triadafilopoulos G. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:711-716.
38. Breumelhof R, Smout AJ. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991;86:160-164.
39. Fennerty MB. Endoscopic suturing for treatment of GERD.

Gastrointest Endosc 2003;57:390-395.

40. Mahmood Z, McMahon BP, Arfin Q, et al. Endocinch therapy for gastroesophageal reflux disease: a one year prospective follow up. *Gut* 2003;52:34-39.

41. Chen YK, Raijman I, Ben-Menachem T, et al. Long-term outcomes of endoluminal gastroplication: a U.S. multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2005;61:659-667.

42. Arts J, Lerut T, Rutgeerts P, et al. A one-year follow-up study of endoluminal gastroplication (Endocinch) in GERD patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2005;50:351-356

43. McDonald ML, Trastek VF, Allen MS, et al. Barrett's esophagus: does and antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1135-1140.

44. Katz PO, Anderson C, Khoury R, Castell DO. Gastroesophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1231-1234.

45. McDonald ML, Trastek VF, Allen MS, et al. Barrett's esophagus: does and antireflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1135-1140.

46. Sagar PM, Ackroyd R, Hosie KB, et al. Regression and progression of Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Br J Surg* 1995;82:806-810.

47. Gossner L, May A, Stolte M, Seitz G, Hahn EG, Ell C. KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc* 1999;49:8-12.

48. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux disease and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001;121:1286-1293.

49. Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, et al. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2673-2680.

50. Peters FP, Kara MA, Curvers WL, et al. Multiband mucosectomy for endoscopic resection of Barrett's esophagus: feasibility study with matched historical controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:311-315.

51. Miyamoto S, Muto M, Hamamoto Y, et al. A new technique for endoscopic mucosal resection with an insulated-tip electro-surgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2002;55:576-581.

52. Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtu A, Tajiri H, Yoshida S. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy* 2001;33:221-226.

53. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, et al. Long term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-1619.

54. Gossner L, Stolte M, Sroka R, et al, Hahn EG, Ell C. Photodynamic therapy of high-grade dysplasia and early stage carcinomas by means of 5-aminolaevulinic acid. *Gastroenterology* 1998;22:239-245.

55. Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF et al. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double blind, randomised, placebo controlled trial. *Gut* 2000;47:612-617.

56. Ganz RA, Utley DS, Stern RA, et al. Complete ablation of esophageal epithelium with a balloon-based bipolar electrode: a phased evaluation in the porcine and in the human esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004;60:1002-1010.

57. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-2288.

Transportadores de lípidos biliares: una revisión actualizada

Autores Ibrahim Castro,¹ Mariano Martínez¹

Afiliación ¹Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). México, D.F. México.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(1):49-57. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Ibrahim Castro. Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). México, D.F. México.

Correo-e: ibrahim1002@hotmail.com

Resumen

Las sales biliares, colesterol y fosfatidilcolina son los lípidos más importantes de la bilis; su transporte está regulado por una red compleja de proteínas de las familias Casete de Unión a ATP y transportadora de solutos. Los transportadores de lípidos biliares son proteínas que intervienen en la fisiopatología de numerosas enfermedades del sistema gastrointestinal, por lo tanto, son importantes moléculas de estudio y en un futuro pueden ser nuevas dianas terapéuticas que eviten la prevalencia de enfermedades como hipercolesterolemia, cálculos biliares, colestasis, trastornos de la bilirrubina, entre otras. La presente revisión hace una evaluación actualizada sobre la función específica de los transportadores de lípidos biliares, su regulación genética e implicación fisiopatológica.

Palabras clave: lípidos biliares, transportadores, sistema gastrointestinal, diana terapéutica.

BILIARY LIPIDS TRANSPORTERS: AN UPDATE REVIEW

Summary

Bile salts, cholesterol and phosphatidylcholine are the major lipids of bile; its secretion is regulated by an elaborate network of family proteins such as ATP Binding Cassette and the Solute Carrier. Biliary lipids transporters are proteins involved in physiopathology of many diseases of gastrointestinal system, therefore it are important molecules of study and the future it may be new therapeutic targets to prevent the prevalence of diseases, such as hypercholesterolemia, gallstones, cholestasis, bilirubin disorders among other. This review makes a current evaluation on the specific role of biliary lipids transporters, its genetic regulation and physiopathological implications.

Key words: biliary lipids, transporters, gastrointestinal system, therapeutic target.

Introducción

En la bilis existen tres lípidos muy importantes: sales biliares, fosfatidilcolina (lecitina) y colesterol, que en su mayoría llevan a cabo su biosíntesis en el hepatocito; las sales biliares son producto de la conjugación que experimentan los ácidos biliares, la lecitina es un derivado de etanolamina y el colesterol se sintetiza a partir del acetyl-CoA.¹ Estos tres lípidos llevan a cabo interacciones hidrofóbicas para formar micelas mixtas, que pueden transportar y emulsificar las grasas, facilitando su absorción intestinal.² El transporte de lípidos se efectúa mediante proteínas denominadas ABC (del inglés ATP-Binding Cassette), las cuales se han conservado evolutivamente; dentro de las más destacadas encontramos las ABCB11, ABCB4, ABCG5 y ABCG8. Otras proteínas con funciones similares, pertenecen a la familia transportadores de solutos, (del inglés Solute Carriers, SLC), de los cuales SLC10A1 y SLC10A2 son los más importantes.^{3,4} Estas proteínas transportadoras pueden localizarse en hígado, intestino delgado y riñón; su regulación genética es función preferente de receptores nucleares, como el Farnesoide X (Farnesoid X Receptor, FXR), receptores hepáticos X (Liver X Receptors, LXR) con sus isoformas LXR α y LXR β y los receptores de oxisteroles.^{5,6} Los transportadores y sus reguladores genéticos están implicados en la fisiopatología de numerosas enfermedades, tales como, colestasis, litiasis biliar pigmentaria y de colesterol, enfermedad de Wilson, sitosterolemia, enfermedad de Dubin-Johnson, fibrosis cística, hipercolesterolemia, entre otras. Las investigaciones básica y clínica sobre estas proteínas transportadoras, son continuas y complejas, además surgen complementadas con la investigación sobre los receptores nucleares que integran su medio celular, con el objetivo de hallar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades asociadas al sistema gastrointestinal.

Lípidos biliares

La bilis es una solución alcalina constituida por agua en su mayoría, hormonas, pigmentos, electrolitos (Na⁺, K⁺, Ca⁺, Cl⁻, HCO₃⁻) y lípidos; de estos últimos, los más importantes y de acuerdo a su abundancia son: sales biliares (6-10%), fosfolípidos (95% fosfatidilcolina) y colesterol (0.5-5%), los cuales interactúan hidrofóbicamente para formar micelas mixtas y emulsificar las grasas. La secreción de estos tres lípidos se realiza de manera concomitante, por lo que si se presentan desajustes en la secreción de uno de los lípidos, será causa para llegar a un desequilibrio general.⁷ Actualmente, la secreción biliar es un mecanismo que no se explican con precisión.

Los ácidos biliares se sintetizan a partir del colesterol, una vez formados dentro del hepatocito, se conjugan con glicina o taurina para generar ácidos biliares conjugados, los cuales se encuentran fisiológicamente ionizados y posteriormente por acción de los iones Na⁺ y K⁺ de las bombas en el hepatocito, generan las sales sódicas o potásicas de ácidos conjugados, o bien denominadas sales biliares.⁸ Estas moléculas son secretadas en la membrana canalicular del hepatocito y emulsifican las grasas de la bilis y las provenientes de la dieta, facilitando la acción de enzimas lipasas en el proceso digestivo. A nivel intestinal, las sales pueden ser deconjugadas por la flora bacteriana y una vez finalizada su actividad, en su mayoría se reciclan volviendo al hígado, en el transporte conocido como circulación enterohepática.⁹

De los fosfolípidos biliares, el más abundante (95%) es la fosfatidilcolina o lecitina, sintetizada principalmente en el hígado, aunque existen pruebas de que cierta cantidad procede de moléculas de los fosfolípidos que contienen las lipoproteínas de alta densidad o HDL (High Density Lipoprotein). La principal vía metabólica que regula la síntesis de fosfatidilcolina es la de Kennedy, llevada a cabo dentro del hepatocito. La lecitina es transportada a la membrana canalicular y posteriormente secretada en la bilis, en donde forma micelas mixtas con sales biliares.¹⁰

El colesterol se sintetiza en el hepatocito a partir de acetato (del que se deriva la acetyl-CoA); las fuentes de colesterol biliar provienen en su mayoría de las lipoproteínas (principalmente HDL) y en menor cantidad de la síntesis de novo (alrededor de 5%). En su tránsito hacia la bilis, este lípido llega a la membrana canalicular del hepatocito y cuando es secretado interactúa con lecitina y sales biliares para poder transportarse en micelas mixtas, con ello se mantiene estable en un medio acuoso. El colesterol también puede formar vesículas con fosfolípidos, con la escasa participación de sales biliares; estos complejos se denominan liposomas o vesículas biliares y tienen la capacidad de fusionarse para generar multiliposomas, efecto que puede producir la cristalización o nucleación del colesterol.¹¹

Sitios de transporte

Para analizar estas proteínas, es importante considerar los sitios específicos donde se expresan, pues durante su traslado por los hepatocitos, colangiocitos, conductos biliares, intestino, circulación enterohepática y vías de excreción renal, están implicadas diferentes moléculas por cada sitio y en su contraparte, también pueden ser las mismas proteínas localizadas en diferentes áreas.

Los hepatocitos son células que contienen una membrana basolateral (sinusoidal) y una canalicular (apical) que juegan un papel importante en el transporte de sustancias endógenas y exógenas, entre las cuales se destacan los lípidos biliares.¹² En las membranas del hepatocito se encuentran transportadores específicos para cada tipo de lípido, entre los más importantes de la membrana basolateral, se encuentran: polipéptido contrtransportador taurocolato sódico, NTCP (*Sodium-Taurocholate Contrtransporting Polypeptide*); proteínas transportadoras de aniones orgánicos, OATPs (*Organic Anion Transporting Proteins*) y proteína de múltiple resistencia a fármacos tipo 3, MRP3 (*Multidrug Resistance Protein 3*). En la membrana canalicular se encuentran: proteínas de múltiple resistencia 1 y 3, MDR1/3 (*Multidrug Resistance*), transportador de múltiple resistencia asociado a la proteína 2, MRP2 (*Multidrug Resistance-Associated Protein 2*) y bomba exportadora de sales biliares, BSEP (*Bile Salt Export Pump*). En los colangiocitos se encuentran el transportador apical de sales biliares dependientes de sodio, ISBT (*Ileal Sodium Dependent Bile Salt Transporter*); el regulador transmembranal de la fibrosis cística, CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) y MRP3. El intestino delgado expresa los transportadores ASBT (*Apical sodium bile acid transporter*), que en su mayoría se asocia a ISBT, OATP3 y MRP3. Las proteínas ISBT y MRP2 también son expresadas en las células intersticiales peritubulares del riñón.¹³

Casos de Unión a ATP (ABC)

La presente revisión está enfocada a los transportadores de los principales lípidos de la bilis, anteriormente mencionados. La pro-

teína BSEP es la principal vía de secreción de sales biliares, su nomenclatura genética correcta es ABCB11; los fosfolípidos se transportan a través de la molécula MDR3 (ABCB4) y el colesterol por medio de las proteínas ABCG5 y ABCG8;¹ en relación a este último lípido, es necesario mencionar a la proteína de Niemann-Pick C1L1 (NPC1L1), que aunque no pertenece a la familia ABC, es otro importante transportador en el hepatocito y enterocito.¹⁴

BSEP (ABCB11)

La bomba exportadora de sales biliares es el principal transportador de estos lípidos, así como de ácidos biliares; se localiza en la membrana canalicular de los hepatocitos;¹⁵ formalmente esta proteína pertenece a la familia ABC, subfamilia B, miembro 11, de ahí la denominación del gen, ABCB11.¹⁶ La expresión de BSEP es variable en los seres humanos y no se ha determinado que estos cambios estén implicados en la alteración metabólica de lípidos.¹⁷ BSEP puede transportar ácidos biliares no conjugados, así como una amplia variedad de ácidos conjugados, aunque fisiológicamente (pH de la bilis), la mayoría de ácidos biliares se encuentran ionizados y conjugados con glicina o taurina.¹⁸ BSEP contiene 1321 aminoácidos y un peso aproximado de 160 kDa, presenta 6 dominios transmembrana y 1 dominio orientado al citoplasma, que sirve de unión a nucleótidos.¹⁹ En su parte extracelular, BSEP se mantiene estable gracias a sus dominios N-glicosilados, quienes también permiten su expresión membranar; el transportador cuenta con una región enlazadora de aproximadamente 75 aminoácidos que interactúa con diferentes proteínas para confinar la acción secretora, efectuada con gasto de energía, sea para ácidos o sales biliares.²⁰ Se ha reportado la afinidad de BSEP por las sales biliares, bajo el siguiente orden: tauroquenodesoxicolato, taurocolato, taurodesoxicolato, taurosodesoxicolato y glicocolato; estas sales pueden a su vez activar la ATPasa de BSEP y esta propiedad tiene implicaciones farmacológicas.²⁰

En ratones transgénicos, la sobreexpresión de BSEP produce un aumento en la secreción de ácidos biliares, pero la expresión de otros transportadores canaliculares no se afecta, lo que indica la influencia de este transportador para la secreción de otras especies de lípidos biliares.²¹

MDR3 (ABCB4)

El gen que expresa este transportador, ABCB4, indica que pertenece al tipo casete de unión a ATP, subfamilia B miembro 4, predominantemente encontrado en la membrana canalicular del hepatocito y su principal función es el transporte de fosfolípidos; esta proteína también se denomina MDR3 (glicoproteína-P) porque pertenece al miembro 3 de la familia de proteínas de múltiple resistencia a fármacos.²² De los fosfolípidos secretados en la bilis, la mayor concentración corresponde a fosfatidilcolina y otros fosfolípidos secretados son fosfatidilinositol, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina.¹⁰ En su composición química, MDR3 se integra por 179 aminoácidos, tiene un peso aproximado de 140 kDa y cuenta con 2 dominios ABC transmembrana (tipo 1) y 2 dominios ABC transportadores. Esta molécula es una flipasa que transloca fosfolípidos hacia la cara externa de la membrana canalicular;²³ el transporte es un mecanismo específico, contra un gradiente de concentración y de protección celular, porque los fosfolípidos incluyen a las sales biliares dentro de micelas

mixtas, transportándolas y sobre todo evitando que ejerzan sus funciones emulsificantes en las membranas celulares.²⁴ Existe otra proteína muy importante en el transporte de fosfolípidos, denominada ATP8B1, una flipasa de fosfatidilserina que se expresa en la membrana canalicular.²⁵ Esta proteína mantiene la estructura rígida y compacta de la membrana, en la parte exterior canalicular, por medio de la translocación de fosfolípidos a la parte interna de la membrana.²⁶

ABCG5/8

Corresponden a los transportadores del colesterol de la subfamilia B, miembros 5 y 8, expresados en la membrana canalicular del hepatocito y enterocito.²⁷ Estas proteínas funcionan como un heterodímero y tienen una amplia relación con la proteína NPC1L1 en el transporte de colesterol.²⁸ ABCG5/8 tienen un peso aproximado de 70-2 kDa y una conformación de 651 aminoácidos para G5 y 673 aminoácidos para G8; ambas proteínas tienen dominios N-terminales orientados al citosol y dominios C-terminales transmembrana.²⁷ Es trascendental su papel en el intestino y en el hígado.

El intestino delgado es el sitio principal donde se absorbe el colesterol, particularmente en el yeyuno proximal, donde los heterodímeros G5 y G8 tienen una importante relación con la enzima Acil-Coenzima A, Colesterol-Acil-Transferasa tipo 2 (ACAT2) y con la proteína NPC1L1.^{29,30} El colesterol llega a la membrana canalicular de los enterocitos en micelas mixtas o vesículas de fosfolípidos (liposomas); estos complejos de transporte deben liberarlo para que pueda ser captado por los dominios específicos de las proteínas ABCG5/8 y NPC1L1, si viene esterificado, lo hidroliza una lipasa pancreática para que pueda ser absorbido.³¹ Después de que el colesterol atraviesa la membrana del enterocito, se dirige al retículo endoplásmico, donde es esterificado por la ACAT2, posteriormente es empaquetado en los quilomicrones, que circulan en el sistema linfático del intestino, el conducto torácico y la sangre de la vena cava para llegar al hígado.³² En este último órgano, los transportadores ABCG5/8 también representan un importante sistema para controlar la homeostasis del colesterol, al regular su secreción biliar. El mecanismo molecular exacto, desde la síntesis de colesterol y el transporte a través del hepatocito para llegar al canaliculo biliar, aún no es descrito, pero están involucrados factores de transcripción como los LXR α , LXR β , la lipoproteína HDL, su receptor depurador SRB-1, las proteínas NPC1L1, NPC1, NPC2 y se estima que también se involucren los transportadores de fosfolípidos, sales biliares y sus reguladores genéticos.¹⁰

NPC1L1

La proteína NPC1L1 se expresa en el yeyuno proximal de diferentes especies, solo el humano y los monos la expresan en el hígado.³³ La función de esta proteína en el hígado aún no es descrita en su totalidad; sin embargo, a nivel intestinal interviene en regular la concentración y transporte de colesterol.³⁴ La proteína NPC1L1 intestinal se localiza en las células que forman el borde en cepillo de los enterocitos; su región de mayor expresión es el yeyuno proximal, sitio de absorción del colesterol.³⁵ En los humanos, NPC1L1 contiene 1332 aminoácidos y 13 dominios transmembrana, 5 de los cuales son sitios de detección para esteroides.³⁶ El transporte a través de esta proteína es muy selectivo a diferencia

de otros esteroides y se realiza por medio de endocitosis vesicular mediado por la proteína clatrina;³⁷ dentro de su estructura contiene un dominio N-terminal conservado y otro dominio glicosilado rico en cisteína, homólogo a un dominio de la proteína NPC1, que sirve para la detección de esteroides.³⁸ En ratones transgénicos deficientes de la expresión ACAT2 y ABCG5/8, de manera individual y conjunta ACAT2(-/-), G5G8(-/-) y ACAT2(-/-)/G5G8(-/-) se investigó el efecto sobre la absorción intestinal de colesterol, después de ser alimentados con dietas ricas en este lípido (2 %) y en aceite de palma. Los datos revelaron que hubo una disminución en la esterificación intestinal de colesterol y una reducción en la eficiencia de su transporte, debido a la falta de expresión de ABCG5/8; asimismo, la ausencia de estas proteínas limita la absorción de los fitosteroides. La falta de expresión de ACAT2 limita la absorción intestinal, porque evita que el colesterol libre entre a los quilomicrones.³⁰ La absorción de esteroides a nivel intestinal, implica a las proteínas ABCG5/8 y ACAT2, pero existe un factor clave relacionado a este proceso, la proteína NPC1L1.

La proteína NPC1L1 hepática también se expresa en la membrana canalicular del hepatocito. Dentro de su participación en la homeostasis, regula la expresión de la proteína NPC2 e involucra la participación de muchos factores de transcripción.³⁹ La proteína NPC1L1 hepática tiene microdominios específicos en donde se puede llevar a cabo la interacción lípido-proteína, en este tipo de transporte intervienen las proteínas flotilinas 1 y 2 y por un mecanismo conocido como balsas de lípidos.⁴⁰ Actualmente existe un fármaco llamado ezetimiba, que inhibe la absorción intestinal de colesterol, su blanco terapéutico es la proteína NPC1L1 que se encuentra en el intestino,⁴¹ aún no se ha determinado qué efecto puede tener el fármaco en la proteína hepática, pues las condiciones del medio celular y la regulación genética son específicas de cada sitio de expresión.

Transportadores de Solutos (SLC)

Estos transportadores reciben la carga de los lípidos biliares que provienen de la circulación enterohepática; el transporte de lípidos es altamente específico porque se efectúa contra gradientes electroquímicos, que requieren la intervención de cationes sodio y también de OH⁻/HCO₃⁻ que se encargan de llevar a cabo el intercambio aniónico.⁷

NTCP (SLC10A1)

Este transportador se expresa en la membrana basolateral (sinusoidal) del hepatocito y es el más importante asociado al transporte de sales y ácidos biliares, que provienen de la circulación enterohepática.⁴² La proteína está conformada por 349 aminoácidos, tiene un peso aproximado de 56 kDa y funciona como un polipéptido cotransportador de 2 o más iones sodio por cada molécula de soluto. Los sustratos principales del NTCP son las sales biliares conjugadas con glicina y taurina, contiene extremos C-terminales intracelulares, N-terminales extracelulares y 7 dominios transmembrana. Otras sustancias que transporta el NTCP son compuestos sulfatados, hormonas tiroideas, toxinas y algunos fármacos.⁴³ Asociado al transporte de sales y ácidos biliares, NTCP cuenta con residuos de cisteína que funcionan como sitios de unión a estos lípidos, particularmente los residuos 96, 98 y 250; asimismo, tiene regiones denominadas "loops" o bucles

extracelulares, de los cuales en el 1 y 3 se encuentran cargas negativas de aspartato y glutamato, importantes para controlar el transporte dependiente de sodio, el cual es pasivo (no requiere ATP) y depende del potencial electroquímico de las sales y ácidos en su estado ionizado.⁴³ En la actualidad, la investigación sobre NTCP no es comparada a los datos obtenidos de la investigación de otros transportadores de lípidos biliares.

ASBT (SLC10A2)

Este transportador es el homólogo intestinal del NTCP hepático, por lo tanto sus funciones están orientadas al transporte de sales y ácidos biliares que llegan al enterocito y que dependen de sodio⁴⁴; en algunas referencias, este transportador también es considerado como ISBT, que es el transportador ileal de sales biliares dependientes de sodio, pero se ha investigado que el sitio de expresión es diferente. En el túbulo proximal de las células renales, también se expresa el ASBT y es una de las proteínas más importantes que permite la circulación enterohepática de ácidos y sales biliares, a través de la reabsorción intestinal⁴⁵. La proteína se conforma por 348 aminoácidos, tiene un peso de 39 kDa, una región N-terminal extracelular, otra C-terminal orientada al citoplasma y un número impar (7 o 9) de hélices transmembrana.⁴⁶ El transporte que efectúa es electrogénico y lo hace en razón de 2:1 ion Na⁺/sal o ácido biliar. ASBT está asociado con otra molécula llamada proteína ileal de unión a lípidos, ILBP (Ileal Lipid-Binding Protein), que es el principal sitio de unión a sales biliares en los enterocitos del íleon⁴⁵. El mecanismo del transporte y la composición química del transportador ASBT son similares al del NTCP.

Otros transportadores

NPC1

Esta proteína se expresa en el hepatocito, participa de manera importante en la distribución del colesterol intracelular que se obtiene de las lipoproteínas por endocitosis, jugando un papel importante en el control de colesterol biliar, cuyo desajuste genera cálculos de colesterol.⁴⁷ Esta proteína está asociada al funcionamiento de las proteínas NPC1L1 y NPC2.

NPC2

Es la proteína de unión que regula el transporte de colesterol en los hepatocitos, fuertemente asociada a la proteína NPC1L1, quien se encarga de regular negativamente su expresión e influir en la secreción de colesterol biliar.²⁸

ABCG2

Esta proteína de 72 kDa y 655 aminoácidos, se expresa en la membrana basolateral del hepatocito, también recibe el nombre de BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) y transporta una gran variedad de productos sulfatados de esteroides y xenobióticos⁴⁸. Se ha identificado que esta proteína transporta ácidos biliares que provienen de la circulación enterohepática.

MRPs

Pertenecen a la familia de proteínas de resistencia a fármacos y las más destacadas son las del tipo 1, 2, 3 y 6. Para efectuar el transporte de lípidos biliares, emplean el ATP como fuente de energía y son de la familia ABC. La proteína MRP3 (ABCC3)

y MRP4 (ABCC4) se expresan en la membrana basolateral y contribuyen al transporte de ácidos biliares.⁷ La proteína MRP2 (ABCC2) se expresa en la membrana canalicular del hepatocito y puede transportar ácidos biliares, sales biliares y conjugados de bilirrubina.⁴⁹

OATPs

Esta familia es de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (Organic Anions Transporter Polypeptide) y pertenecen a aquellas moléculas que no dependen de sodio para llevar a cabo sus funciones, se expresan en su mayoría en las membranas del enterocito y los más destacados son: OATP-C, OATP-A y OATP-8. Dentro del transporte de lípidos, sólo las sales biliares son competencia de estas proteínas,⁵⁰ pero el sistema no es de gran rendimiento y las investigaciones no les dan prioridad.

OST α y OST β

Estas proteínas son un importante sistema de transporte de ácidos biliares a nivel intestinal; aunque su expresión sea baja, transportan de manera pasiva a los ácidos biliares, una vez que atravesaron las células que forman el ribete en cepillo de los enterocitos (membrana basolateral).⁷

Regulación genética

La proteína BSEP es ampliamente regulada para mantener bajos los niveles de ácidos biliares intracelulares, sobre todo cuando se presentan condiciones fisiopatológicas que pueden ocasionar daños a los lípidos que integran a las membranas celulares.¹⁸ FXR pertenece a la familia de receptores nucleares NR1H4 y juega un papel trascendental en la regulación de la homeostasis de ácidos biliares y fosfolípidos (MDR3), modulando genes claves que intervienen en su síntesis, metabolismo y transporte.⁵¹ Cuando las concentraciones de ácidos biliares son elevadas, FXR puede inducir a la detoxificación de los mismos, acelerar el transporte basolateral, así como incrementar la salida canalicular.⁵² El sistema de regulación de este receptor nuclear es muy específico

gracias a su expresión en hígado e intestino;⁵³ ácidos biliares, como el quenodesoxicólico y cólico, son ligandos naturales de FXR. Una de sus efectos principales que produce su activación, es la supresión de la enzima limitante en la ruta de biosíntesis de los ácidos biliares, la colesterol-7 α -hidroxilasa (CYP7A1). FXR induce la expresión de la proteína SHP (Small Heterodimer Partner) y este efecto inhibe la transcripción del gen CYP7A1, importante efecto para el tratamiento de la colestasis.⁵⁴ Otro de los receptores nucleares es el de pregnano, PXR (Pregnane X Receptor) o NR112, quien tiene al ácido litocólico como ligando natural y de manera selectiva, evita la alta toxicidad de este ácido biliar, controlando las dos vías de detoxificación hepática: la hidroxilación de los miembros de la subfamilia del citocromo P450 y la conjugación con glutatión S-transferasas, UDP-glucuroniltransferasas y sulfottransferasas.⁵² Estos efectos vuelven a los ácidos biliares más hidrofílicos, facilitando su transporte. Otra de las consecuencias de activar FXR es el incremento en la expresión de MDR3 y MDR2, proteínas que transportan los fosfolípidos en la membrana canalicular, favoreciendo su excreción biliar.⁵² Los receptores LXR inducen la expresión de ABCG5/8, principales moléculas que transportan el colesterol biliar.⁵⁵ Los LXR son receptores nucleares que pueden activarse por oxisteroles para regular la homeostasis del colesterol,⁵⁶ cuando este lípido se encuentra en altas concentraciones, los LXR favorecen su eliminación, sobreexpresando las proteínas ABCG5/8 y la colesterol 7 α -hidroxilasa, que participa activamente en la conversión de colesterol en ácidos biliares.⁵⁷ La actividad de los LXR puede depender de la actividad de FXR. Este último factor de transcripción, regula a la proteína SHP (quien también es receptor nuclear), controlando la secreción de sales biliares y fosfolípidos, que son la principal fuerza impulsora de la secreción de colesterol.

Implicaciones fisiopatológicas

El **Cuadro 1** resume los transportadores de lípidos biliares más importantes en el humano, su nomenclatura genética correcta, sitio de expresión y función.

Cuadro 1 Principales transportadores de lípidos biliares

Proteína	Nombre	Aminoácidos	Ubicación	Transporte
BSEP, SPGP (ABCB11)	Bomba Exportadora de Sales Biliares	1321	Membrana canalicular del hepatocito	Ácidos biliares, sales biliares
MDR3 (ABCB4)	Transportador de Múltiple Resistencia a Fármacos miembro 3	179		Fosfolípidos (más del 90% fosfatidilcolina)
ABCG5/G8	Casetes de Unión a ATP miembros 5 y 8	651/673	Membrana canalicular del hepatocito, yeyuno proximal	Colesterol
NTCP (SLC10A1)	Polipéptido Contrtransportador Taurocolato Sódico	349	Membrana basolateral del hepatocito	Sales y ácidos biliares
ASBT (SLC10A2)	Transportador Apical de Sales Biliares dependientes de sodio	348	Colangiocitos, íleon proximal	Sales y ácidos biliares
OATP-C, (SLC21A6)	Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos	691	Membrana basolateral del hepatocito	Taurocolatos, bilirrubina,

Cont. Cuadro 1 Principales transportadores de lípidos biliares

Proteína	Nombre	Aminoácidos	Ubicación	Transporte
BSEP, SPGP (ABCB11)	Bomba Exportadora de Sales Biliares	1321	Membrana canalicular del hepatocito	Ácidos biliares, sales biliares
OATP-A (SLC21A3)		670		Sales biliares
OATP-8 (SLC21A8)		702		Colecistocinina
ABCG2	Casetes de Unión a ATP miembro 2	655		Sales biliares
NPC1L1	Proteína de Niemann Pick tipo C1 tipo 1	1332	Membrana canalicular del hepatocito	Colesterol
MRP2 (ABCC2)	Proteína de Múltiple Resistencia a Fármacos miembro 2	1545		Sales y ácidos biliares

BSEP

Las mutaciones que conllevan a la pérdida de este transportador generan repercusiones clínicas importantes, por ejemplo, el desarrollo de colestasis intrahepática familiar tipo 2, que puede evolucionar a la cirrosis y a la muerte temprana, sino se efectúa a tiempo un trasplante hepático.¹⁸ En ratones C57BL/6J knock-out capaces de expresar la proteína BSEP humana, la deficiencia del transportador ha indicado cambios importantes antes de la aparición de colestasis, por ejemplo, alteraciones metabólicas de los lípidos hepáticos, disminución en la expresión de genes claves para la oxidación de ácidos grasos, incremento en los niveles de ácidos biliares serológicos, reducción del tejido adiposo blanco y el deterioro en la cadena larga de los ácidos grasos.²¹ Estos descubrimientos son muy importantes, pues aunque precedan a la colestasis, pueden tomarse como pauta para prevenir el desarrollo de esta enfermedad.

Un estudio clínico realizado en Alemania, incluyó a 649 personas infectadas con el virus de la Hepatitis C y 413 personas sanas, en donde se determinó la presencia de un alelo de ABCB11, denominado genotipo c.1331 T > C, cuya presencia homocigótica es un factor de susceptibilidad genética para la hepatitis, pero no para la fibrosis hepática.¹⁶ Este experimento proporciona datos muy importantes, porque cuando se presentan defectos en heterocigosis, por ejemplo el alelo C, provienen de ambos progenitores y si existe una predisposición a la infección por el virus de la hepatitis C, probablemente esta enfermedad pueda causar fibrosis, pero el grado de lesión hepática no dependerá de la mutación en el alelo y el gen ABCB11, sino de la infección viral en sí.

MDR3

Las alteraciones genéticas de este transportador, están relacionadas al desarrollo de colestasis intrahepática del embarazo. Un estudio realizado en el ADN de 33 mujeres italianas no asociadas a colestasis obstétrica, reveló la presencia de mutaciones en el gen ABCB4 (p.1587DfsX603 y p.1738LfsX744) de las cuales el último fenotipo estuvo asociado a la aparición de la enfermedad colestásica.⁵⁸ Las mutaciones de MDR3 también están asociadas a otro tipo de colestasis llamada intrahepática familiar progresiva, así como a diferentes tipos de colelitiasis. En los cálculos bilia-

res de colesterol, existe un desajuste fisicoquímico en la secreción de los lípidos biliares, produciéndose una hipersecreción de colesterol, el cual se transporta en su mayoría dentro de liposomas, formados por fosfolípidos y escasas sales biliares; dentro de los complejos de transporte formados por fosfolípidos, el colesterol cristaliza y puede formar los cálculos.⁵⁹ En diferentes estudios han detectado mutaciones en ABCB4, como consecuencia de litiasis biliar, llegando a considerar que la regulación positiva de dicho gen, podría prevenir la formación de cálculos.⁶⁰ Dos nuevos casos se han informado sobre mutaciones en MDR3 asociadas a la presencia de colangiocarcinoma, que se trata de un tumor maligno en las vías biliares, con un pronóstico muy desalentador e ineficiente en el aspecto quirúrgico⁶¹; en un hombre de 53 años de edad con colangiocarcinoma y en su hija de 23 años, operada por litiasis sintomática a los 14 años, se identificaron anomalías en los transportadores MDR3. El alelo c.1469T>C del exón 13, fue detectado en análisis de tejidos hepáticos del hombre y en los leucocitos de la hija.²² Otros pacientes con problemas de colangiocarcinoma y litiasis intrahepática, con muchos efectos adversos tras estas enfermedades, también tuvieron alteraciones genéticas en el MDR3, particularmente variaciones heterocigóticas en el alelo del exón 24 (c.2932T>C).²² Aún no se ha descrito con precisión que las mutaciones en el principal transportador de fosfolípidos, sean factores genéticos que predispongan al desarrollo de colangiocarcinoma. La enfermedad de Wilson, que involucra la alteración de otros transportadores de lípidos biliares, puede ser confundida con la enfermedad del transportador ABCB4 o denominada colestasis intrahepática familiar tipo 3. Una paciente de 2 años de edad, a la cual se le detectaron niveles elevados de cobre en una biopsia hepática (248 mg/g en peso seco), así como cobre serológico de 1013 g/L, se le diagnosticó erróneamente la enfermedad de Wilson; sin embargo, en situaciones de colestasis, existe una elevada carga de cobre, el cual se está secretando en la bilis, en la misma existen ácidos biliares libres, que no están dentro de micelas mixtas y que continuamente dañan el tejido de los colangiocitos.⁶² Con estos datos, se demuestra que en un tipo de colestasis están involucradas alteraciones en el transportador ABCB4, independientes a las alteraciones de BSEP, que siempre están presentes en condiciones patológicas por el transporte de ácidos biliares.

Expertos opinan que la regulación positiva en la expresión de MDR3, puede mejorar las condiciones de patologías hepáticas en pacientes con deficiencia parcial del transportador, además de disminuir el riesgo de cálculos biliares y lograr condiciones óptimas en el transporte del colesterol.²⁴

ABCG5/8

Las mutaciones en estos transportadores generan una de las enfermedades más estudiadas, la sitosterolemia, trastorno autosómico recesivo caracterizado por un incremento en los niveles de esteroides vegetales en sangre y tejidos; este desajuste se produce porque los ABCG5/8 permiten altas tasas de absorción intestinal de esteroides, pero impiden su secreción biliar, produciéndose una retención hepática.⁶³ Estas proteínas, junto con las ABCB4, ABCB11 están implicadas en la formación de cálculos biliares de colesterol.⁶⁴ Muchos estudios han comprobado de manera eficaz que las alteraciones genéticas de ABCG5/8 predisponen al desarrollo de cálculos biliares de colesterol en humanos, sin embargo estas variaciones, así como el mecanismo molecular, aún no se describen.⁶⁵ La proteína ABCG8 hepática está involucrada en el desarrollo de hipercolesterolemia, así como la proteína NPC1L1. En hámsteres tratados con una dieta rica en colesterol, se demostró el aumento en la expresión de ABCG5/8 intestinales, debido a la carga del lípido en la dieta, así como el aumento en la expresión de las mismas proteínas hepáticas; después del tratamiento con selenio disminuye la hipercolesterolemia y la expresión de ABCG8 hepático y otras proteínas importantes en el metabolismo y transporte del lípido, tales como NPC1L1 y el receptor de LDL.⁶⁶ También el transportador ABCG8 hepático es el más asociado a la enfermedad por cálculos biliares de colesterol, se ha reportado el incremento en su expresión en pacientes chilenos, alemanes, chinos, rumanos y suecos.⁶⁷ El heterodímero ABCG5/8 también está asociado a problemas con la homeostasis del colesterol intestinal. Sus polimorfismos comunes se relacionan con el incremento en la concentración de lípidos plasmáticos (principalmente colesterol total y triglicéridos) y a la disminución de HDL en pacientes con cálculos biliares.³

ASBT y NTCP

Una deficiencia en la expresión de ASBT/ISBT a nivel intestinal, ocasiona la disminución de ácidos biliares, principalmente en el colon, esto produce que circulen bajas cantidades hacia el hepatocito, reduciendo la cantidad de sales biliares para secretar a vesícula biliar e incrementando el riesgo a desarrollar cálculos biliares. En un estudio realizado en Alemania, se analizó una variante del gen SLC10A2 (ASBT) en 244 pacientes portadores de cálculos biliares y 255 controles; se encontró un polimorfismo de un solo nucleótido denominado SLC10A2 rs9514089, el cual fue más frecuente en los pacientes con obesidad, litiasis biliar y colesterol sérico elevado; por lo tanto, este transportador parece ser absoluto en su participación para limitar la cantidad de sales biliares que llegan al hígado y el responsable de mantener una concentración adecuada de ácidos biliares en el hepatocito, cuyo desajuste altera la concentración de colesterol. El transportador NTCP ve su expresión alterada en condiciones patológicas del hígado, como colestasis y cirrosis. En ratas Sprague-Dawley sometidas a 90% de hepatectomía, se tomaron muestras de hígado en diferentes tiempos (a los 0, 1, 3 y 7 días) para realizar estudios inmunohistoquímicos y de PCR de diferentes transportadores, entre los cuales se destacó el Ntcp de rata. El transportador

disminuyó significativamente su expresión durante todo el período y en los últimos días prácticamente no se detectó su presencia en la membrana basolateral.⁶⁹ Los autores concluyeron que el transportador Ntcp en rata, parece ser el responsable de elevar los niveles de ácidos biliares en el organismo después de la hepatectomía masiva.

Los transportadores de lípidos biliares son numerosos, pero las investigaciones están enfocadas al estudio de los tres principales: ABCB11 (BSEP), ABCB4 (MDR3) y ABCG5/8.

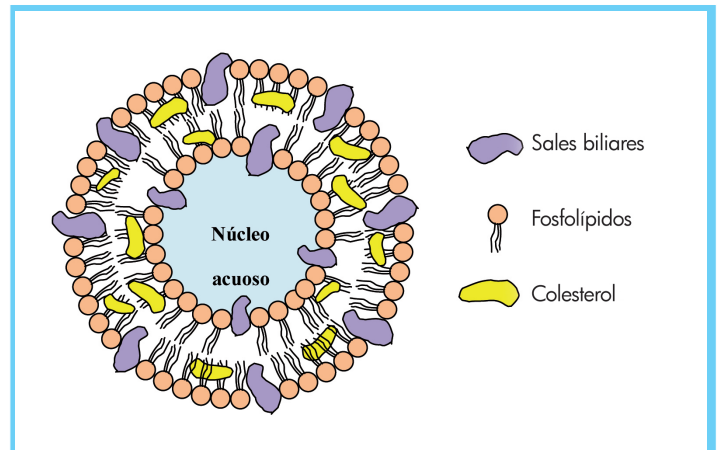


Figura 1 Estructura de una micela biliar

Las micelas mixtas que se forman en la bilis, se integran por sales biliares y fosfolípidos en concentraciones equitativas, realizando interacciones hidrofóbicas; estos complejos de transporte pueden emulsificar grasas y moléculas como la Vitamina E.

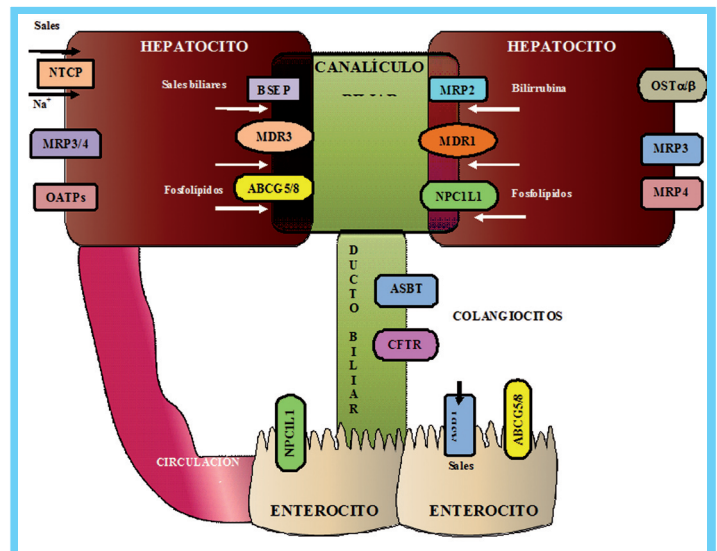


Figura 2 Principales transportadores de lípidos biliares

Las diferentes proteínas especializadas en transportar lípidos biliares se pueden expresar en las membranas basolateral y canalicular del hepatocito y enterocito, así como en los colangiocitos y en las células intersticiales peritubulares del riñón. Los transportadores más importantes para los tres lípidos biliares son: ABCB11 o BSEP para sales biliares, ABCB4 o MDR3 para fosfolípidos y los heterodímeros ABCG5 y ABCG8 para el colesterol.

Conclusión

El estudio de las proteínas que transportan lípidos biliares es de gran trascendencia en la búsqueda de dianas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema gastrointestinal; su análisis debe atender la regulación del medio celular donde se encuentran y ante ello, los receptores nucleares también surgen como importantes moléculas de investigación. Actualmente existen muchas enfermedades en donde se ven afectadas las funciones de los transportadores de lípidos biliares, estimándose que su prevalencia aumente.

Referencias Bibliográficas

- Chan J, Vandeberg JL. Hepatobiliary transport in health and disease. *Clin Lipidol* 2012;7(2):189-202.
- Nawroth T, Buch P, Buch K, Langguth P, Schweins R. Liposome formation from bile salt-lipid micelles in the digestion and drug delivery model FaSSiF(mod) estimated by combined time-resolved neutron and dynamic light scattering. *Mol Pharm* 2011;8(6):2162-2172.
- Stokes CS, Lammert F. Transporters in cholelithiasis. *Biol Chem* 2011;393(1-2):3-10.
- Halilbasic E, Claudel T, Trauner M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *J Hepatol* 2012. PMID:22885388.
- Nicolau M, Andress EJ, Zolnerciks JK, Dixon PH, Williamson C, Linton KJ. Canalicular ABC transporters and liver disease. *J Pathol* 2012;226(2):300-315.
- Gadaleta RM, van Mil SW, Oldenburg B, Sierseman PD, Klomp LW, van Erpecum KJ. Bile acids and their nuclear receptor FXR: relevance for hepatobiliary and gastrointestinal disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801(7):683-692.
- Dawson PA, Lan T, Rao A. Bile acid transporters. *J Lipid Res* 2009;50(12):2340-2357.
- María J, Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol* 2009;15(14):1677-1689.
- Mukhopadhyay S, Uday M. Chemistry and biology of bile acids. *Curr Sci* 2004;87(12):1666-1683.
- Cole LK, Vance JE, Vance DE. Phosphatidylcholine biosynthesis and lipoprotein metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2011;1821(5):754-761.
- Dijkers A, Tietge UJ. Biliary cholesterol secretion: more than a simple ABC. *World J Gastroenterol* 2010;16(47):5936-5945.
- Köck K, Brouwer KL. A perspective on efflux transport proteins in the liver. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(5):599-612.
- Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003;83(2):633-671.
- Pramfalk C, Jiang ZY, Parini P. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1. *Curr Opin Lipidol* 2011;22(3):225-230.
- Kubit R, Dröge C, Stindt J, Weissenberger K, Häussinger D. The bile salt export pump (BSEP) in health and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012. PMID:22795478.
- Müllenbach R, Weber SN, Krawczyk M, Zimmer V, Sarrazin C, Lammert F, et al. A frequent variant in the human bile salt export pump gene ABCB11 is associated with hepatitis C virus infection, but not liver stiffness in a German population. *BMC Gastroenterol* 2012;12(1):63.
- Henkel AS, Kavesh MH, Kriss MS, Dewey AM, Rinella ME, Green RM. Hepatic overexpression of ABCB11 promotes hypercholesterolemia and obesity in mice. *Gastroenterology* 2011;141(4):1404-1411.
- Stieger B. Role of the bile salt export pump, BSEP, in acquired forms of cholestasis. *Drug Metab Rev* 2010;42(3):437-445.
- Stieger B, Beuers U. The canalicular bile salt export pump BSEP (ABCB11) as a potential therapeutic target. *Curr Drug Targets* 2011;12(5):661-670.
- Lam P, Soroka CJ, Boyer JL. The bile salt export pump: clinical and experimental aspects of genetic and acquired cholestatic liver disease. *Semin Liver Dis* 2010;30(2):125-133.
- Zhang Y, Li F, Patterson AD, Wang Y, Krausz KW, Neale G, et al. Abcb11 deficiency induces cholestasis coupled to impaired β -fatty acid oxidation in mice. *J Biol Chem* 2012;287(29):24784-24794.
- Tougeron D, Fotsing G, Barbu V, Beauchant M. ABCB4/MDR3 gene mutations and cholangiocarcinomas. *J Hepatol* 2012;57(2):467-468.
- Groen A, Romero MR, Kunne C, Hoosdally SJ, Dixon PH, Wooding C, et al. Complementary functions of the flippase ATP8B1 and the floppase ABCB4 in maintaining canalicular membrane integrity. *Gastroenterology* 2011;141(5):1927-1937.
- Oude Elferink RP, Beuers U. Targeting the ABCB4 gene to control cholesterol homeostasis. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15(10):1173-1182.
- Groen A, Kunne C, Jongsma G, van den Oever K, Mok KS, Petruzzelli M, et al. Abcg5/8 independent biliary cholesterol excretion in Atp8b1-deficient mice. *Gastroenterology* 2008;134(7):2091-2100.
- Paulusma CC, Folmer DE, Ho-Mok KS, de Waart DR, Hilarius PM, Verhoeven AJ, et al. ATP8B1 requires an accessory protein for endoplasmic reticulum exit and plasma membrane lipid flippase activity. *Hepatology* 2008;47(1):268-278.
- Hirata T, Okabe M, Kobayashi A, Ueda K, Matsuo M. Molecular mechanisms of subcellular localization of ABCG5 and ABCG8. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009;73(3):619-626.
- Yamanashi Y, Takada T, Yoshikado T, Shoda J, Suzuki H. NPC2 regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. *Gastroenterology* 2011;140(5):1664-1674.
- Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev* 2012;92(3):1061-1085.
- Nguyen TM, Sawyer JK, Kelley KL, Davis MA, Kent CR, Rudel LL. ACAT2 and ABCG5/G8 are both required for efficient cholesterol absorption in mice: evidence from thoracic lymph duct cannulation. *J Lipid Res* 2012;53(8):1598-1609.
- Grenier E, Garofalo C, Delvin E, Levy E. Modulatory role of PYY in transport and metabolism of cholesterol in intestinal epithelial cells. *PLoS One* 2012;7(7):e40992.
- Bettors JL, Yu L. NPC1L1 and cholesterol transport. *FEBS Lett* 2010;584(13):2740-2747.
- Deffieux MS, Pfeffer SR. Niemann-Pick type C1 function requires lumenal domain residues that mediate cholesterol-dependent NPC2 binding. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108(47):18932-18936.
- Pramfalk C, Jiang ZY, Parini P. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1. *Curr Opin Lipidol* 2011;22(3):225-230.
- Davis HR Jr, Altmann SW. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) an intestinal sterol transporter. *Biochim Biophys Acta* 2009;

- 1791(7): 679-683.
36. Wang LJ, Song BL. Niemann-Pick C1-Like 1 and cholesterol uptake. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821(7):964-972.
37. Wang LJ, Wang J, Li N. Molecular characterization of the NPC1L1 variants identified from cholesterol low absorbers. *J Biol Chem* 2011;286(9):7397-7408.
38. Tang W, Jia L, Ma Y, Xie P, Haywood J, Dawson PA, et al. Ezetimibe restores biliary cholesterol excretion in mice expressing Niemann-Pick C1-Like 1 only in liver. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1811(9):549-555.
39. Yamanashi Y, Takada T, Shoda JI, Suzuki Y. A novel function of NPC1L1 as a negative regulator of NPC2 protein. *Hepatology* 2011;55(3):953-964.
40. Ge L, Qi W, Wang LJ, Miao HH, Qu YX, Li BL, et al. Flotillins play an essential role in Niemann-Pick C1-like 1-mediated cholesterol uptake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(2):551-556.
41. De Barrio O, Neuschwander-Tetri BA, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Ezetimibe: its novel effects on the prevention and the treatment of cholesterol gallstones and nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipids* 2012. PMID: 22132342.
42. Alrefai WA, Gill RK. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res* 2007; 24(10):1803-1823.
43. Stieger B. The role of the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) and of the bile salt export pump (BSEP) in physiology and pathophysiology of bile formation. *Handb Exp Pharmacol* 2011;(201):205-259.
44. Lionarons DA, Boyer JL, Cai SY. Evolution of substrate specificity for the bile salt transporter ASBT (SLC10A2). *J Lipid Res* 2012;53(8):1535-1542.
45. Hu NJ, Iwata S, Cameron AD, Drew D. Crystal structure of a bacterial homologue of the bile acid sodium symporter ASBT. *Nature* 2011;478(7369):408-411.
46. Geyer J, Wilke T, Petzinger E. The solute carrier family SLC10: more than a family of bile acid transporters regarding function and phylogenetic relationships. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006;372(6):413-431.
47. Lange Y, Ye J, Steck TL. Activation mobilizes the cholesterol in the late endosomes-lysosomes of Niemann Pick type C cells. *PLoS One* 2012;7(1):e30051.
48. Blazquez AG, Briz O, Romero MR, Rosales R, Monte MJ, Vaquero J, et al. Characterization of the role of ABCG2 as a bile acid transporter in liver and placenta. *Mol Pharmacol* 2012; 81(2):273-283.
49. Jemnitz K, Heredi-Szabo K, Janossy J, Iloja E, Vereczky L, Krajcsi P. ABCC2/Abcc2: a multispecific transporter with dominant excretory functions. *Drug Metab Rev* 2010;42(3):402-436.
50. Fahrmayr C, Fromm MF, König J. Hepatic OATP and OCT uptake transporters: their role for drug-drug interactions and pharmacogenetic aspects. *Drug Metab Rev* 2010;42(3):380-401.
51. Cui JY, Aleksunes LM, Tanaka Y, Fu ZD, Guo Y, Guo GL, et al. Bile acids via FXR initiate the expression of major transporters involved in the enterohepatic circulation of bile acids in newborn mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302(9):G979-996.
52. Jonker JW, Liddle C, Downes M. FXR and PXR: potential therapeutic targets in cholestasis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 130(3-5):147-158.
53. Modica S, Gadaleta RM, Moschetta A. Deciphering the nuclear bile acid receptor FXR paradigm. *Nucl Recept Signal* 2010; 8: e005.
54. Modica S, Petruzzelli M, Bellafante E, Murzilli S, Salvatore L, Celli N, et al. Selective activation of nuclear bile acid receptor FXR in the intestine protects mice against cholestasis. *Gastroenterology* 2012;142(2):355-365
55. Van Straten EM, Huijkman NC, Baller JF, Kuipers F, Plösch T. Pharmacological activation of LXR in utero directly influences ABC transporter expression and function in mice but does not affect adult cholesterol metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295(6):E1341-1348.
56. Matsubara T, Li F, Gonzalez FJ. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol* 2012. PMID: 22609541.
57. Li T, Matozel M, Boehme S, Kong B, Nilsson LM, Guo G, et al. Overexpression of cholesterol 7 α -hydroxylase promotes hepatic bile acid synthesis and secretion and maintains cholesterol homeostasis. *Hepatology* 2011;53(3):996-1006.
58. Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E, Baldelli E, Facchinetti F, Neri I, et al. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis* 2012; (In press).
59. Castro-Torres IG. Cholesterol gallstones formation: new scientific advances. *Rev GEN (Gastroenterología Nacional)* 2012; 66(1):57-62.
60. Acalovschi M, Tirziu S, Chiorean E, Krawczyk M, Grünhage F, Lammert F. Common variants of ABCB4 and ABCB11 and plasma lipid levels: a study in sib pairs with gallstones, and controls. *Lipids* 2009;44(6):521-526.
61. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;54(1):173-184.
62. Shneider BL. ABCB4 Disease presenting with cirrhosis and copper overload-potential confusion with Wilson Disease. *J Clin Exp Hepatol* 2011;1:115-117.
63. Méndez-González J, Julve J, Rotllan N, Llaverias G, Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC. ATP-binding cassette G5/G8 deficiency causes hypertriglyceridemia by affecting multiple metabolic pathways. *Biochim Biophys Acta* 2011;1811(12):1186-1193.
64. Castro-Torres IG, Naranjo-Rodríguez EB, Domínguez-Ortiz MA, Gallegos-Estudillo MA, Saavedra-Vélez MV. Antilithiasic and hypolipidaemic effects of *Raphanus sativus* L. var *niger* in mice fed with a lithogenic diet. *J Biomed Biotechnol* 2012. PMID: 23093836.
65. Von Kampen O, Buch S, Nothnagel M, Azocar L, Molina H, Brosch M, et al. Genetic and functional identification of the likely causative variant for cholesterol gallstone disease at the ABCG5/8 lithogenic locus. *Hepatology* 2012. PMID: 22898925.
66. Poirier J, Cockell KA, Scoggan KA, Ratnayake WM, Rocheleau H, Gruber H, et al. High-dose supplemental selenite to male Syrian hamsters fed hypercholesterolaemic diets alters Ldlr, Abcg8 and Npc1l1 mRNA expression and lowers plasma cholesterol concentrations. *Br J Nutr* 2012;108(2):257-266.
67. Krawczyk M, Wang DQ, Portincasa P, Lammert F. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation. *Semin Liver Dis* 2011;31(2):157-172.
68. Renner O, Harsch S, Schaeffeler E, Winter S, Schwab M, Krawczyk M, et al. A variant of the SLC10A2 gene encoding the apical sodium-dependent bile acid transporter is a risk factor for gallstone disease. *PLoS One* 2009;4:e7321.
69. Miura T, Kimura N, Yamada T, Shimizu T, Nanashima N, Yamana D, et al. Sustained repression and translocation of Ntcp and expression of Mrp4 for cholestasis after rat 90 % partial hepatectomy. *J Hepatol* 2011;55(2):407-414.

Cartas al editor

Tratamiento endoscópico del carcinoma escamoso precoz del esófago por disección endoscópica de la submucosa.

Vitor Arantes. Elias Alfonso Forero Piñero. Takashi Toyonaga, Hironori Yamamoto. Revista GEN 2012;66(4):278-285.

Estimada editora, tras la lectura de este artículo de revisión, me siento complacida que fue realizada por especialistas extranjeros que tienen la iniciativa y deseo de publicar en revistas venezolanas compartiendo sus experiencias, aumentando así nuestros conocimientos ya que actualmente la incorporación de este procedimiento de resección endoluminal en esófago es de utilidad para brindar tratamiento curativo en fase temprana.

Según las guías de la European Society for Medical Oncology (guías ESMO) del 2008, el tratamiento de elección para los pacientes con estadios precoces es el quirúrgico, sin embargo, la cirugía tiene una significativa morbilidad y practicada innecesariamente tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. En este artículo señalan que la disección endoscópica de submucosa es la técnica indicada actualmente para el manejo de neoplasia esofágicas en estadios iniciales que son susceptibles a la misma, con reportes en la literatura de mínimas complicaciones, sin embargo pienso que sería interesante establecer estudios comparativos a largo plazo con la cirugía; de igual forma ya que somos especialista con enfoque de medicina preventiva crear algoritmos diagnósticos que se implanten en los centros donde los endoscopistas en formación sea partícipes.

Chuyamar Betancourt, Gastroenterólogo participante del Curso de Ampliación de Endoscopia Digestiva y Colangiopancreatografía Retrograda Endoscópica de la Universidad Central de Venezuela, Sede Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela. Correo-e: chuymarbetancourt@hotmail.com

Vellosidades duodenales: endoscopia de alta resolución, magnificación, "Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement" (FICE) y correlación histológica.

Publicado en GEN 2012;66(4):260-263.

"La endoscopia estándar no visualiza las vellosidades en la mucosa duodenal", es así como cita la introducción de este excelente artículo, lo cual debe llamar a la reflexión de algunos gastroenterólogos que ven alteraciones de la mucosa duodenal donde no las hay y pasan por alto otras, diagnosticando incluso infecciones parasitarias sin la certeza de las mismas.

Me parece un tema interesante, el cual aún debe ser más explotado desde el punto de vista académico y práctico, el uso de la magnificación y FICE, empleando los filtros más amables para cada endoscopista es un recurso valiosísimo, pues como quedó demostrado en este estudio existe una correlación entre los hallazgos endoscópicos e histológicos, utilizando la clasificación de Badreldin de las vellosidades duodenales tomando como normales Z1 y Z2 para bulbo y segunda porción coincidiendo en un 100 y 90% respectivamente y considerando Z3 como vellosidad no típica coincidiendo en un 100%.

La única limitante de este estudio es el tamaño de la muestra, la cual no representa un porcentaje estimado de la población caraqueña, sin embargo es pionero y sirve de impulso para estudios posteriores, allí lo valioso del estudio (publicar actualmente sobre cromoscopia virtual es innovar).

Un factor que quizás desanime un poco es el hecho de que los equipos de alta resolución en general no están disponibles en todas las unidades de endoscopia del país, y para realizar un adecuado diagnóstico por este método el gastroenterólogo debe estar familiarizado con el uso del mismo.

Ahora bien, tratando de responder las interrogantes del autor, me atrevería a decir que no es necesaria la biopsia rutinaria de duodeno en una endoscopia electiva, no obstante con respecto al uso de la alta resolución, magnificación y FICE debería ser empleada de rutina por aquellos que lo dispongan, que si bien aumenta el tiempo de la exploración disminuye el subdiagnóstico de lesiones precoces, lo cual a la larga se traduce en beneficios para nuestros pacientes, que son la razón de ser de nuestra práctica clínica.

Dr. Jorge Eliécer Cova Bellot
Internista- Gastroenterólogo
Hospital Universitario de Caracas

Cartas al editor

Uso de Endoloop no comercial en el tratamiento de neoplasias pediculadas de colon.

Mario Marruffo, William Folkmanas, Beatriz Linares, Sonia Mendoza, José Rodríguez Amaya, Andreína Oropeza, Omarelis Valcillo, Maylin Dávila, María Sivira, Francia Escobar
Revista GEN 2012;66(4):274-277.

Estimada editora, tras mi lectura de este artículo me encuentro agradado debido a la publicación de una experiencia nacional que muestra gran utilidad y cuya descripción resulta una alternativa a considerar si no se cuenta con los dispositivos comerciales específicamente diseñados para tal fin. En particular considero que el empleo de un asa de nylon no comercial es de gran ayuda en países en vías desarrollo como el nuestro y en economías limitadas donde estos no son una opción.

A fin de enriquecer lo aportado por estos autores me gustaría hacer saber que la bioseguridad de los materiales ampliados debe ser vigilado de cerca (¿son realmente seguros?, ¿no sería mejor emplear el nylon para sutura estéril que si tiene uso aprobado en humanos?), los pacientes deben ser seleccionados debidamente (en este artículo no se explica la causa de remoción de un lipoma colónico) y es vital la vigilancia (equipo de salud y paciente/familiares) en caso de que el espécimen pueda ser rescatado y cuente con la vitalidad necesaria para ser evaluado por anatomía patológica. Otros centros nacionales como el Hospital Universitario de Caracas cuentan con experiencia no publicada al respecto, espero en el futuro se estandarice la técnica, se empleen materiales seguros y contemos con vastas descripciones sobre este dispositivo artesanal, quizás incluso con un prototipo venezolano comercializable en economías poco favorecidas.

Sin otro particular al que referirme me despido,

Atentamente

Daniel Tepedino Peluso
C.I. 15646405
MPPS 70236

Respuesta

Estimado Dr. Daniel Tepedino Peluso, es de nuestro agrado que haya sido de su interés el contenido del trabajo publicado, de igual manera agradezco los comentarios y aportes que ha manifestado mediante esta carta al editor. En las siguientes líneas daré respuesta a sus interrogantes con la finalidad de complementar la información ya publicada en el trabajo y que servirá para aclarar las inquietudes que pueda generar el uso de un instrumento de fabricación no comercial como herramienta para realizar procedimientos terapéuticos endoscópicos.

En primer lugar, en lo que respecta al tema de la bioseguridad, efectivamente existen materiales biológicamente comprobados

para su uso en seres humanos y aprobados por la FDA y otras agencias internacionales, dentro de los cuales no solo existe la sutura a base de nylon quirúrgico, existen materiales de sutura como el PROLENE, el POLIPROPILENO entre otros, cuyo principio a requerir es que sea monofilamento y con una estructura que le permita tener cierto grado de memoria con la finalidad de mantener la forma del ASA o LOOP al ser desplegado a través del extremo distal del canal de trabajo del endoscopio. El uso de Nylon corriente como material para confeccionar el ASA o LOOP cumple con los criterios estructurales antes mencionados, y para ser utilizado puede ser sometido a métodos de esterilización con agentes químicos con la finalidad de asegurar la ausencia de carga bacteriana en el instrumento a utilizar y adicionalmente posee la característica de producir baja reacción tisular y a los fines de la razón para la cual es utilizado, es eliminado hacia la luz intestinal posterior a la cicatrización de la mucosa y expulsado con las heces. Experiencia similar ha sido utilizada por autores de origen colombiano como herramienta terapéutica con resultados exitosos, sin antes olvidar que el ambiente de trabajo en el cual se está realizando el procedimiento posee de base una carga bacteriana elevada, tal como lo es la microflora colónica, aún cuando se utilice técnicas de profilaxis con antibióticos.

En el presente trabajo se escogió utilizar como material para la elaboración del ASA el Nylon corriente debido a la poca disponibilidad de materiales de sutura y comprobar su seguridad sin mayores riesgos para los pacientes sometidos a este procedimiento, dejando en claro que si se cuenta con el material de sutura este sería de primera elección. Por otra parte, en lo que respecta a la selección de los pacientes, en el caso particular del lipoma submucoso, fue incluido dentro del criterio de ligadura por tratarse de un lipoma obstructivo que ocupaba el 80 – 90% de la luz del colon ocasionando al paciente episodios de obstrucción intestinal parcial alternada con dolor abdominal y constipación y por tratarse de un tumor submucoso pediculado cumplía con los criterios de inclusión. En la evaluación preoperatoria de estos tumores submucosos existen varias herramientas imagenológicas que permiten distinguir la naturaleza del tejido que está constituyendo el tumor, por medio de diferencias de densidad, intensidad o ecogenicidad. Numerosos estudios han sido publicados demostrando la alta sensibilidad y especificidad de correlación imagenológica – histopatológica del ultrasonido endoscópico en la caracterización de tumores submucosos sugestivos de naturaleza lipomatosa, lo cual permite establecer el tratamiento a elegir en estos casos. En el caso del paciente con el lipoma submucoso, este fue evaluado adecuadamente mediante ultrasonografía endoscópica, por lo cual se realizó su ligadura sin resección de una manera segura y como se ha descrito por otros autores. El análisis histopatológico de la pieza recuperada luego de su resección es también una conducta elegible en el tratamiento de estos tumores.

Esperando que lo antes expuesto ayude aclarar sus inquietudes, nos despedimos atte. Los autores.

Autoevaluación: ¿Usted lo sabe?

1. Tomando en cuenta la diversidad de patologías que afectan al hígado, en algunos pacientes es necesario realizar:

- a) Ecosonograma abdominal.
- b) Biopsia hepática.
- c) Perfil inmunológico.
- d) Ninguno de las anteriores.

2. Algunas causas de hiperamonemia en niños son:

- a) Hemorragia gastrointestinal.
- b) Defectos en el ciclo de la urea.
- c) Insuficiencia hepática.
- d) Todas las anteriores.

3. La hiperamonemia puede ser:

- a) Congénita.
- b) Adquirida.
- c) Solo A y B son correctas.
- d) Ninguna de las anteriores.

4. Con respecto al ultrasonido endoscópico:

- a) Permite evaluar en detalle el parénquima del páncreas, los ductos pancreáticos y estructuras adyacentes.
- b) Juega un papel esencial para el estudio de enfermedades pancreáticas.
- c) Es el método de referencia para individualizar procesos inflamatorios o tumorales pancreáticos.
- d) Todas son correctas.

5. Con respecto a la colangioscopia peroral utilizando el sistema de visualización directa SpyGlass:

- a) Es un sistema con 2 operadores que permite no sólo visualización óptica, sino también toma de biopsias guiadas ópticamente.
- b) Es un sistema mono operador que permite no sólo visualización óptica, sino también toma de biopsias guiadas ópticamente.
- c) Es un sistema mono operador que permite sólo la visualización de la vía biliar.
- d) Solo b es correcta.

6. La enfermedad hepática descompensada se define como:

- a) El desarrollo de ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía hepática, ictericia y Carcinoma Hepatocelular (HCC).
- b) La enfermedad hepática descompensada se define como el desarrollo de ascitis, encefalopatía hepática, ictericia.
- c) La enfermedad hepática descompensada se define como el desarrollo de ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía hepática.
- d) Solo A es correcta.

7. La complicación más común en pacientes con hipertensión portal es:

- a) Ascitis y hemorragia digestiva variceal.
- b) Encefalopatía hepática.
- c) Ascitis.
- d) Solo A es correcta.

8. Las prótesis esofágicas son utilizadas como:

- a) Terapia paliativa en pacientes con disfagia maligna avanzada.
- b) Como paliación primaria, o para recidiva en quienes ya hayan recibido alguna forma de tratamiento.
- c) También están indicadas en fístulas esófago-traqueo bronquiales.
- d) Todas son correctas.

9. La perforación esofágica espontánea (PEE) o síndrome de Boerhaave se define como:

- a) La rotura del esófago no relacionada con traumatismos, exploraciones invasivas, patología esofágica previa o cuerpos extraños.
- b) La rotura del esófago relacionada con traumatismos, exploraciones invasivas, patología esofágica previa o cuerpos extraños.
- c) La rotura del esófago no relacionada con traumatismos, solo con exploraciones invasivas.
- d) Solo A es correcta.

10. El manejo definitivo de los GIST es:

- a) Quirúrgico.
- b) Médico.
- c) A y B son correctas.
- d) Solo A es correcta.

Las respuestas aparecen en la página XI respectivamente.

Revisión de artículo

A Propósito de la publicación: human immunodeficiency virus and hepatitis C

Virus Coinfection: The Agenda Is Full While Waiting for New Drugs,¹ se replantea que el HIV es causa importante de enfermedad mundial, estimándose 33,3 millones de infectados. La terapia anti-retroviral combinada ha logrado disminuir la mortalidad asociada a HIV y más del 18 a 20% de las muertes son causadas por hepatopatía, representando la primera causa de muerte en los HIV y relacionados.

Ioannou y cols. encontraron una dramática prevalencia de cirrosis y hepatocarcinoma HCC en más de 24.000 pacientes HIV co-infectados principalmente con HVC, que obliga a prevenir y tratar infectados con cirrosis y HCC. Ellos identificaron 5 factores de riesgo: Infección por HCV, HBV, diabetes, alcoholismo, y conteo CD4 bajo.²

La prevalencia de HVC ha disminuido del 35% en 1996 a 25% en 2009, además esta infección promedia 30 años para provocar cirrosis y HCC, se estima para 2026 no se logra reducción significativa, aun cuando la RVS se ha incrementado en ese periodo de 39% a 61%. Por otro lado, 18% de co-infectados HIV/HVC reciben terapia y de ellos, solo 17% alcanzan RVS.² Datos preliminares, estudios fase II, adicionando Boceprevir o Telaprevir a terapia Estándar, demuestra incremento de 50% en RVS en co-infectados HIV/HVC Genotipo 1,^{3,4} pero la baja rata de tratados, no incrementan la eficacia, lo que obliga a nuevas estrategia a desarrollarse en los próximos años.

En nuestro medio, donde se desconocen cifras oficiales en últimos años para infectados HIV, hasta 2007, según reporte 89.875 personas con VIH/Sida fueron registradas para finales de 2009 con una prevalencia de 161.510 casos de VIH/Sida.⁵ Mavid (Fundación Manos Amigas por la Vida) y otras ONG, entre 2009 y 2011 registraron 4 mil 800 personas fallecidas con VIH (mil 600 muertes por año) y Acción Ciudadana Contra el Sida (Accsi) totalizó en 2012 desabastecimiento de terapia en cinco meses.⁶

Para HVC, desde zona de baja prevalencia, menor a 1%^{7,9} hasta 5,57% en Maracay¹⁰ pasando prevalencias intermedias entre 1,3%, estudio multicéntrico, a 2,63% en Maracaibo^{11,12} y más importante aún, a los efectos de esta presentación, en los co-infectados HIV/HVC hasta 35% según Garassini y col.¹³

Dada estas circunstancias, de resaltar nuestras dificultades: Desconocemos la verdadera prevalencia de HIV y HCV y, más aun, los co-infectados, para establecer verdaderas líneas terapéuticas, por otro lado las dificultades para dar fiel cumplimiento a terapias muy especiales como en estos casos, ya sea la no disponibilidad o imposibilidad de acceder a ella.

Esta publicación presenta retos importantes para la comunidad médica venezolana que tiene la posibilidad de evaluar y tratar con ética y responsabilidad a pacientes con HIV y HVC.

Dr. Cristobal Betancourt
Hospital de Clínica Caroní, Puerto Ordaz, Bolívar.

Respuestas Autoevaluación

- 1) B
- 2) D
- 3) C
- 4) D
- 5) B
- 6) A
- 7) C
- 8) D
- 9) D
- 10) D

WWW.SOVEGASTRO.ORG
revistagen@gmail.com

Para consultar GEN puede
hacerlo a través de:
www.imbiomed.com.mx
www.scielo.com
www.bireme.br
www.latindex.unam.mx

Síguenos!



@RevistaGEN



Sociedad Venezolana
de Gastroenterología

gen Revista de la
Sociedad
Venezolana de
Gastroenterología

Imágenes del trimestre

Caso Número 1

Paciente asintomática a la cual se le hace una Rx de tórax, en vista de la imagen, se hizo TAC abdominal.

Respuestas:

1. Quiste renal
2. Quiste hepático
3. Quiste esplénico

Caso número 2

Se hace una radiografía con bario y se observó la siguiente imagen.

Respuestas:

1. Anastomosis biliodigestiva
2. Fístula biliodigestiva
3. Ileo biliar

Figura 1

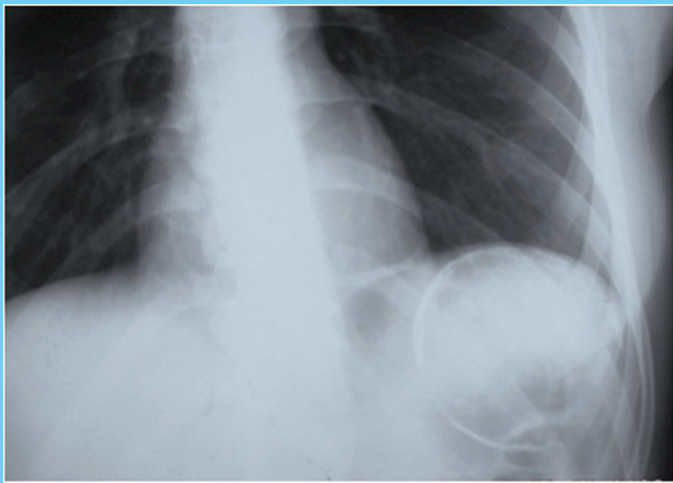


Figura 1

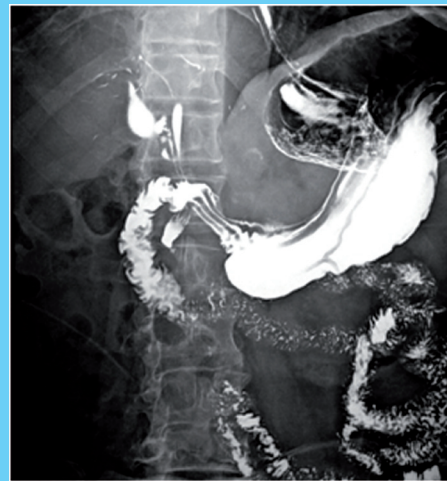
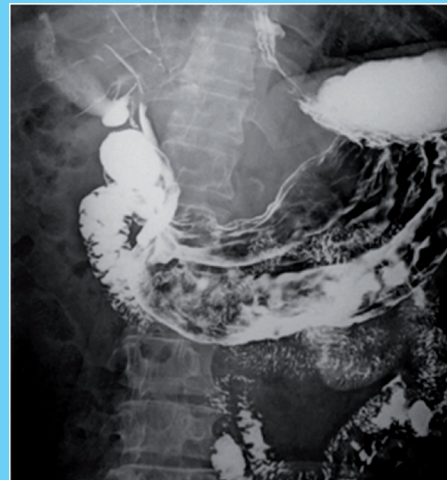


Figura 2



Figura 2



Imágenes GEN gastropediatría

- * Preadolescente masculino de 12 años con dolor abdominal persistente.
- * Antecedente reciente de dolor abdominal agudo de fuerte intensidad, en hipogastrio y síntomas vaso-vagales.
- * Ecosonograma abdominal doppler: masa paravesical izquierda poco vascularizada
- * TAC abdominal: engrosamiento difuso de la pared intestinal en la porción de colon sigmoide
- * Colon por enema: adelgazamiento de unión recto-sigmoide con rechazo de ese segmento colónico.
- * Videocolonoscopia: Hiperplasia Nodular linfoide y compresión extrínseca de colon sigmoide

- * Marcadores tumorales: negativos. Estudio inmunofenotípico para enfermedad linfoproliferativa en médula ósea: negativo

Se trata de:

- 1) Tuberculosis intestinal
- 2) Linfoma No Hodgkin tipo Burkitt.
- 3) GIST
- 4) Sarcoma de Ewing

Figura 1

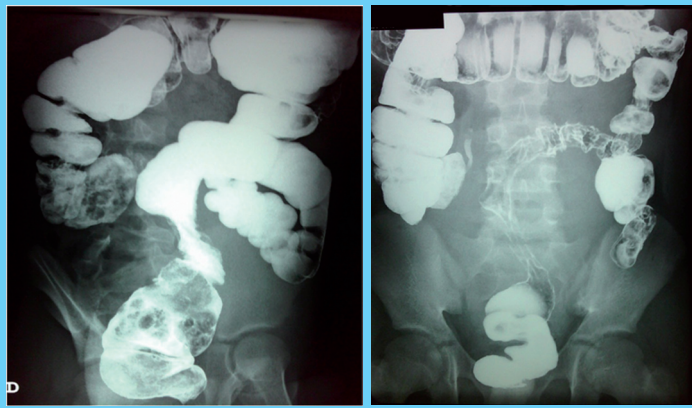


Figura 3

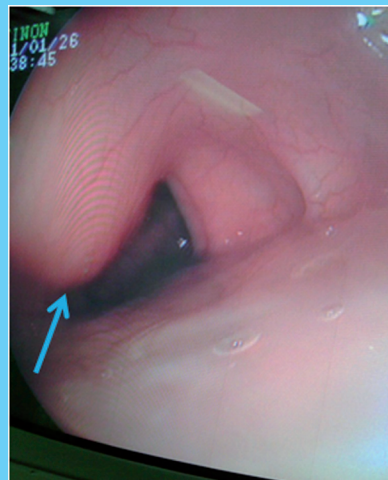
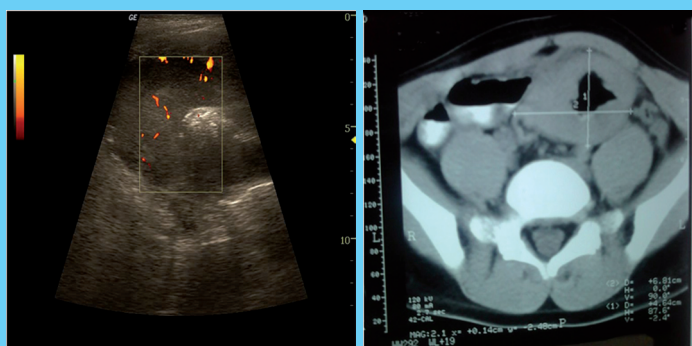


Figura 2





Nexium[®] Pediátrico

esomeprazol

Las Manifestaciones de la enfermedad por Reflujo Gastroesofágico varían según la edad*

El niño pequeño puede presentar:

- ✓ Irritabilidad
- ✓ Rechazo de los alimentos
- ✓ Postura anormal del cuerpo con la espalda arqueada

El niño mayor expresa los síntomas:

- ✓ Ardor en el pecho (Pirosis) o en la boca del estómago (Epigastralgia)
- ✓ Vómitos
- ✓ Dolor al comer o dificultad para pasar los alimentos.



Para la Familia Protección y alivio

***Presentación pediátrica
para el tratamiento
del Reflujo Gastroesofágico
consulte a su médico***

*Sherman, P. et al. A Global, Evidence-Based Consensus on the Definition of Gastroesophageal Reflux Disease in the Pediatric Population. Am J Gastroenterol 2009; 104:1278-1295; doi: 10.1038/ajg.2009.129

Fotografías en GEN

Si desea publicar en esta sección, contáctenos a través del correo electrónico: gen.imagen@gmail.com

Dr. Carlos Sánchez Sánchez

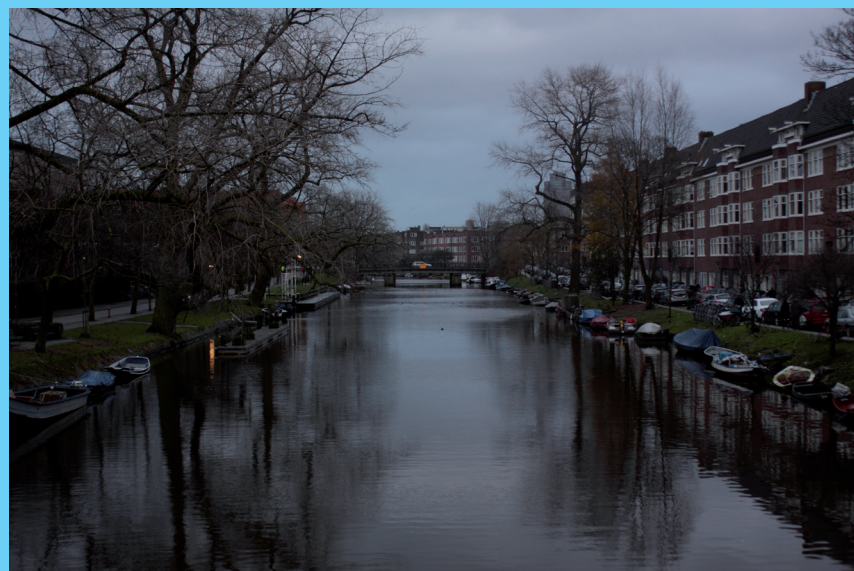
Detalle en ventana, Calle Scheldestraat, Amsterdam.



Parque Rembrandt, Amsterdam.



Río Amstel, Amsterdam.



Respuestas Imágenes

En Imágenes del Trimestre en el caso 1, la respuesta correcta es la número 3; y en el caso 2 la correcta es la número 2.

En Imágenes de Gastropediatría la respuesta correcta es la número 2.

