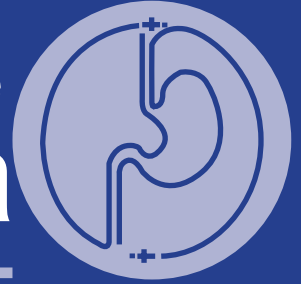


Revista de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología



Publicación oficial de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Gastrointestinal.

En este Volumen

TEMA DEL MES:

Pancreatitis crónica, diagnóstico y tratamiento.

Insuficiencia pancreática exocrina.

Artículos originales:

- » Suceptibilidad In Vitro Del helicobacter pylori a extractos de plantas medicinales de uso común en guatemala
- » Insuficiencia adrenal en pacientes cirróticos (síndrome hepatoadrenal)

Casos interesantes:

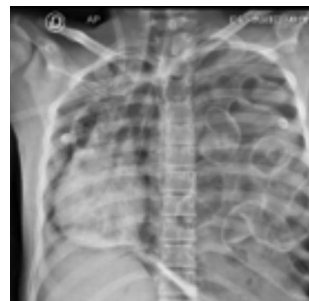
- » Colitis Pseudo-Membranosa Por Clostridium Difficile, Tratada Con trasplante de materia fecal
- » Tricobezoar gástrico
- » Síndrome de Peutz Jeghers

CASO DEL MES

HERNIA DE BOCHDALEK

Dr. Luis Enrique Jerez (Gastroenterólogo) y Dr. Edgar Nájera-Farfán (Cirujano)

Paciente masc. de 14 años de edad. 2 meses vómitos alimenticios a repetición, eructos, pirosis, regurgitación, ahogos nocturnos, ardor y dolor epigástrico. Gastroscofia: gastroduodenitis severa con estómago retencionista. Tratamiento con IBPs y dieta, mejoría considerable. Control endoscópico sin mejoría. TAC de abdomen elevación diafragmática vs herniación izquierda. Evaluación pulmonar previa normal; en la última evaluación se auscultan ruidos intestinales a nivel basal izquierdo, se refiere a cirugía. Por no haber síntomas importantes la familia decide esperar. Dos semanas después por presencia de nuevos síntomas gastrointestinales deciden consultar al cirujano, Radiografía torácica reporta hernia diafragmática, la familia rechaza cirugía. 24 horas más tarde reconsultan por distrés respiratorio. Radiografía de control evidencia campo pulmonar izquierdo ocupado por asas intestinales. En Sala de Operaciones se encuentra defeco herniario con presencia de asas intestinales y estómago en cavidad torácica. Reparación del defecto herniario. Evolución satisfactoria. La familia negó en todo momento traumatismos. Consideramos defecto congénito, el cual progresivamente aumento de dimensión hasta llegar a cuadro de distrés respiratorio.



Contenidos

Tema del mes:

PANCREATITIS CRÓNICA. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

¹ J. Marroquín Reyes, ¹ M. Peláez-Luna

¹Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

L. Jerez González

Gastroenterólogo, UNAM, México. Profesor Titular de Medicina Interna USAC, Guatemala

MasterClass Program on Pancreatic Diseases and Pancreatic Exocrine Insufficiency, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España

Artículos Originales:

SUCEPTIBILIDAD IN VITRO DEL HELICOBACTER PYLORI A EXTRACTOS DE PLANTAS MEDICINALES DE USO COMÚN EN GUATEMALA

Figueroa, W1; Serrano, C1; Zuchini R.2; Estévez, I3; Lee, P3

¹Estudiantes de Medicina, Universidad de San Carlos de Guatemala

²Gastroenterólogo, miembro de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia digestiva de Guatemala

³Catedráticas Unidad de Inmunología y Microbiología, Universidad de San Carlos de Guatemala

INSUFICIENCIA ADRENAL EN PACIENTES CIRROTICOS (SINDROME HEPATOADRENAL)

A. Sánchez¹; I. García – Martínez²; A. Chocó³

¹Residente de Gastroenterología, Hospital Roosevelt, Guatemala.

²Gastroenterólogo. Unidad de Gastroenterología, Hospital Roosevelt Guatemala.

³Asesor Estadístico y de Investigación en Ciencias de la Salud, Hospital Roosevelt, Guatemala

Casos Interesantes:

COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE, TRATADA CON TRASPLANTE DE MATERIA FECAL

R. Zuchini¹; ²C. Ramírez

¹Gastroenterólogo, Hospital Centro Médico, Miembro de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Digestiva.

²Infectólogo, Hospital Centro Médico.

TRICOBEOZOAR GÁSTRICO

B. Reyes Leiva¹; J. Tánchez²; I. García Martínez³

^{1,2}Residente III, Postgrado de Gastroenterología, Hospital Roosevelt.

³Jefe, Unidad de Gastroenterología, Hospital Roosevelt.

SÍNDROME DE Peutz Jeghers

¹ L. Quevedo Alvarado, ² I. García Martínez

¹Residente de postgrado de Gastroenterología. ²Encargado del postgrado Gastroenterología Hospital Roosevelt.

Tema del mes

PANCREATITIS CRÓNICA. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Dr. Jose Daniel Marroquín Reyes, ²Dr. Mario Peláez-Luna^{1,2}

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Autor Correspondencia:

Profesor Asociado de Medicina

- División de Investigación- Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

- Departamento de Gastroenterología

La pancreatitis crónica (PC) es un síndrome fibro-inflamatorio que afecta a personas con factores de riesgo genéticos y ambientales. La causa más frecuente es el alcoholismo. La interacción de factores genéticos y ambientales lleva al desarrollo de un estado inflamatorio persistente y finalmente el desarrollo del síndrome clínico. Las manifestaciones clásicas de la PC como esteatorrea, dolor abdominal crónico, atrofia y litiasis en la glándula pancreática aparecen en etapas tardías de la enfermedad, cuando poco se puede hacer para modificar su historia natural. El diagnóstico temprano puede ayudar a retardar la aparición de complicaciones y mejorar la calidad de vida de los afectados. En la actualidad existen diversos métodos que ayudan a establecer un diagnóstico temprano en pacientes con sospecha de PC (aquellos con episodios de pancreatitis aguda recurrente, dolor abdominal crónico, historia familiar de pancreatitis aguda o crónica entre otros).

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad compleja en la que participan y combinan factores individuales, ambientales y genéticos. Su definición ha cambiado durante el tiempo conforme entendemos mejor la fisiopatología. Las primeras definiciones surgieron en consensos realizados en las ciudades de Marsella y Roma en 1963, 1984, 1988 y 1995 ^{1,2}.

En el año 2013, la reunión de expertos del Club Europeo Pancreático y la Asociación Internacional de Pancreatología no pudo llegar a un consenso sobre la definición y criterios diagnósticos de PC. En 2016 Whitcomb ³ propuso que la PC es parte de un síndrome fibro-inflamatorio del páncreas que afecta u ocurre en personas con factores de riesgo genéticos, ambientales u otros, quienes desarrollan respuestas patológicas persistentes inducidas por la lesión o estrés del parénquima pancreático. Además, la atrofia pancreática, fibrosis, dolor, distorsión ductal, estenosis, calcifica-

ciones, disfunción pancreática exócrina y/o endócrina pueden o no estar presentes en el síndrome de PC.

EPIDEMIOLOGIA

Se desconoce la verdadera incidencia y prevalencia de PC pues existe gran variabilidad alrededor del mundo⁴. Se ha estimado que la prevalencia de PC es de 50/100,000 habitantes^{6,8} aunque puede ser tan baja como 4 a 13 por 100,000 habitantes⁵ en Inglaterra, Estados Unidos⁶, y Finlandia⁷, o hasta de 20-125/100,000 habitantes en la India⁹. En México, en la década de 1990 se estimó una prevalencia de 4 casos por mil ingresos hospitalarios¹⁰ y en un estudio reciente aún sin publicar, calculamos una incidencia cercana a 2 casos por mil ingresos institucionales.

Estas diferencias demográficas y clínicas suelen asociarse a la edad, sexo, interacción de factores socio-culturales, étnicos, genéticos, ambientales así como a una baja sospecha diagnóstica, desconocimiento de la enfermedad y/o falta de criterios diagnósticos unificados. La edad promedio a la que suele hacer-

se el diagnóstico es de 62 años¹¹ con una relación hombre: mujer de 4:6¹² aunque el número de casos tiende a incrementar con la edad. La raza modifica el riesgo de desarrollar PC; reportes indican que personas afro-americanas tienen un riesgo de 2-3 veces mayor de padecer pancreatitis, además la etiología alcohólica es más frecuente en este grupo étnico en comparación con pacientes caucásicos¹³.

CLASIFICACIÓN

Existen diferentes formas de clasificar la PC: por etiología, de acuerdo a la edad de aparición y/o tipo y extensión de cambios estructurales, entre otras.

Por etiología la clasificación más utilizada es la que usa el acrónimo TIGAR-O¹ (tabla 1) que considera factores Tóxico-metabólicos, casos Idiopáticos, alteraciones Genéticas, Autoinmune y casos con pancreatitis aguda Recurrente y procesos Obstructivos.

De acuerdo a la edad de presentación, la PC puede clasificarse como de inicio temprano (antes de los 35 años de edad) o tardío. Y de acuerdo a su aspecto y alteraciones ductales y parenquimatosas se clasifica como de conductos pequeños o grandes¹⁴.

Todas estas clasificaciones más que ser excluyentes son complementarias entre sí, pues ayudan a detectar factores de riesgo, sospechar etiologías (inicio temprano suelen tener un trasfondo genético), y/o planear y seleccionar el tratamiento adecuado (drenajes endoscópicos, medicamentos, etc.)

Toxico-Metabólicas

Alcohol

El consumo de alcohol es el factor etiológico más común y representa alrededor del 44% al 65% de los casos de PC^{13,15,16}. Se ha demostrado que la prevalencia de pancreatitis en pacientes alcohólicos es 3 a 6 veces mayor comparado con pacientes no bebedores¹⁷. Existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de PC y el consumo de alcohol. Estudios sugieren que el riesgo de PC se duplica o triplica a partir de la ingesta de 4 a 5 tragos al día por al menos 4 años, lo que equivale a ingerir 60 gramos o más de alcohol al día^{21,22}.

El alcohol, aunque está involucrado en alteraciones fisiopatológicas que facilitan el desarrollo de inflamación, fibrosis y mal funcionamiento pancreático¹⁸ solo una proporción baja (5-15%) de personas que consumen alcohol regularmente desarrollan PC, lo que sugiere un origen multifactorial.

El consumo crónico de alcohol altera el control neuro-hormonal del páncreas en el cerebro lo que causa hiper-estimulación pancreática incrementando el riesgo de pancreatitis aguda (PA)¹⁹. Además, sensibiliza a las células acinares a cualquier insulto al interferir con los mecanismos de síntesis y tráfico de proteínas, vesículas, mecanismos de excreción de zimógenos y protección contra el estrés inducido por el retículo endoplásmico²⁰.

El estrés ejercido sobre las células acinares disminuye

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Tabla 1. Etiología de pancreatitis crónica

TIGAR-O
Tóxico-Metabólico: alcohol, tabaco, hipercalcemia, hiperlipidemia, enfermedad renal crónica, medicamentos y toxinas
Idiopático: Inicio temprano, inicio tardío, tropical
Genético: mutaciones en <i>PRSS1</i> , <i>CFTR</i> , <i>SPINK1</i> , otros
Autoinmune: asilado, sindrómico
Pancreatitis aguda Recurrente y severa: post necrótica, enfermedad vascular/isquémica, post radiación
Obstructiva: páncreas divisum, alteraciones en el esfínter de Oddi, obstrucción ductal (eje. Tumor)

el umbral de activación del tripsinógeno, facilitando su activación intrapancreática con la subsecuente liberación de citocinas; esto lleva a la muerte de las células acinares mediada por necrosis lo que estimula la respuesta inflamatoria. Además de los eventos inflamatorios y de daño celular asociados a PA, la presencia de células estelares pancreáticas juegan un papel importante. Estas células regulan respuestas inflamatorias y anti-inflamatorias; su exposición al alcohol provoca una sobreactivación de las mismas que culmina en el desarrollo de fibrosis¹⁹. Estos fenómenos pueden ocurrir de manera intermitente y traducirse en eventos de PA recurrente o bien de manera subclínica, favoreciendo un estado de inflamación persistente que provoca alteraciones estructurales y funcionales en el páncreas.

Tabaco

El tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de PC. Se estima que el riesgo se eleva 2.5 veces en fumadores comparado con no fumadores²². Al igual que el alcohol, el tabaquismo incrementa el riesgo de PC de manera dosis dependiente. El riesgo en sujetos que fuman menos de 1 paquete de cigarrillos por día es de 2.4 (intervalo de confianza (IC) 95% 0.9-6.6) y se incrementa a 3.3 (IC 95% 1.4-7.9) en aquellos que fuman más de un paquete por día²³. El tabaquismo acelera el desarrollo de complicaciones como insuficiencia pancreática exocrina (IPEX), calcificaciones y cambios ductales²⁴. Al dejar de fumar, el riesgo estimado de PC se reduce en 50%, de 2.4 (IC 95% 1.8-4.2) en fumadores activos a 1.4 (IC 95% 1.1-1.9) en ex fumadores²². Dentro de todos los componentes del cigarro, el más estudiado ha sido la nicotina que es responsable del daño celular pancreático al incrementar los niveles de calcio y estrés oxidativo intraacinares que se asocian a un aumento del contenido, liberación y activación de enzimas pancreáticas²⁵. Si este estímulo se perpetúa y se combina con los efectos del alcohol, se induce la activación de las células estelares pancreáticas y fibrosis.

Genéticas

Algunas de las mutaciones genéticas asociadas a PC son la del tripsinógeno catiónico (PRSS1 y PRSS2), inhibidor del tripsinógeno catiónico (SPINK1), quimiotripsinógeno catiónico C (CTRC), receptor sensor del calcio (CASR) y el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) entre otros^{2,26-28}.

Estas mutaciones afectan de diferentes for-

mas el funcionamiento acinar (producción excreción, activación e inhibición de zimógenos) y ductal (secreción de agua y bicarbonato).

Las mutaciones del gen PRSS1 suelen asociarse a PC hereditaria o familiar; estas favorecen una activación prematura del tripsinógeno a tripsina y una degradación menor de esta última.

Las mutaciones observadas en los genes SPINK1, CFTR, CTRC y CASR suelen encontrarse en casos de PC esporádicos o no familiares. La mutación en el gen SPINK1 afecta los mecanismos de degradación o inactivación de la tripsina lo cual perpetúa su actividad digestiva y predispone al desarrollo de PA. Considerando que el SPINK1 es responsable de la inactivación de aproximadamente 20% de tripsina y que algunos sujetos con mutaciones no presentan patología pancreática, se ha postulado que este tiene un papel modulador de la enfermedad pues requiere de otros factores ambientales y/o genéticos para provocar la enfermedad.

Las mutaciones en el gen CFTR alteran la secreción ductal y favorece el desarrollo de PA recurrente y PC¹⁸.

Las mutaciones en el gen CTRC, pueden facilitar o incrementar la actividad de tripsina o en otros casos disminuyen la degradación de la misma, mientras que las del gen CASR afectan el metabolismo del calcio, afectando los mecanismos de secreción acinar.

Recientemente, se ha postulado que una variante del gen claudina 2 (CLDN2) ligado al cromosoma X confiere un mayor riesgo de pancreatitis alcohólica; el que sea ligado al X sugiere y podría explicar la mayor frecuencia PC por alcohol entre hombres comparado con las mujeres, sin embargo esto aún es una hipótesis por comprobar²⁹.

Aunque la detección de mutaciones no permite modificar la historia natural de la enfermedad, estas proporcionan información etiológica evitando someter a los pacientes a estudios innecesarios, además de indicarnos riesgo de complicaciones. Por ejemplo, la PC hereditaria incrementa significativamente (>50 veces) el riesgo a desarrollar cáncer de páncreas comparado con la población sin mutaciones.

No todos los casos se benefician de estudios genéticos, estos se recomiendan en pacientes que después de una búsqueda exhaustiva de alguna etiología permanecen catalogados como idiopáticos; los grupos más beneficiados, incluyen la PA recurrente idiopática, aquellos con historia familiar de pancreatitis, niños con episodios inexplicados de la enfermedad y/o aquellos casos con PC temprana idiopática³⁰.

Autoinmunes

Pancreatitis autoinmune (PAI)

Esta es la manifestación más frecuente de la enfermedad sistémica asociada a IgG4.

Se han descrito dos tipos (PAI tipo 1 y tipo 2), ambas con incremento general o focal del volumen del páncreas y con respuesta al tratamiento con esteroides, pero con diferencias serológicas, histológicas y frecuencia de involucro extra pancreático. La PAI tipo 1 suele presentar títulos elevados de IgG4 junto con afectación de múltiples órganos además del páncreas. La característica histológica es el infiltrado linfoplasmocítico y disminución del calibre de los conductos, pero sin destrucción de los mismos. La PAI tipo 2 se caracteriza por niveles normales de IgG4 en plasma, hallazgos histológicos compatibles con una pancreatitis ducto céntrica, lesiones epiteliales granulocíticas (GEL) con o sin inflamación acinar y ausencia de células positivas para IgG4 en inmunohistoquímica, además de ausencia de afectación sistémica³¹, aunque se ha reportado que hasta un 44% de los pacientes con PAI-2 pueden presentar enfermedad inflamatoria intestinal³². El diagnóstico oportuno es importante, pues el tratamiento con esteroides evita el desarrollo de PC y sus complicaciones.

El diagnóstico se hace mediante la combinación de hallazgos clínicos, imagenológicos, serológicos, histopatológicos y la respuesta al tratamiento con esteroides^{33,34}.

Otras enfermedades autoinmunes que se han relacionado con un incremento en el riesgo de PC son la enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal. Respecto a la enfermedad celíaca, se desconoce el mecanismo fisiopatológico pero estudios han estimado que esta incrementa el riesgo de PC en alrededor de 3 veces (razón de riesgo = 3.3)³⁵. Por su parte, la enfermedad inflamatoria intestinal no se ha establecido una causalidad directa, pero se ha observado con mayor frecuencia en casos de PAI tipo 2.

Pancreatitis aguda recurrente

Se ha observado que después de un episodio de PA un grupo de pacientes puede presentar episodios recurrentes de PA (PAR) y de estos, algunos desarrollarán PC. Ahmed Ali et al³⁶ al reportó que 1 de cada 6 pacientes puede desarrollar PAR después del primer episodio de PA y de estos, 1 de cada 12 puede evolucionar a PC en un período de 5 años. Entre los factores de riesgo para desarrollar PAR se encuentran el tabaquismo,

etiología idiopática y necrosis pancreática, mientras que los factores asociados a desarrollo de PC fueron alcoholismo (razón de momios [RM] 4.9), pancreatitis necrozante (RM 8.8) y pancreatitis recurrente (RM 2.9).

Otro estudio³⁷ encontró que 24% de pacientes con un primer episodio de PA, progresaron a PC en un periodo de 3.5 años. El principal factor de riesgo fue tabaquismo (razón de riesgo 3.18). Un meta análisis³⁸ demostró que 10% de los pacientes con un primer episodio de PA y un 36% de los pacientes con PAR desarrollarán PC y confirmó que el riesgo incrementa con ingesta de alcohol, tabaquismo y género masculino.

Obstrucción

La causa de este tipo de PC es estenosis del conducto pancreático principal causada por lesión ductal directa (durante procedimientos endoscópicos o quirúrgicos, después de un cuadro de PA necrotizante o por trauma cerrado de abdomen), por estenosis de anastomosis entero-pancreáticas y por tumores que obstruyen los conductos pancreáticos (adenocarcinoma ductal y neoplasia mucinosa papilar intraductal).

PC idiopática

En 8.6% a 28% de los casos de PC no es posible establecer una causa. En este grupo de pacientes suele encontrarse la PC tropical también llamada pancreatitis diabética fibro-calculosa. Este tipo de PC es frecuente en la india y se caracteriza por el inicio temprano de dolor abdominal, calcificación del conducto pancreático principal y el inicio rápido de diabetes³⁹.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas son el resultado de las alteraciones estructurales y funcionales causadas por el proceso inflamatorio persistente y se modifican conforme avanza la enfermedad. Las manifestaciones de la enfermedad suelen variar a lo largo del tiempo, como el dolor, que en etapas iniciales es frecuente, aunque sus características, frecuencia e intensidad se modifican y suele desaparecer en etapas tardías o bien modificarse dependiendo el tipo y extensión de las alteraciones estructurales y funcionales resultantes.

El cuadro clínico "clásico" corresponde a un paciente con dolor abdominal intermitente o constante, datos de IPEX e insuficiencia pancreática endócrina (IPEnd)¹⁴.

En la etapa inicial de la enfermedad, hasta el 85%

de los pacientes presentan dolor epigástrico generalmente transitorio, usualmente post prandial, de intensidad variable, asociado a náusea y vómito. El dolor puede ser continuo, intermitente o bien secundario a episodios de PA recurrente en ausencia de IPEnd y/o IPEX. Esta etapa corresponde a los primeros 5-10 años; los pacientes pueden requerir hospitalizaciones con intervenciones quirúrgicas debido a complicaciones relacionadas⁴. Interesantemente, hasta un 20-45% de los pacientes puede presentarse con IPEnd y/o IPEX sin dolor abdominal, por lo que es necesario recordar que el dolor abdominal no es indispensable para sospechar o diagnosticar PC¹⁸.

Después de aproximadamente 10 años, en un porcentaje considerable de pacientes el dolor desaparece o disminuye y es cuando sobrevienen las manifestaciones de IPEX en la mayoría de los casos⁴.

La manifestación característica de IPEX es esteatorrea secundaria a la deficiencia de lipasa pancreática. La esteatorrea aparece hasta que se ha perdido 90% de la función exocrina del páncreas⁴⁰, lo que indica que la mala digestión, diarrea y desnutrición resultantes son manifestaciones de etapas avanzadas de la enfermedad¹⁴. En etapas tempranas, cuando la pérdida de función exócrina es menor del 90% no existen manifestaciones clínicas evidentes (ej esteatorrea), por lo que esta no debe de ser el único criterio sobre el que se deba sospechar o diagnosticar PC.

Los pacientes con PC e IPEX independientemente de la intensidad y/o presencia de síntomas, cursan con diferentes grados de desnutrición, sarcopenia (disminución de la masa muscular), peso bajo, deficiencia de vitaminas liposolubles (A,D,E,K) así como osteoporosis.

Entre 26-80% de los pacientes con PC desarrolla diabetes mellitus (DM) a lo largo de la enfermedad⁴¹. Este tipo de diabetes, denominada DM-3c según la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁴², corresponde 0.5% de todos los pacientes con diabetes⁴³. La DM asociada a PC (DM-PC) a diferencia de las tipo 1 y 2 presenta mayor riesgo de hipoglucemia debido a la alteración en la secreción de glucagón, aunque tiene menor riesgo de cetacidosis. Las complicaciones son similares a las encontradas en los pacientes con DM tipo 1 y 2⁴⁴.

La evaluación inicial y de seguimiento de los pacientes con PC debe incluir glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada⁴¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe basarse en la detección de alteraciones funcionales y estructurales. Durante mucho tiempo e incluso en la actualidad el diagnóstico se realiza por la presencia de alteraciones estructurales evidentes en imagen (atrofia, litiasis, alteraciones ductales entre otras), mientras que desde el punto de vista funcional, el diagnóstico se sospecha por la presencia de esteatorrea.

Usando estos parámetros "clínicamente evidentes" la PC suele diagnosticarse en etapas tardías. Es importante cambiar estos conceptos y comenzar a sospechar y detectar la enfermedad en etapas tempranas, lo que permitirá modificar, prevenir o retrasar la aparición de complicaciones.

El diagnóstico de PC temprana debe sospecharse en aquellos pacientes con factores de riesgo para PC (antecedentes familiares, alcoholismo crónico, etc) episodios recurrentes de PA, dolor abdominal crónico. Es importante recordar que en etapas iniciales los cambios morfológicos son inexistentes o mínimos, por lo que el diagnóstico deberá considerar o basarse en la evaluación la función pancreática.

Imagen

Los métodos de imagen proporcionan información sobre la morfología de la glándula pancreática y son indispensables en el seguimiento de los pacientes ya diagnosticados⁴⁵.

Ultrasonido abdominal

El ultrasonido (US) abdominal es un método no invasivo, rápido y barato que evalúa los cambios morfológicos del páncreas, sin embargo su mayor utilidad es en etapas tardías. Técnicamente está limitado por el porcentaje de glándula pancreática que puede visualizarse, así como la cantidad de gas abdominal que dificulta y limita el examen sin mencionar que es completamente operador dependiente.

En aquellos casos en que la visualización es adecuada, los hallazgos son poco específicos y sensibles para diagnosticar PC. La presencia de calcificaciones pancreáticas puede observarse hasta en el 40% de los pacientes⁴⁶ sin embargo esta característica usualmente aparece en la etapa avanzada de la enfermedad. Otros hallazgos de PC tardía incluyen: alteraciones en el tamaño y ecogenicidad de la glándula.

la, dilatación ductal pancreática y dilatación de las vías biliares. El US puede ser útil para visualizar pseudoquistes y otras complicaciones relacionadas a PC, pero su precisión diagnóstica en etapas tempranas es baja.

Tomografía computada

La tomografía computarizada (TC), especialmente con protocolo trifásico se considera el mejor estudio para la valoración de pacientes con sospecha de PC⁴⁷. Tiene las ventajas de costos relativamente bajos y gran disponibilidad; entre sus desventajas están la radiación, examen limitado en casos en que no se puede usar contraste, entre otros.

Los hallazgos clásicos de PC tardía en TC abdominal incluyen dilatación de los conductos pancreáticos, calcificaciones pancreáticas y atrofia del parénquima.

En etapas tempranas y/o PC de conductos pequeños, el páncreas puede tener apariencia normal. La sensibilidad global de la TC para el diagnóstico de todos los tipos de PC es de 47% con una especificidad del 90%⁴⁸. Tanto la TC como el US abdominal son excelentes herramientas para el diagnóstico de PC tardía y su utilidad en la PC temprana disminuye significativamente.

Resonancia magnética nuclear

A diferencia de la TC, la resonancia magnética nuclear (RMN) es más sensible para detectar etapas tempranas de la enfermedad, en las que pueden observarse cambios en la intensidad de la señal en la glándula pancreática. Estos cambios incluyen pérdida de la señal de alta intensidad normal en las secuencias de T1 y en la fase arterial tras la administración de gadolinio; la disminución en la intensidad de señal da al páncreas un aspecto heterogéneo con un aumento progresivo en la captación del material de contraste en las fases tardías³⁰. La RMN ofrece la posibilidad de realizar pancreatografía por resonancia magnética (P-RM) que informa las características de los conductos pancreáticos, pero sin los riesgos asociados a la endoscopia³⁰.

Una ventaja casi exclusiva de la RM es la posibilidad de administrar secretina intravenosa (donde se encuentre disponible); esta técnica incrementa significativamente la sensibilidad del estudio pues al incrementar la secreción pancreática de agua y bicarbonato permite observar y medir los cambios en el diámetro ductal, además de calcular el volumen secretado al duodeno convirtiéndola en una prueba funcional indirecta además de estructural. Estas mediciones correlacionan con la cantidad de fibrosis pancreáti-

ca así como con etapas intermedias de IPEx por lo que se ha postulado como un método de detección de cambios estructurales y funcionales tempranos.

Colangiopancreatografía retrograda endoscópica

La colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) y la clasificación de Cambridge (que describe anomalías en el conducto pancreático principal y sus ramas secundarias) fue considerada el estándar de oro para el diagnóstico de PC con una sensibilidad y especificidad del 70% al 90% respectivamente⁴⁸, en la actualidad su papel es meramente terapéutico, debido al riesgo de complicaciones sin mencionar la variabilidad inter e intraobservador reportada.

Ultrasonido endoscópico

El ultrasonido endoscópico (USE) es una de las mejores herramientas para visualizar el páncreas y permite la identificación de alteraciones ductales y parenquimatosas tempranas relacionadas con la enfermedad.

Un grupo internacional de expertos desarrolló los criterios de Rosemont para el diagnóstico de PC mediante USE, estos jerarquizan cada uno de los cambios observados en parénquima y conductos pancreáticos (tabla 2)⁴⁹ y los clasifica como criterios mayores (A) y menores (B). De acuerdo al número y tipo de criterios presente en cada paciente se puede tener un diagnóstico consistente, sugerente o indeterminado de PC. Una limitante es que el USE es operador dependiente, asociado a gran variabilidad inter e intraobservador, además que no se ha definido con certeza el número mínimo de criterios necesarios para establecer el diagnóstico de PC.

La presencia de 5 o más criterios sugiere fuertemente el diagnóstico de PC, mientras que 2 o menos criterios lo excluyen⁴⁶. Es importante recordar que hasta 39% de las personas sanas mayores de 60 años pueden presentar al menos 1 anomalía menor según los criterios de Rosemont⁵⁰, de manera similar, pacientes con ingesta de alcohol y/o tabaquismo activo e incluso aquellos recuperándose de un episodio de PA pueden presentar cambios parenquimatosos y/o ductales incipientes que no necesariamente representan PC, por lo que la interpretación de estos debe considerar edad, hábitos sociales, comorbilidades y eventos agudos recientes, incluso se recomienda retrasar el examen en aquellos casos con un episodio de PA reciente.

Para mejorar el rendimiento diagnóstico del USE en

PC temprana se ha utilizado la elastografía por USE. Esta técnica evalúa la “elasticidad” o tensión del tejido pancreático (un páncreas fibrótico tiene menos elasticidad que uno no fibrótico). Janssen et al.⁵¹ compararon la elasticidad pancreática en individuos sanos menores de 60 años (grupo 1), personas sanas mayores de 60 años (grupo 2) y pacientes con PC (grupo 3). En el elastograma un valor de 0 correspondía al tejido más “rígido” y 255 al más “suave”. Los grupos 1, 2, y 3, tuvieron los siguientes valores de elasticidad: 110.2 ± 23.9 , 80.0 ± 16.4 y 32.4 ± 11.9 respectivamente, indicando que el tejido pancreático se hace más rígido con la edad, pero el grado de rigidez es significativamente mayor en pacientes con PC.

La combinación de USE, elastografía y prueba endoscópica de secretina (ver adelante) es una forma de evaluación dinámica y multimodal de la estructura y función pancreática; los reportes preliminares son prometedores en cuanto al rendimiento diagnóstico de PC en etapas tempranas.⁵²

Estudio de la función pancreática

En los casos de PC en etapa avanzada la combinación de la historia clínica y uno o más estudios de imagen suele ser suficiente para establecer el diagnóstico, sin embargo esto no ocurre en los casos con PC temprana. Esta última puede detectarse mediante técnicas de imagen que identifican cambios estructurales incipientes (ej USE, RM con secretina, etc). El rendimiento diagnóstico de estas técnicas y hallazgos incrementa al combinarlas con pruebas que estiman la función secretora o digestiva del páncreas.

La combinación de cambios estructurales y funcionales es indispensable pues existen múltiples causas de IPEx no relacionadas con PC⁵³ (tabla 3), incluso se han reportado casos de calcificaciones relacionadas con involución de neoplasias quísticas que no representan PC.

Las pruebas de función pancreática se dividen en pruebas directas e indirectas dependiendo si miden la secreción ductal o acinar mediante estimulación hormonal o a través de moléculas surrogadas respectivamente.

Tabla 2. Criterios por USE de Rosemont para el diagnóstico de PC

<i>Características del parénquima</i>	
Mayor A	Menores
Focos hiperecoicos con sombreado (cuerpo y cola)	- Lobularidad sin patrón de panal de abeja - Focos hiperecoicos sin sombreado - Quistes
Mayor B	
Lobularidad con patrón de panal de abeja	
<i>Cambios Ductales</i>	
Mayor A	Menores
Cálculos en el CPP en cabeza/cuerpo/cola	- Contorno irregular del CPP - Ramas secundarias dilatadas - Dilatación del CPP > 3.5mm en cuerpo y > 1.5mm en cola - Márgenes hiperecoicos en los conductos

Pruebas indirectas de la función pancreática (PIFP)

Estas incluyen la medición de grasa fecal de 72 horas, tripsinógeno sérico, elastasa fecal (EF) y la prueba de aliento de triglicéridos marcados. Se denominan indirectas al no necesitar de estimulación hormonal. Estas son altamente sensibles en los casos de PC avanzada.

Grasa en heces de 72 horas

El análisis cuantitativo de materia fecal de 72 horas continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de IPEX³⁰. Su uso en la práctica clínica se ha reducido considerablemente debido a sus desventajas e incomodidad. Los pacientes deben seguir una dieta que contenga entre 80-120 grm. de grasa al día por 5 días consecutivos y recolectar las heces durante 3 días. Si se logra llevar cabo, la medición de más de 7 grs de grasa por 24 horas en heces se considera positivo.

Una prueba positiva solo indica la presencia de esteatorrea, sin diferenciar si esta es por PC o representa IPEX de origen no pancreático (ej cirugías derivativas) o alteraciones lumbinales o de la mucosa (ej. sobrepoblación bacteriana, síndrome de intestino corto, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, etc)⁴⁸.

Tripsinógeno sérico

Este indica IPEX cuando su valor es < 20 mg/dL mientras. Niveles entre 20 y 29 mg/dL no son concluyentes aunque en algunos casos podrían representar PC temprana⁵⁴. Es importante recordar que la concentración baja de tripsinógeno sérico tiene una adecuada especificidad para diagnosticar IPEX avanzada, pero no es suficientemente sensible para establecer el diagnóstico en etapas tempranas.

Elastasa Fecal

La elastasa fecal (EF) es una enzima proteolítica sintetizada por las células acinares pancreáticas. Su disminución reflejar o es paralela a la disminución en la producción y secreción de otras enzimas pancreáticas. En condiciones normales se estima que su concentración en el jugo pancreático es de 170 a 300 µg /ml y representa aproximadamente 6% de todas las enzimas pancreáticas secretadas. Su metabolismo intestinal y propiedades químicas la hacen fácilmente medible en las heces.

Valores menores a 50 µg/dL sugieren IPEX, niveles entre 50-200 µg/dL son inciertos y se deben interpretar en

conjunto con datos clínicos y de imagen disponibles.

Además de la facilidad en su realización, los resultados no se ven afectados por la ingesta exógena de enzimas pancreáticas⁴⁶ pero es indispensable recordar que existen situaciones asociadas a resultados falsos positivos (ej sobrepoblación bacteriana, enteropatías y evacuaciones líquidas).

Prueba de aliento de triglicéridos marcados

El principio de esta prueba es la medición de la degradación y separación de una mezcla de triglicéridos marcados con carbono ¹³ (Tg-C¹³). En presencia de actividad normal de lipasa, los Tg-C¹³ son degradados en el lumen intestinal; los triglicéridos son absorbidos y metabolizados en el hígado mientras que el C¹³ es transformado en dióxido de carbono (CO₂) que es medido en el aire exhalado. Los pacientes con IPEX, presentan una reducción en la cantidad de CO₂ exhalado⁵⁵. Valores menores a 29% se consideran patológicos; esta prueba detecta mala digestión de grasas con una sensibilidad > 90%⁵⁶ incluso en ausencia de esteatorrea, lo que la hace una excelente alternativa para el diagnóstico de PC temprana, sin embargo, su disponibilidad es limitada y el tiempo de realización suele ser de 6 horas, tiempo durante el cual el paciente debe permanecer en el sitio donde se realizó la prueba

Pruebas directas de la función pancreática

Estas son capaces de detectar disfunción secretora o digestiva en pacientes con al menos un 30% de daño pancreático y por lo tanto tienen alta sensibilidad para el diagnóstico de PC temprana y avanzada⁵⁷.

Consisten en la estimulación de la secreción de agua y bicarbonato por las células ductales mediante la administración intravenosa de secretina y/o la secreción de enzimas digestivas por las células acinares con la administración de colecistocinina (CCK).

El protocolo original consiste en administrar CCK o secretina y avanzar una sonda gastroduodenal; esta permite la recolección duodenal de la secreción pancreática a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos para después analizar el contenido midiendo el pH, volumen y la concentración de bicarbonato o enzimas pancreáticas. En el caso de la prueba con secretina, se considera positiva si la concentración pico de bicarbonato de cualquier muestra es menor a 80 mEq/L⁵⁷. Debido a la naturaleza invasiva y complejidad se realizan en pocos centros.

Prueba endoscópica de función pancreática

Sigue el mismo principio que la prueba anterior, aunque fue diseñada y validada con la administración de secretina, pero se puede usar CCK.

Posterior a la administración de la hormona estimulante se realiza una endoscopia superior. Todo el contenido gástrico es aspirado y descartado para después avanzar al intestino delgado y colocar el endoscopio en la segunda y tercera porción del duodeno, desde donde se colectan 3-5 ml de líquido duodenal cada 15 minutos por una hora y la muestra es analizada. En el caso de la prueba con secretina, una concentración de bicarbonato menor a 80 mEq/L es diagnóstica de IPEx³⁰.

La combinación de estimulación con secretina con CCK no incrementa el rendimiento diagnóstico de PC temprana y una u otra individualmente son comparables⁵⁸.

El diagnóstico definitivo de PC es un reto especialmente en etapas tempranas, donde se requiere de la combinación de hallazgos clínicos, estudios de imagen y, de ser necesario, la medición de la función pancreática.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PC es complejo; se recomienda se realice de manera individualizada (ajustada a cada caso) y en un entorno multidisciplinario con la participación de gastroenterólogos, endoscopistas, cirujanos y nutriólogos. Los objetivos son el tratamiento de la IPEx, IPEnd así como la prevención y manejo de complicaciones (ej dolor, desnutrición, osteoporosis etc).

DOLOR

El dolor es un síntoma frecuente. Cuando ocurre, se debe estudiar sus características, frecuencia e intensidad, factores desencadenantes entre otros. Es importante establecer su origen pues de esto depende el tratamiento.

El dolor en PC puede ser secundario a neoplasias, alteraciones ductales (PC de conductos grandes) y/o neuropático (PC conductos pequeños) además de existir casuas extrapancreáticas (enfermedad ácida péptica, isquemia intestinal, etc)⁵⁹.

Las alteraciones ductales puede ocasionar dilatación del conducto pancreático que incrementa su presión provocando dolor; los procesos fibróticos generalizados e inflamación persistente puede provocar isquemia pancreática y dolor.

Se ha observado que pacientes con PC y cuadros repetidos de dolor abdominal presentan alteraciones en la nocicepción, que a largo plazo provocan neuritis y dolor crónico además de disminuir el umbral de dolor.

Se ha sugerido que la estimulación de la secreción pancreática puede ser causa de dolor pues algunos pacientes tratados con reemplazo enzimático (presentaciones sin capa entérica) reportan mejoría del dolor.

Modificaciones en estilo de vida y supresión de factores de riesgo

Antes de cualquier terapia, es indispensable recomendar la interrupción absoluta de la ingesta de alcohol y tabaquismo así como de cualquier otro factor que acelere el daño pancreático y/o pueda causar dolor abdominal (pancreático o no pancreático) además de modificaciones dietéticas. La evidencia demuestra que el consumo continuo de alcohol y/o nicotina incrementa el riesgo de pancreatitis recurrente y progresión de la enfermedad.

El manejo médico, endoscópico y/o quirúrgico, depende de la situación clínica de cada paciente. Antes de seleccionar alguno de estos, es indispensable una evaluación integral que incluya estudios de imagen en busca de complicaciones como obstrucción de la vía biliar o conductos pancreáticos, estenosis, litiasis, neoplasias, pseudoquistes, etc.

Los casos de PC no complicada y/o sin dilatación de conductos pancreáticos (PC de pequeños conductos) la primera línea de terapia consiste en el uso escalonado de analgésicos. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son los medicamentos de primera elección⁶⁰. Si no hay una respuesta apropiada, se agregan narcóticos o neuromoduladores como la pregabalina que ha demostrado disminuir o controlar el dolor⁶¹. Si esta combinación (AINES + pregabalina) no es exitosa, se pueden usar opiáceos y si no fuera suficiente se deben considerar tratamientos ablativos como bloqueos neurológicos (radiológicos o por USE) del plexo celiaco y finalmente resecciones pancreáticas parciales o totales⁶².

Hay quienes sugieren un abordaje más agresivo y desde la aparición del dolor realizar bloqueos nerviosos considerando las teorías que sugieren que el dolor crónico provoca cambios neurales que dificultan su manejo y control con el tiempo, sin embargo se requieren estudios aleatorizados y controlados que apoyen o descarten este abordaje.

Otras terapias médicas controversiales son el reemplazo con enzimas pancreáticas (TREP) y la administración de antioxidantes.

Respecto a la TREP, no existe evidencia definitiva que apoye su utilización generalizada ⁶³. La TREP proporciona alivio del dolor mediante la inhibición de la secreción pancreática y el alivio de los síntomas relacionados a mala digestión (ej meteorismo, flatulencia, distensión abdominal, diarrea, etc).

El uso de antioxidantes ha demostrado resultados contradictorios, aunque estas diferencias parecen ser secundarias a la selección y tipo de pacientes. El beneficio es mayor o se observa en pacientes con PC de pequeños conductos (sin dilatación ductal), origen idiopático y sin ingesta de alcohol u otros factores de riesgo ^{64, 62}.

Endoscopia y tratamiento invasivo

Los candidatos a tratamiento endoscópico son aquellos con dilatación ductal ya sea por litiasis y/o estenosis⁶⁰, obstrucción de las vías biliares, pseudoquistes pancreáticos, fístula pancreática. Las opciones incluyen dilataciones con balón, extracciones de litos, colocación de endoprótesis, litotripsia extracorpórea con onda de choque.

Existe otro grupo sin alteraciones ductales pero con falla a tratamiento médico que pueden beneficiarse de bloqueos neurales guiados por USE.

Aquellos casos con falla al tratamiento médico y/o endoscópico son candidatos a tratamiento quirúrgico, el cual es considerado la última línea. Este incluye procedimientos de drenaje y derivación hasta resecciones pancreáticas (totales o parciales). Los mejores resultados se observan en pacientes con obstrucción ductal, y/o en los casos con una gran cantidad de litos ductales, que difícilmente serán extraídos por endoscopia ⁶².

Insuficiencia pancreática exocrina

El tratamiento de la IPEX consiste en la suplementación oral de enzimas pancreáticas con el objetivo de normalizar la digestión. La dosis se suele regular en base a las unidades de lipasa, cuya cantidad mínima necesaria con cada comida principal es de 30000 a 40000 unidades ⁶⁵. Se debe tener en consideración que las enzimas son inhibidas y desnaturalizadas en un medio ácido por lo que dependiendo de la ausencia o presencia de capa entérica requerirán o no de la administración conjunta de inhibidores de bomba de protones (IBP).

Tabla 3. Causas de insuficiencia exocrina no relacionadas a PC

Mecanismo	Etiología
<i>Pérdida del tejido exocrino pancreático</i>	Cáncer de páncreas Fibrosis quística Resección pancreática
<i>Obstrucción ductular</i>	Tumores ampulares, cáncer de páncreas
<i>Activación inapropiada de enzimas</i>	Enfermedad celíaca Enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Inactivación de enzimas pancreáticas</i>	Gastrinoma, Somatostatinaoma
<i>Asincronismo</i>	Cirugía gástrica con anastomosis Billroth II Síndrome de intestino corto

La dosis del medicamento se debe ajustar según la respuesta clínica de paciente. Los datos clínicos que sugieren adecuada respuesta son desaparición de los síntomas como esteatorrea, distensión abdominal y en algunos casos reducción del dolor abdominal así como la normalización de los parámetros nutricionales (vitaminas, magnesio, colesterol, albúmina, ganancia de peso, etc)⁶⁶.

La normalización o mejora de parámetros serológicos nutricionales es importante, pues aunque la forma usual de evaluar el éxito de terapia de reemplazo es con la desaparición de esteatorrea, existen estudios que indican que un porcentaje significativo de pacientes en reemplazo enzimático sin esteatorrea cursan con desnutrición, la cual mejora o desaparece al incrementar la dosis de enzimas. Así, pacientes con PC en etapas tempranas, sin esteatorrea pueden cursar con IPEX leve o moderada manifestada por alteraciones en marcadores nutricionales séricos y se beneficiarán de terapia de reemplazo.

En algunos pacientes hay falla al tratamiento, que puede ser ocasionada por administración inadecuada (las enzimas deben administrarse junto o durante las comidas, ni antes ni después de estas). Otra causa es una dosis inadecuada, por lo que en pacientes en terapia con enzimas con capa entérica y administración adecuada se recomienda incrementar la dosis. Otro grupo es aquel con hiperacidez gástrica que puede afectar incluso a las preparaciones con capa entérica, por lo que en pacientes con falla al tratamiento a pesar de una dosis y administración adecuada se recomienda el uso de IBP. Estos escenarios no excluyen otras causas de diarrea, esteatorrea, mala absorción y/o desnutrición en pacientes con PC como sobrepoblación bacteriana, gastroenteritis infecciosa, etc.

Insuficiencia pancreática endocrina

El proceso fibro-inflamatorio afecta tanto a la porción exócrina como a la endócrina y favorece el desarrollo de DM. La IPEnd observada en PC es distintiva o única de estos pacientes, debido a los cambios fisiológicos observados. Por ejemplo, la alteración en la digestión de nutrientes en el intestino proximal repercute en la secreción de incretinas lo que resulta en una disminución en la liberación de insulina; además, la pérdida de células de los islotes pancreáticos (células beta, alfa, PP, etc) contribuye con una menor producción de insulina y otras hormonas reguladoras y contrareguladoras (ej glucagon, polipéptido pancreático) que dificultan el tratamiento y control metabólico. Estos pacientes son muy frágiles y presentan respuestas

no esperadas al tratamiento debido a la pérdida de los mecanismos de defensa contra hipoglucemia.

Desde un punto de vista fisiopatológico, el tratamiento con insulina es probablemente el más adecuado en la mayoría de los pacientes con DM- PC, sin embargo los pacientes con hiperglicemia leve pueden ser tratados con hipoglucemiantes orales y si no se logra un control adecuado se inicia insulina (se recomiendan los análogos de insulina basal como glargina por el menor riesgo de hipoglucemias)⁴⁴.

Como se mencionó anteriormente, la digestión y absorción de nutrientes suelen estar alteradas en la PC y no se infrecuente observar descontrol glucémico posterior al inicio de terapia de reemplazo enzimática o al incrementar las dosis, todo esto en ocasionado por una mejor digestión y consecuente mejor absorción.

Soporte nutricional

A menudo los pacientes con PC cursan con algún grado de desnutrición causada por la digestión alterada, el estado inflamatorio y liberación crónica de citoquinas que los colocan en estado catabólico persistente. En estos pacientes puede observarse sarcopenia, déficit de vitaminas liposolubles, calcio, zinc, e incluso osteoporosis⁶⁷.

Los pacientes con PC tienen tres veces más riesgo que la población general de padecer osteoporosis⁶⁸ debido a la deficiencia de vitamina D secundaria a mal absorción e inflamación crónica que estimula la actividad osteoclástica.

Aún y cuando comparados con la población general no hay diferencias significativas en la frecuencia de deficiencia de Vti D (60% población general vs 80% PC)⁶⁹ aquellos con PC suelen presentar osteoporosis a edades menores.

Siempre es útil dentro del abordaje multidisciplinario el apoyo y evaluación por nutriología clínica para así planear la alimentación el aporte calórico y reemplazo de deficiencias.

SEGUIMIENTO

El objetivo es la identificación y tratamiento temprano de las complicaciones relacionadas al estado nutricional y proceso fibro-inflamatorio crónico.

Complicaciones como pseudoquistes, estenosis de la vía biliar o conductos pancreáticos, suelen presentarse como dolor de nueva aparición o modificar las características en casos con dolor crónico. Si se sospecha alguna de ellas deben realizarse estudios de

imagen (TC o RM) para definir la estrategia terapéutica.

En cuanto a las complicaciones nutricionales se recomienda realizar mediciones periódicas del peso, lípidos, electrolitos, biometría hemática, hierro, vitaminas y minerales séricos. Ante cualquier déficit se debe identificar la causa y corregirla; por ejemplo, uso o dosis inadecuada de enzimas pancreáticas, incremento del dolor que imposibilite la ingesta de alimentos, etc (se debe tratar tanto la causa subyacente como el déficit nutricional).

El riesgo de cáncer de páncreas es elevado en todas las formas PC; se estima un riesgo a lo largo de la vida de 4%, con un riesgo relativo de 13%⁷⁰. Este riesgo es mayor en pacientes con PC hereditaria y particularmente en aquellos que fuman⁷¹. Ha sido difícil establecer recomendaciones que permitan una detección temprana; se ha sugerido y en nuestra práctica realizamos imagen (TC o RM) de control anual y/o cuando aparecen síntomas preocupantes como dolor nuevo o cambios en las características de dolor, baja de peso, descontrol glucémico entre otros.

No hay evidencia sólida ni consenso sobre el mejor estudio ni sobre el intervalo de vigilancia⁷². El único grupo en que existe estrategia de vigilancia es el de PC hereditaria. En ellos se recomienda iniciar la vigilancia a los 50 años o 10 años antes del diagnóstico de cáncer de páncreas en el miembro más joven la familia y se recomienda realizar USE o RM a intervalos de 1 a 3 años⁷³.

CONCLUSIONES

La PC es una enfermedad compleja. El alcoholismo continúa siendo el principal agente etiológico. Aunque su diagnóstico en etapas tardías es sencillo, el objetivo debe ser diagnosticarla y tratarla en etapas tempranas. Se deben combinar los datos disponibles de la historia clínica, estudios de imagen y pruebas de función pancreática para lograr un diagnóstico en etapas tempranas. La esteatorrea aparece en etapas tardías y su desaparición con el tratamiento de reemplazo enzimático no descarta la persistencia de IPEX, la cual se puede detectar con la medición de parámetros nutricios séricos. Estos últimos deben monitorizarse periódicamente para ajustar el tratamiento. La DM asociada a PC suele ser de difícil control, debido a la pérdida de mecanismos contrareguladores. El manejo de la PC debe ser multidisciplinario y considerar la participación de gastroenterólogos, endocrinólogos, cirujanos, endoscopistas y nutriólogos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120(3):682-707. doi:http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.22586.
2. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between Mutations of the Cystic Fibrosis Gene and Idiopathic Pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339(10):653-658. doi:10.1056/NEJM199809033391002.
3. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016;16(2):218-224. doi:10.1016/j.pan.2016.02.001.
4. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United Eur Gastroenterol J*. 2014;2(5):345-354. doi:10.1177/2050640614548208.
5. Johnson CD, Hosking S. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960-88. *Gut*. 1991;32(11):1401-1405. doi:10.1136/gut.32.11.1401.
6. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, Prevalence, and Survival of Chronic Pancreatitis: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2192-2199. http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.328.
7. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut*. 1993;34(9):1255-1260. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1375465/.
8. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, et al. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology*. 2012;12(2):79-84. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2012.02.005.
9. Mohan V, Farooq S, Deepa M. Prevalence of fibrocalculous pancreatic diabetes in Chennai in South India. *J Pancreas*. 2008;9(4):489-492.
10. Robles-Díaz G, Vargas F, Uscanga L, Fernández-del Castillo C. Chronic Pancreatitis in Mexico City. *Pancreas*. 1990;5(4). http://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/1990/07000/Chronic_Pancreatitis_in_Mexico_City_.17.aspx.
11. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-1261. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.068.
12. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, et al.

The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: Clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatol.* 2016;14(6):490-496. doi:10.1016/j.pan.2014.08.008.

13. L Y, Vadhavkar S, Singh G, Omary M. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the united states. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):649-656. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.6.649>.

14. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet.* doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00097-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00097-0).

15. Ammann RW, Heitz PU, Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: A prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology.* 1996;111(1):224-231. doi:<http://dx.doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8698203>.

16. Frulloni L, Gabbriellini A, Pezzilli R, et al. Chronic pancreatitis: Report from a multicenter Italian survey (PanCrolnAISp) on 893 patients. *Dig Liver Dis.* 2009;41(4):311-317. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2008.07.316>.

17. Yadav D, Eigenbrodt ML, Briggs MJ, Williams DK, Wiseman EJ. Pancreatitis: Prevalence and Risk Factors Among Male Veterans in a Detoxification Program. *Pancreas.* 2007;34(4). http://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2007/05000/Pancreatitis__Prevalence_and_Risk_Factors_Among.2.aspx.

18. Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: Epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Disease-a-Month.* 2014;60(12):530-550. doi:10.1016/j.disamonth.2014.11.002.

19. Yadav D, Papachristou GI, Whitcomb DC. Alcohol-Associated Pancreatitis. *Gastroenterol Clin.* 2016;36(2):219-238. doi:10.1016/j.gtc.2007.03.005.

20. Pandol SJ, Gorelick FS, Gerloff A, Lugea A. Alcohol Abuse, Endoplasmic Reticulum Stress and Pancreatitis. *Dig Dis.* 2010;28(6):776-782. <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000327212>.

21. Almela P, Aparisi L, Grau F, Sempere J, Rodrigo JM. Influence of alcohol consumption on the initial development of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 1997;89(10):741-746-752.

22. Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, et al. Smoking as a Cofactor for Causation of Chronic Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Pancreas.* 2010;39(8). http://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2010/11000/Smoking__as_a_Cofactor_for_Causation_of_Chronic.14.aspx.

23. Yadav D, RH H, RE B, AI E. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med.* 2009;169(11):1035-1045. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.125>.

24. Luaces-Regueira M, Iglesias-García J, Lindkvist B, et al. Smoking as a Risk Factor for Complications in Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2014;43(2). http://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2014/03000/Smoking__as_a_Risk_Factor_for_Complications_in.16.aspx.

25. Chowdhury P, Rayford PL, Chang LW. Pathophysiological Effects of Nicotine on the Pancreas. *Exp Biol Med.* 1998;218(3):168-173. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0031841668&partnerID=40&md5=584cb1cc9ad789b7f5a8e772a472450a>.

26. Felderbauer P, Hoffmann P, Einwächter H, et al. A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous SPINK1 mutations. *BMC Gastroenterol.* 2003;3(1):1-8. doi:10.1186/1471-230X-3-34.

27. Masson E, Chen J-M, Scotet V, Le Maréchal C, Férec C. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet.* 2008;123(1):83-91. doi:10.1007/s00439-007-0459-3.

28. Santhosh S, Witt H, te Morsche RHM, et al. A Loss of Function Polymorphism (G191R) of Anionic Trypsinogen (PRSS2) Confers Protection Against Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2008;36(3). http://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2008/04000/A_Loss_of_Function__Polymorphism__G191R__of_Anionic.16.aspx.

29. Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet.* 2012;44(12):1349-1354. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2466>.

30. Martínez J, Abad-González A, Aparicio JR, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 1 (diagnosis). *Pancreatol.* 2013;13(1):8-17. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2012.11.309>.

31. Madhani K, Farrell JJ. Autoimmune Pancreatitis: An Update on Diagnosis and Management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(1):29-43. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2015.10.005>.

32. Hart PA, Levy MJ, Smyrk TC, et al. Clinical profiles and outcomes in idiopathic duct-centric chronic

- pancreatitis (type 2 autoimmune pancreatitis): the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2016;65(10):1702-1709. doi:10.1136/gutjnl-2015-309275.
33. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014;49(4):567-588. doi:10.1007/s00535-014-0942-2.
 34. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352-358. doi:10.2958/suizo.26.684.
 35. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients With Celiac Disease Have an Increased Risk for Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1136-1142.e3. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.023.
 36. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaaers JC, et al. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.12.040.
 37. Nøjgaard C, Becker U, Matzen P, Andersen JR, Holst C, Bendtsen F. Progression From Acute to Chronic Pancreatitis: Prognostic Factors, Mortality, and Natural Course. *Pancreas*. 2011;40(8). http://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2011/11000/Progression_From_Acute_to_Chronic_Pancreatitis_6.aspx.
 38. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of Progression from Acute to Chronic Pancreatitis and Risk Factors: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1490-1500.e1. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.066.
 39. Unnikrishnan R, Mohan V. Fibrocalcious pancreatic diabetes (FCPD). *Acta Diabetol*. 2015;52(1):1-9. doi:10.1007/s00592-014-0685-9.
 40. DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relations between Pancreatic Enzyme Outputs and Malabsorption in Severe Pancreatic Insufficiency. *N Engl J Med*. 1973;288(16):813-815. doi:10.1056/NEJM197304192881603.
 41. Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol*. 2013;13(4):336-342. doi:10.1016/j.pan.2013.05.002.
 42. Diabetes DOF. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35(SUPPL. 1). doi:10.2337/dc12-s064.
 43. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is Pancreatic Diabetes (Type 3c Diabetes) Underdiagnosed and Misdiagnosed? *Diabetes Care*. 2008;31(Supplement 2):S165-S169. http://care.diabetesjournals.org/content/31/Supplement_2/S165.abstract.
 44. Robertson RP, Andersen DK, Chari ST. Detection, Evaluation and Treatment of Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis: Recommendations from PancreasFest. *Pancreatol*. 2014;13(4):1-16. doi:10.1016/j.pan.2013.05.002.Detection.
 45. Enrique Domínguez Muñoz J. Últimos avances en pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:86-90. doi:10.1016/S0210-5705(15)30024-8.
 46. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014;43(8):1143-1162. doi:10.1097/MPA.0000000000000237.
 47. Kim DH, Pickhardt PJ. Radiologic Assessment of Acute and Chronic Pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 2007;87(6):1341-1358. doi:10.1016/j.suc.2007.08.005.
 48. Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part II: Diagnosis, complications, and management. *Disease-a-Month*. 2015;61(1):5-37. doi:10.1016/j.disamonth.2014.12.003.
 49. Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(7):1251-1261. doi:10.1016/j.gie.2008.07.043.
 50. Rajan E, Clain JE, Levy MJ, et al. Age-related changes in the pancreas identified by EUS: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(3):401-406. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(04)02758-0.
 51. Janssen J, Papavassiliou I. Effect of Aging and Diffuse Chronic Pancreatitis on Pancreas Elasticity Evaluated using Semiquantitative EUS Elastography TT - Einfluss von Alter und chronischer Pankreatitis auf die Gewebshärte des Pankreas – eine Untersuchung mittels semiquantitativer . *Ultraschall Med*. 2014;35(3):253-258. doi:10.1055/s-0033-1355767.
 52. Dominguez-Munoz E, Lariño-Noia J, Álvarez-Castro A, Nieto L, Lindkvist B, Iglesias-García J. Tu1487 Endoscopic Ultrasound (EUS)-Based Multimodal Evaluation of the Pancreas for the Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis (CP). *Gastroenterology*. 2016;148(4):S-

906. doi:10.1016/S0016-5085(15)33074-2.
53. Gheorghe C, Seicean A, Saftoiu A, et al. Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015;24(1):117-123. doi:10.15403/jgld.2014.1121.app.
54. Lieb J-G. Pancreatic function testing: Here to stay for the 21st century. *World J Gastroenterol.* 2008;14(20):3149. doi:10.3748/wjg.14.3149.
55. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7258-7266. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7258.
56. Dominguez-Munoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-Garcia J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2016;45(2):241-247. doi:10.1097/MPA.0000000000000434.
57. Ketwaroo GA, Freedman SD, Sheth SG. Approach to Patients With Suspected Chronic Pancreatitis: A Comprehensive Review. *Pancreas.* 2015;44(2).
58. Law R, Lopez R, Costanzo A, Parsi MA, Stevens T. Endoscopic pancreatic function test using combined secretin and cholecystokinin stimulation for the evaluation of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(4):764-768. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2011.11.011.
59. Talukdar R, Reddy DN. Pain in chronic pancreatitis: managing beyond the pancreatic duct. *World J Gastroenterol.* 2013;19(38):6319-6328. doi:10.3748/wjg.v19.i38.6319.
60. Abad-gonzález Á, Ramón J, Aparisi L, et al. Gastroenterología y Hepatología Recomendaciones del Club España. 2015;36(6):422-436.
61. Olesen SS, Bouwense SAW, Wildersmith OHG, Van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 2011;141(2):536-543. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.003.
62. Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, et al. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatol.* 2015;16(1):83-94. doi:10.1016/j.pan.2015.10.015.
63. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis - A review. *Pancreatol.* 2009;9(4):344-350. doi:10.1159/000212086.
64. Burton F, Alkaade S, Collins D, et al. Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):149-159. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04491.x.
65. Berry a. J. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy During Pancreatic Insufficiency. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(3):312-321. doi:10.1177/0884533614527773.
66. Trang T, Chan J, Graham DY. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. *World J Gastroenterol.* 2014;20(33):11467-11485. doi:10.3748/wjg.v20.i33.11467.
67. Rasch S, Valantiene I, Mickevicius A, et al. Chronic pancreatitis: Do serum biomarkers provide an association with an inflammaging phenotype? *Pancreatol.* 2016;16(5):708-714. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.08.004.
68. Sikkens ECM, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2016;13(3):238-242. doi:10.1016/j.pan.2013.02.008.
69. Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Fockens P, Boermeester MA, van Hooft JE. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2016;16(5):800-806. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.07.010.
70. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1433-1437. doi:10.1056/NEJM199305203282001.
71. Wittel UA, Momi N, Seifert G, Wiech T, Hopt UT, Batra SK. The pathobiological impact of cigarette smoke on pancreatic cancer development (review). *Int J Oncol.* 2012;41(1):5-14. doi:10.3892/ijo.2012.1414.
72. Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:197-207. doi:10.2147/CEG.S84358.
73. Whitcomb DC, Shelton CA, Brand RE. Genetics and Genetic Testing in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2015;149(5):1252-1264.e4. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.057.

Artículos Originales

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

Doctor Luis Enrique Jerez González

Gastroenterólogo, UNAM, México

Profesor Titular de Medicina Interna USAC, Guatemala

MasterClass Program on Pancreatic Diseases and Pancreatic Exocrine Insufficiency,

Hospital Universitario de Santiago de Compostela, España

Introducción

El páncreas es una glándula que cumple una doble función. La primera, endocrina, a través de la secreción de insulina y glucagón en los Islotes de Langerhans cuyo objetivo es la regulación del metabolismo de la glucosa. La segunda es exocrina, con la secreción de enzimas y bicarbonato en los acinos pancreáticos vitales en el proceso diario de digestión y absorción de los alimentos. Cuando el páncreas pierde la capacidad de interactuar de forma adecuada con el proceso de alimentación, se produce lo que se conoce como Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE). Por décadas, erróneamente se ha considerado a la esteatorrea como la manifestación principal y el objetivo a tratar en estos casos, olvidando que ésta es una manifestación más de un proceso de nutrición que no se está llevando a cabo. El propósito de esta revisión es llevar al lector a la conclusión que el objetivo primario a considerar es el proceso de malnutrición al que estos pacientes están expuestos.

Aspectos Epidemiológicos y Etiológicos

No existen reportes epidemiológicos de la IPE como tal ya que como entidad es poco entendida y por ende mal diagnosticada, en muchos otros incluso ni tomada en cuenta; no obstante las potenciales causas de IPE son muchas. De forma sencilla las podemos dividir en dos grandes grupos. El primero conformado por patologías propias del páncreas donde sobresalen la pancreatitis aguda y la diabetes mellitus, el segundo conformado por causas heterogéneas entre las que tenemos al bypass gástrico hoy en día utilizado con alguna frecuencia como parte de la cirugía bariátrica. (Tabla 1)

Hoy día la diabetes mellitus es una enfermedad ex-

tremadamente frecuente en todo el mundo. En una revisión publicada en 2011, reporta que la IPE fue diagnosticada hasta en el 52.4% de los pacientes siendo ésta más frecuente en los pacientes insulino dependientes ya que esta fue identificada en el 32% de los insulino no dependientes. Siendo la falta de insulina, como factor trófico para el crecimiento de la célula acinar la hipótesis que se considera puede explicar este fenómeno.

La secreción pancreática exocrina puede estar dañada durante los 6 a 18 meses siguientes a un cuadro de pancreatitis aguda siendo el grado de disfunción proporcional a la severidad de la enfermedad ya que la disminución en su secreción está relacionada al daño en la integridad de la estructura de la célula acinar.

La IPE tiene una correlación directa con la severidad de la pancreatitis aguda, ya que puede desarrollarse en el 6.86% de los pacientes con pancreatitis aguda severa comparada con el 2.13% de la reportada en los casos leves, siendo los pacientes que desarrollan necrosis (85%) y pseudoquistes (100%) los que presentan mayor prevalencia.

En la pancreatitis crónica, el mecanismo propuesto es el cambio del tejido pancreático funcional por uno fibrótico y atrófico conforme avanza la enfermedad.

En el caso de los pacientes post cirugía gástrica duodeno pancreática el problema es de una disfunción entre los alimentos y la secreción enzimática ya que partículas de nutrientes de gran tamaño están alcanzando la luz del yeyuno aunado a una secreción enzimática deficiente ya sea por falta de estímulo por liberación limitada de la colecistocinina o la misma pérdida del parénquima pancreático y una asincronía entre el vaciamiento gástrico de nutrientes y la secre-

ción biliopancreática.

Todo paciente celíaco en sus inicios puede tener algún grado de IPE debido a las alteraciones en duodeno y a la disminución en la secreción de la colecistocinina, situación que puede mejorar con el tiempo al utilizar una dieta libre de gluten. En el 2011 se publicó un estudio donde se demostró por medio de la medición de elastasa fecal $<200\mu\text{g/g}$ una prevalencia de IPE severa en el 11% de los casos; no obstante esta puede llegar a presentarse hasta en el 30% de los casos de enfermedad celíaca con diarrea crónica a pesar de llevar una dieta sin gluten.

Manifestaciones clínico patológicas

La IPE es la incapacidad del páncreas para realizar los procesos normales de digestión manifestada como una diarrea malabsortiva, crónica que tiende a empeorar con el tiempo ya que esta se manifestará clínicamente cuando la pérdida de la secreción de enzimas sea mayor al 90% por lo tanto se le puede considerar una manifestación de enfermedad avanzada. Los pacientes con malabsorción de carbohidratos pueden presentar hinchazón y dolor abdominal asociado a flatulencia. Es importante recordar que la IPE no se reduce a diarrea como manifestación de esta, ya que puede haber algún grado de insuficiencia pero no lo suficiente como para que exista una diarrea como tal, así también está el paciente que ha aprendido a convivir con su enfermedad y se adapta a dietas restrictivas sobre todo en grasas lo cual le permite permanecer “asintomático” aparentemente. Estos pacientes presentan como parte del estado de malabsorción problemas nutricionales manifestados como pérdida de peso, alteración de parámetros bioquímicos y complicaciones secundarias a la malnutrición crónica como lo son la osteoporosis, fracturas patológicas e incluso riesgo cardiovascular.

Métodos Diagnósticos

Las pruebas directas de intubación duodenal como la de secretina-colecistocinina constituyen el patrón de oro para el diagnóstico de IPE; no obstante por motivos de costo, laboriosidad, disponibilidad las hormonas IV y el ser invasiva, hacen que esta prueba esté fuera de los métodos usuales y no es parte de la práctica clínica.

La colangiopancreatografía por RM (CPRM) permite una excelente visualización del conducto pancreático y sus colaterales en fases avanzadas de enfermedad pancreática. Otra de las ventajas de este estudio es

la posibilidad de evaluar la función pancreática adicionando secretina endovenosa que permite evaluar los cambios en distensibilidad en el diámetro del conducto pancreático así como la producción y excreción de jugo pancreático el cual se evalúa al observar el llenado en el duodeno posterior a la estimulación. Esta prueba tiene una sensibilidad del 69% y una especificidad del 90% para el diagnóstico de IPE. Nuevamente, el gran problema de esta técnica es el costo asociado a la poca o nula disponibilidad de la secretina en la mayor parte de países.

En pacientes con pancreatitis crónica se ha descrito una correlación directa entre los criterios diagnósticos por ultrasonido endoscópico y la prevalencia de IPE, llegando a observar hasta en el 83% de los pacientes con calcificaciones y dilatación del ducto pancreático principal.

La presencia de IPE se puede investigar con A) pruebas que evalúan la función pancreática como el coeficiente de absorción de grasas (CFA) y la prueba de aliento con triglicéridos mixtos marcados con carbono 13 (^{13}C -MTG), B) pruebas que evalúan la secreción pancreática como la elastasa fecal y C) métodos que evalúan las consecuencias de la IPE como una evaluación nutricional.

Por años se ha considerado a la determinación del coeficiente de absorción de grasa como el patrón de oro para el diagnóstico de IPE, utilizando el método de Van de Kamer que cuantifica la excreción de grasa en heces recolectadas durante 72 horas. La excreción mayor a 7 gramos de grasa por día es diagnóstica de esteatorrea. Esta técnica es muy poco práctica, incómoda y desagradable tanto para el paciente como para el personal de laboratorio por lo que prácticamente no es de utilidad hoy día. El uso del esteatocrito no es adecuado por su variabilidad según la ingesta del paciente por lo que su sensibilidad es muy baja.

La prueba de aliento (^{13}C -MTG) es la única que ha sido comparada con la CFA y ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad superior al 90% para diagnóstico de IPE, lamentablemente su disponibilidad es muy limitada. La elastasa es una enzima secretada por el páncreas que permanece inalterada durante el tránsito intestinal por lo que una concentración alta en materia fecal es un reflejo del normal funcionamiento exocrino de la glándula. Sus ventajas son que se puede cuantificar en una muestra aislada de heces donde permanece estable hasta por una semana. Se considera normal cuando su valor está $\geq 200\mu\text{g/g}$ y

aunque no existe un punto de corte para el diagnóstico de IPE un valor $<50 \mu\text{g/g}$ es consistente con su presencia aunque algunos autores recomiendan iniciar tratamiento enzimático sustitutivo con valores de elastasa fecal $<100 \mu\text{g/g}$

Los niveles por debajo de los valores normales de vitamina E circulante, proteína ligada a retinol, albúmina y pre albúmina, así como un nivel de Mg $<2.05 \text{mg/dL}$ son parámetros que nos pueden ayudar a detectar tempranamente las consecuencias de una disfunción en la función exocrina del páncreas.

Tratamiento de la IPE

Siendo el problema base una secreción inadecuada de enzimas que aseguren una digestión y absorción adecuada de los alimentos, el tratamiento fundamental está dirigido al reemplazo de forma exógena de las mismas.

La cantidad de enzimas secretadas por el páncreas es 10 veces superior a la necesaria por lo que como mínimo se deben dar al menos el 10% de la secreción normal lo cual corresponde a un mínimo de 30,000 U de lipasa que deben estar disponibles en el duodeno en el mismo momento en que los alimentos alcanzan ese nivel.

Existen tres problemas fundamentales que las enzimas deben solventar para poder llegar al duodeno en forma activa. La lipasa se inactiva en un pH ácido como el gástrico llegando en forma activa tan sólo un 8% del total administrado. Este problema puede ser solventado al administrar preparados con cubierta entérica capaces de liberar la lipasa al alcanzar un pH más alcalino. El segundo problema es una falta de sincronización del vaciamiento de los alimentos y las enzimas hacia el duodeno ya que el píloro sólo permite el paso de partículas menores a 2mm de diámetro lo cual es solventado al administrar microesferas o aún mejor minimicroesferas ya que éstas últimas tienen un diámetro que oscila entre los 0.7 y 1.6mm de diámetro. El tercer problema que deben solventar los preparados enzimáticos es la inactivación de la lipasa mediada por proteasas lo cual puede mejorar al emplear preparados con baja actividad en quimotripsina. Es por esto que de los preparados enzimáticos disponibles, sólo las minimicroesferas o microesferas con cubierta entérica en cápsula han demostrado eficacia terapéutica. Estas deben darse en dosis que oscilan entre los 40,000 a 50,000 unidades de lipasa durante cada una de las comidas principales y la mitad de la dosis en caso de meriendas, observándose una mejor respues-

ta cuando éstas son administradas CON la comida o inmediatamente al finalizar la misma que cuando son ingeridas previo a los alimentos. En algunos pacientes con respuesta insatisfactoria puede haber un mayor efecto al adicionar un inhibidor de la bomba de protones para contrarrestar la acidez gástrica lo cual mejora la eficacia del tratamiento enzimático. Además se debe mantener un adecuado soporte alimenticio que prevenga las deficiencias nutricionales que estos pacientes desarrollan. En este punto es importante resaltar que un paciente con adecuada reposición enzimática debe ser capaz de llevar una dieta alimentaria normal sin restricciones con lo cual aseguramos un adecuado aporte de vitaminas y minerales que ayudaran a evitar las posibles complicaciones propias de un estado de malnutrición crónica además de la esteatorrea, pérdida de peso y cualquier otro síntoma de una mala digestión.

El objetivo principal del tratamiento es asegurar un estado nutricional normal.

Conclusión

La Insuficiencia Pancreática Exocrina es una entidad mucho más frecuente de lo que podemos imaginar, sólo como ejemplo recuerden que al menos el 30% de los pacientes diabéticos la presentan. El objetivo primario NO debe ser el tratamiento de la esteatorrea como tradicionalmente se ha hecho sino es mucho más trascendental el evitar la malnutrición del paciente, lamentablemente los métodos diagnósticos en muchos casos están fuera del alcance en la práctica clínica diaria por lo que debemos sustentar un alto índice de sospecha sobre todo en los pacientes que presentan patologías potenciales (Tabla 1) y realizar escrutinios específicamente con los parámetros bioquímicos que se alteran en estos pacientes ya que en su mayoría están disponibles en los laboratorios de referencia convencionales. El único tratamiento plenamente establecido es la terapia de reemplazo enzimático con cápsulas de minimicroesferas de forma crónica en la mayoría de los casos, lo cual llevara a que reduzcamos los riesgos de nuestros pacientes como consecuencia de una mal nutrición crónica.

Tabla 1.
Causas de IPE

Pancreáticas	No Pancreáticas
Pancreatitis crónica	Cirugía GI ○ Gastrectomía/bypass ○ Duodenectomía/bypass
Cáncer de Páncreas	Enfermedades Intestinales ○ Enfermedad Celíaca ○ Enfermedad de Crohn
Pancreatitis Aguda	pH duodenal ácido
Diabetes Mellitus	
Fibrosis Quística	
Pancreatectomía	

Bibliografía Consultada

- 1.-Andersson E. and Andersson R. Exocrine insufficiency in acute pancreatitis. *Scan J Gastroenterol* 2004;39(11):1035-1039 DOI:10.1080/00365520410003164
- 2.-Boreham B and Ammori BJ. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatology* 2003;3:303-308
- 3.-Hardt P and Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication neuropathy or a different type of diabetes? *Experimental Diabetes Research* 2011;article ID 761950, 7 pages. DOI:10.1155/761950
- 4.-Dominguez-Muñoz JE. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(Supl 2):22-28
- 5.-Dominguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Supl 2):12-16
- 6.-Dominguez-Muñoz JE et al. Effect of the administration Schedule on the efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:993-1000
- 7.-Dominguez-muñoz JE et al. Endoscopic Ultrasonography of the Pancreas as an Indirect Method to Predict Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2012;41:724-728
- 8.-Conwell D, Lee L, Yadav D et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis. Evidence-Based Report on Diagnosis Guidelines. *Pancreas* 2014;43:1143-1162
- 9.-Martínez J, Abad-Gonzalez A, Aparicio J et al. Recomendaciones del Club Español Pancreático para el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis crónica: parte 1 (diagnóstico). *Gastroenterol Hepatol* 2013;36(5):326-339
- 10.-De-Madaria E, Abad-Gonzalez A, Aparicio J et al. Recomendaciones del Club Español Pancreático para el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis crónica: parte 2 (tratamiento). *Gastroenterol Hepatol* 2013;36(6):422-436
- 11.-Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association of the study of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2013 november 28; 19(44):7930-7946
- 12.-Lindkvist B, Dominguez-Muñoz E, Luaces-Regeira M et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012;12:305-310
- 13.-Lindkvist B, Phillips M and Dominguez-Muñoz E. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2015.07.001>
- 14.-Montalto G et al. Lipoproteins and Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 1994;9(1):137-138
- 15.-Dominguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy: Exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB* 2009;11(Supl 3):3-6
- 16.-Leeds JS et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:265-271

El antibacteriano que
Usted necesita...

Yersinia enterocolitica

Prof

Mycobacterium avium, complejo

Neisseria gonorrhoeae

Enterobacter spp.

Específico, c

***Rifaximina, el antibiótico
Aprobado por la FDA
para el tratamiento de S
con predominio a diarrea (Rom
con predominio a diarrea (Rom***

CBG



Mínima absorción
<1%



Profaxim® 200mg
Clasidol 200 mg

CBG

Profaxim® 200mg
RIFAXIMINA 200 mg Cápsulas Blandas

14
CAPSULAS BLANCAS



SUCEPTIBILIDAD IN VITRO DEL HELICOBACTER PYLORI A EXTRACTOS DE PLANTAS MEDICINALES DE USO COMÚN EN GUATEMALA

Figueroa, W1; Serrano, C1; Zuchini R.2; Estévez, I3; Lee, P3

¹Estudiantes de Medicina, Universidad de San Carlos de Guatemala

²Gastroenterólogo, miembro de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia digestiva de Guatemala

³Catedráticas Unidad de Inmunología y Microbiología, Universidad de San Carlos de Guatemala

ABSTRACT

Helicobacter pylori has developed a high antibiotic resistance over time. Therefore, we have focused on investigating the antimicrobial effects of eight medicinal plants commonly used in Guatemala on *H. pylori*, as a complement to current standard treatment regimes.

We report that Oregano (*Origanum vulgare*) and Lemongrass (*Cymbopogon citratus*), inhibited the growth of *H. pylori* in vitro. Our findings open a venue of investigation for these and other herbal extracts as potential contributors to current treatment regimes, with the goal to improve current eradication rates.

RESUMEN

El *Helicobacter pylori* ha desarrollado una alta resistencia a los antibióticos utilizados actualmente para su tratamiento. Por lo tanto, nos hemos dedicado a investigar la susceptibilidad del *H. pylori* a los efectos antimicrobianos de ocho extractos de plantas medicinales de uso común en Guatemala que pudieran servir como un complemento al tratamiento actual.

De los ocho extractos utilizados, se comprobó la capacidad de inhibición de crecimiento in vitro del *H. pylori* al extracto de Orégano (*Origanum vulgare*) y Hoja de té de limón (*Cymbopogon citratus*). Esto abre la puerta a la investigación de éstos y otros extractos como coadyuvantes de las terapias actuales en busca de mejorar las tasas actuales de erradicación.

INTRODUCCIÓN

Se estima que en Guatemala la prevalencia de infección por *H. pylori* es de 65% en adultos mayores de 21 años. De los adultos infectados, se calcula que el 86.3% pertenece a un estrato socioeconómico bajo y estudios de sensibilidad apuntan a más de un 20% de resistencia a la claritromicina ^[1, 2].

La resistencia a los antibióticos utilizados en el tratamiento del *H. pylori* han abierto mundialmente la investigación a nuevos esquemas de tratamiento con otras drogas como los probióticos ^[3], linezolid ^[4], bloqueadores de ácido competitivos de potasio ^[5] y plantas de uso medicinal ^[6-9], entre otros.

Guatemala cuenta con una amplia variedad de especies vegetales de uso medicinal ^[10-13]. A través de encuestas etnobotánicas y revisión de literatura se conoce que en Guatemala se utilizan 385 plantas pertenecientes a 95 familias para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales. Las plantas utilizadas en el presente estudio fueron seleccionadas debido a su uso tradicional y de acuerdo a su uso registrado en la literatura para el tratamiento de al menos un tipo de afección gastrointestinal.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se utilizaron extractos etanólicos al 10% preparados por la Facultad de Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala de ocho plantas utilizadas comúnmente con fines medicinales en Guatemala (entre paréntesis nombres comunes):

- *Cinnamomun zeylanicum* (canela) [13, 14]
- *Cuminum cyminun* (comino) [15]
- *Cymbopogon citratus* (té de limón) [16]
- *Hipericum perforatum* (corazoncillo) [17, 18]
- *Moringa Oleifera* (moringa) [10, 19]
- *Origanum vulgare* (orégano) [13, 20]
- *Salvia hispanica* (chía o chan) [21]
- *Zingiber officinalis* (gengibre) [22]

Se utilizaron dos diferentes cepas de *H. pylori* obtenidas de dos diferentes pacientes, tituladas como cepa #1 y cepa #2. Las muestras fueron obtenidas por medio de biopsias gástricas tomadas por gastroscopía y cultivadas en el Laboratorio de Microbiología de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Se realizó prueba de rápida de ureasa a los cultivos para confirmar el crecimiento y actividad de *H. pylori*.

Se prepararon discos impregnados con cada uno de los extractos etanólicos y se colocaron 4 discos por cada caja de Petri. Lo anterior debido a la conocida dificultad para cultivar *H. pylori* y por lo tanto a la alta posibilidad que el *H. pylori* no creciera en el cultivo o que el mismo se contaminara. No se tomarían en cuenta muestras en que los halos de inhibición (de estar presentes), interfirieran entre sí, porque sería difícil en dicho caso saber cuál era el

disco que la producía. Consideramos que de ésta forma, podíamos aumentas las posibilidades de éxito del estudio, disminuyendo el número de cultivos con crecimiento de *H. pylori* necesarios para obtener un análisis significativo sin comprometer los resultados.

Para cada análisis se realizó una prueba de hipótesis binomial. Para la prueba de hipótesis binomial, se requirieron 5 réplicas como mínimo para un nivel de significancia $\alpha = 0.05$ (según la tabla de distribución binomial).

RESULTADOS

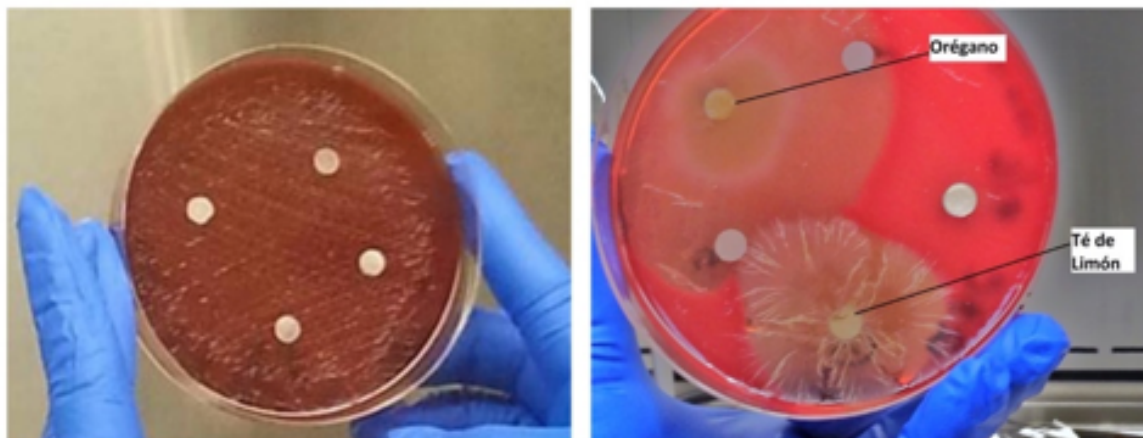
De los ocho extractos utilizados, el *Cymbopogon citratus* (té de limón) y el *Origanum vulgare* (orégano), fueron los únicos que produjeron consistentemente un halo de inhibición en una de las dos cepas cultivadas (cepa #1) (Tabla 1 y figura 1). Dicho resultado fue reproducido en diferentes cajas de Petri. En la otra cepa, no se observó halo de inhibición con ninguno de los extractos.

El resto de extractos no generaron consistentemente halos de inhibición, presentando en algunos cultivos algunos halos discretos, pero éstos no fueron observados en otros cultivos ni pudieron ser reproducidos, por lo que el resultado fue tomado como negativo.

Tabla 1. Halo de inhibición de 8 extractos de plantas en dos cepas de *H. pylori*

Extractos	<i>H. pylori</i> cepa #1	<i>H. pylori</i> cepa #2
<i>Zingiber officinalis</i>	NEGATIVO	NEGATIVO
<i>Cymbopogon citratus</i>	POSITIVO	NEGATIVO
<i>Origanum vulgare</i>	POSITIVO	NEGATIVO
<i>Moringa Oleífera</i>	NEGATIVO	NEGATIVO
<i>Cuminum cyminun</i>	NEGATIVO	NEGATIVO
<i>Hipericum perforatum</i>	NEGATIVO	NEGATIVO
<i>Cinnamomun zeylanicum</i>	NEGATIVO	NEGATIVO
<i>Salvia hispanica</i>	NEGATIVO	NEGATIVO

Figura 1. Cultivo de *H. pylori* (izquierda) y halos de inhibición de *H. pylori* (derecha). Nótese la actividad inhibitoria producida por extractos de Orégano y té de limón.



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La presente investigación forma parte de un grupo de estudios de tamizaje diseñados para identificar plantas utilizadas tradicionalmente para el tratamiento de afecciones gastrointestinales en busca de actividad contra *H. pylori*. Las especies botánicas a estudiarse se obtuvieron de datos publicados previamente en base a su uso popular tradicional en la población guatemalteca, seleccionando para el estudio, ocho plantas utilizadas con mayor frecuencia en afecciones gástricas crónicas.

Pareciera que al igual que en la resistencia a antibióticos, existe resistencia al efecto de los extractos utilizados, debido a que dos de ellos: el *Cymbopogon citratus* (té de limón) y el *Origanum vulgare* (orégano), presentaron una inhibición significativa del crecimiento in vitro de una de las cepas de *H. pylori*, pero no de la otra. Mientras tanto, el resto de extractos utilizados, los cuales son comunmente utilizados en Guatemala y otros países con evidencia anecdotal y empírica para el tratamiento de múltiples trastornos gastrointestinales, incluyendo infección por *H. pylori*, no tuvieron ningún efecto a la concentración utilizada en las cepas expuestas. Es interesante mencionar que la cepa susceptible a la inhibición de los extractos utilizados, era resistente a la claritromicina. Dado lo

anterior, la sensibilidad a diferentes antibióticos y su relación con la sensibilidad a los extractos de plantas es un punto interesante a analizar en el futuro.

En próximos estudios, el uso de diferentes cepas previamente caracterizadas por métodos moleculares y el uso de extractos preparados a diferentes concentraciones, podrían mostrar con más detalle la actividad anti *H. pylori* de las plantas estudiadas y abrir la posibilidad de ensayos clínicos en los que se puedan utilizar como una terapia coadyuvante al régimen farmacológico establecido.

RECONOCIMIENTO

Al grupo D4 de tercer año de Medicina 2015 USAC, por su participación como colaboradores en el presente estudio.

FINANCIAMIENTO

Unidad de Investigación del centro metropolitano universitario, USAC.

Laboratorio de Investigaciones Biomédicas del centro metropolitano Universitario, USAC

BIBLIOGRAFÍA

1. Camargo, M.C., et al., The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*, 2014. 109(4): p. 485-95.
2. Morgan, D.R., et al., Risk of recurrent *Helicobacter pylori* infection 1 year after initial eradication therapy in 7 Latin American communities. *JAMA*, 2013. 309(6): p. 578-86.
3. Kafshdooz, T., et al., Role of Probiotics in Managing of *Helicobacter Pylori* Infection: A Review. *Drug Res (Stuttg)*, 2016.
4. Boyanova, L., et al., Linezolid susceptibility in *Helicobacter pylori*, including strains with multidrug resistance. *Int J Antimicrob Agents*, 2015. 46(6): p. 703-6.
5. Shi, J., Y. Jiang, and Y. Zhao, Promising in vitro and in vivo inhibition of multidrug-resistant *Helicobacter pylori* by linezolid and novel oxazolidinone analogues. *J Glob Antimicrob Resist*, 2016. 7: p. 106-109.
6. Safavi, M., M. Shams-Ardakani, and A. Foroumadi, Medicinal plants in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Pharm Biol*, 2015. 53(7): p. 939-60.
7. Njume, C., A.A. Jide, and R.N. Ndip, Aqueous and organic solvent-extracts of selected south African medicinal plants possess antimicrobial activity against drug-resistant strains of *Helicobacter pylori*: inhibitory and bactericidal potential. *Int J Mol Sci*, 2011. 12(9): p. 5652-65.
8. Robles-Zepeda, R.E., et al., Antimicrobial activity of Northwestern Mexican plants against *Helicobacter pylori*. *J Med Food*, 2011. 14(10): p. 1280-3.
9. Zaidi, S.F., et al., Bactericidal activity of medicinal plants, employed for the treatment of gastrointestinal ailments, against *Helicobacter pylori*. *J Ethnopharmacol*, 2009. 121(2): p. 286-91.
10. Kufer, J., et al., Historical and modern medicinal plant uses--the example of the Ch'orti' Maya and Ladinos in Eastern Guatemala. *J Pharm Pharmacol*, 2005. 57(9): p. 1127-52.
11. Morales, C., et al., Preliminary screening of five ethnomedicinal plants of Guatemala. *Farmaco*, 2001. 56(5-7): p. 523-6.
12. Navarro, M.C., et al., Antibacterial, antiprotozoal and antioxidant activity of five plants used in Izabal for infectious diseases. *Phytother Res*, 2003. 17(4): p. 325-9.
13. Miller, A.B., et al., The antibacterial and antifungal activity of essential oils extracted from Guatemalan medicinal plants. *Pharm Biol*, 2015. 53(4): p. 548-54.
14. Nabavi, S.F., et al., Antibacterial Effects of Cinnamon: From Farm to Food, Cosmetic and Pharmaceutical Industries. *Nutrients*, 2015. 7(9): p. 7729-48.
15. Awan, U.A., et al., Antibacterial screening of traditional herbal plants and standard antibiotics against some human bacterial pathogens. *Pak J Pharm Sci*, 2013. 26(6): p. 1109-16.
16. Srivastava, U., et al., In vitro antibacterial, antioxidant activity and total phenolic content of some essential oils. *J Environ Biol*, 2015. 36(6): p. 1329-36.
17. Suntar, I., et al., Antimicrobial effect of the extracts from *Hypericum perforatum* against oral bacteria and biofilm formation. *Pharm Biol*, 2016. 54(6): p. 1065-70.
18. Clark, T.N., et al., Isolation of (-)-avenaciolide as the antifungal and antimycobacterial constituent of a *Seimatosporium* sp. Endophyte from the medicinal plant *Hypericum perforatum*. *Nat Prod Commun*, 2014. 9(10): p. 1495-6.
19. Caceres, A., et al., Pharmacological properties of *Moringa oleifera*. 1: Preliminary screening for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol*, 1991. 33(3): p. 213-6.
20. Coccimiglio, J., et al., Antioxidant, Antibacterial, and Cytotoxic Activities of the Ethanolic *Origanum vulgare* Extract and Its Major Constituents. *Oxid Med Cell Longev*, 2016. 2016: p. 1404505.
21. Ullah, R., et al., Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (*Salvia hispanica* L.): a review. *J Food Sci Technol*, 2016. 53(4): p. 1750-8.
22. Dhiman, R., et al., In Vitro Antimicrobial Activity of Spices and Medicinal Herbs against Selected Microbes Associated with Juices. *Int J Microbiol*, 2016. 2016: p. 9015802.

INSUFICIENCIA ADRENAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS (SÍNDROME HEPATOADRENAL)

A. Sánchez¹; I. García – Martínez²; A. Chocó³

¹Residente de Gastroenterología, Hospital Roosevelt, Guatemala.

²Gastroenterólogo. Unidad de Gastroenterología, Hospital Roosevelt Guatemala.

³Asesor Estadístico y de Investigación en Ciencias de la Salud, Hospital Roosevelt, Guatemala

RESUMEN

Introducción: El Síndrome Hepatoadrenal es una complicación recién definida; se caracteriza por insuficiencia adrenal (IA) en pacientes con enfermedad hepática avanzada, se cree que su presencia es un factor de mortalidad temprana; actualmente no existen estudios que demuestren la frecuencia de éste síndrome en Guatemala.

Objetivo: Determinar la frecuencia de insuficiencia adrenal en pacientes cirróticos sin inestabilidad hemodinámica en los servicios de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital Roosevelt de Guatemala, de enero a octubre del año 2016.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, analítico, transversal. Se incluyeron pacientes adultos entre las edades de 18-75 años de edad, se determinaron los perfiles bioquímicos, hematológicos y de coagulación; se determinó la función adrenal realizando niveles de cortisol sérico y hormona adrenocorticotropa (06:00 y 18:00 horas). IA se definió: niveles de cortisol sérico por debajo de 5 ug/dl.

Resultados: 55 pacientes, sexo masculino (58%), media de edad fue de 50 +/-13 años, media score MELD 17 +/-9, Score Child-Pugh B y C (70%), la mayoría hospitalizados (67%), etiología más frecuente la alcohólica (53%). Se encontró que 23 pacientes (42%) presentaron valores medios de cortisol en 2.3 ug/dl ($V \sigma 1.02$) evidenciando la presencia de insuficiencia adrenal y el resto de pacientes (58%) con valores de 13.27 ug/dl ($\sigma 4.75$). IA se presentó con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis descompensada, presencia de ascitis, encefalopatía hepática y en estadios avanzados según la clasificación Child Pugh y el score MELD.

Conclusiones: Se demostró que la frecuencia de Insuficiencia Adrenal en pacientes cirróticos sin inestabilidad hemodinámica es alta (42%), y la presencia de ésta puede estar relacionada a la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Hepatoadrenal, Insuficiencia Adrenal, Roosevelt, Guatemala

Abstract

Introduction: The Hepatoadrenal syndrome is a newly defined complication; is characterized by adrenal insufficiency (AI) in patients with advanced liver disease, it can predict the mortality irrespective of severity of liver disease; currently there are no studies that show the frequency of this syndrome in Guatemala. **Objective:** Determine the frequency of adrenal insufficiency in cirrhotic patients without hemodynamic instability in a tertiary hospital of Guatemala. **Materials and Methods:** Prospectively data of adult patients with liver cirrhosis was collected during the months of January to October 2015; hematological, biochemical and coagulation profiles were determined, adrenal insufficiency was determined by total serum cortisol < 5 ug/dl. Patients with hemodynamic instability (defined by mean blood pressure less than 60 mmHg or being vasopressors-dependent) or those with history of use of corticosteroids or immunosuppressive agents were excluded. Quantitative data were expressed as mean and standard deviation, analyzed using T test, qualitative data were expressed in numbers (%) and analyzed using Fisher's exact or chi-square test. Statistical analysis was conducted using the SPSS 17.0 statistical package. **Results:** 55 patients were included (mean age 50 +/- 13 years, males 58%). The mean MELD score was 17 +/-9, Child-Pugh Score (CP) B and C (35% each one), inpatient (67%). The more frequent etiology of cirrhosis was alcohol (53%). 23 patients (42%) showed mean values of cortisol of 2.3 ug/dl ($\sigma 1.02$) demonstrating the presence of AI and the rest of patients (58%) had normal adrenal function. AI was more frequently in patients with decompensated cirrhosis, presence of ascites and encephalopathy ($p < 0.05$). Serum creatinine, total bilirubin, AST, ALT values were significantly higher in the AI group ($p < 0.05$), and hemoglobin,

serum albumin, total protein, serum cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides levels were significantly lower in the AI group ($p < 0.05$). CP score, Meld Score and serum cortisol were different between those with and without AI ($p < 0.05$). Conclusions: In this study it was found that the frequency of adrenal insufficiency in cirrhotic patients without hemodynamic instability is high (42%), and the presence of this may be related to the progression of the liver disease.

Keywords: Hepatoadrenal, Adrenal Insufficiency, Roosevelt, Guatemala **INTRODUCCIÓN:** El síndrome Hepatoadrenal es una complicación recién definida, que se caracteriza por una inadecuada actividad celular corticosteroide, en pacientes con enfermedad hepática en el contexto de sepsis o de factores de stress. (1) La prevalencia exacta de insuficiencia adrenal es tema de controversia, se ha detectado en un 33% en pacientes con insuficiencia hepática aguda, en un 65% en enfermedad hepática crónica y sepsis, y hasta en un 92% en los pacientes recién trasplantados (2)

La cirrosis representa una condición predisponente para desarrollar insuficiencia adrenal, y la coexistencia de las dos pareciera estar asociada a un mal pronóstico. ⁽¹⁾

La patogénesis de éste síndrome no ha sido establecida, sin embargo se cree que el colesterol juegue un papel importante como principal precursor de la síntesis de esteroides, incluso estudios experimentales sugieren que la fracción HDL es el sustrato principal en las glándulas adrenales. ⁽³⁾

Otra teoría indica que los pacientes con cirrosis tienen niveles elevados de sustancias pro inflamatorias, como endotoxinas y citoquinas (IL-1 y 6); estas se creen que pueden inducir falla hepática y de otros órganos como las glándulas adrenales. ⁽⁴⁾

El diagnóstico de la insuficiencia adrenal en cirróticos se realiza de acuerdo a varias pruebas serológicas, principalmente la medición de las concentraciones de cortisol libre o total, incluso ha sido el método óptimo en la práctica clínica diaria. ⁽⁵⁾

De acuerdo a los estudios de laboratorio, la porción HDL del colesterol es la lipoproteína principal como sustrato para la formación de esteroides en la glándula adrenal, la cual es incapaz de almacenar cortisol libre, por lo que se menciona que en la mayoría de pacientes con disfunción hepática los niveles de ésta lipoproteína son bajos. ⁽⁶⁾

En algunos estudios se ha descrito que la insuficiencia adrenal en pacientes cirróticos y que no presentan

inestabilidad hemodinámica alcanza hasta un 58%, incluso la presencia de éste síndrome predice mortalidad temprana y éste factor predictivo es independiente de los score de MELD y Child Pugh. (7) La infección por virus de hepatitis B incluso pareciera ser un factor de riesgo para presentar insuficiencia adrenal, en un estudio se demostró que éstos pacientes tienen niveles de cortisol bajos en ausencia de infecciones bacterianas, se cree que el eje hipotálamo-pituitario-adrenal se encuentra afectado en los pacientes portadores del virus de Hepatitis B. ⁽⁸⁾

A pesar de que la insuficiencia adrenal se ha descrito en pacientes cirróticos en estado crítico, actualmente se piensa que el síndrome Hepatoadrenal se presenta en pacientes sin evidencia de inestabilidad hemodinámica, falta por dilucidar si ésta condición es un factor que predice mortalidad temprana en estos pacientes. ⁽⁹⁾

En Guatemala actualmente no hay estudios sobre la prevalencia de insuficiencia adrenal en pacientes con cirrosis, especialmente aquellos que se encuentran hemodinámicamente estables.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de insuficiencia adrenal en pacientes cirróticos en los servicios de Medicina Interna y Gastroenterología del Hospital Roosevelt Guatemala; durante el período de Enero a Octubre de 2016.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo analítico, transversal en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante el período de enero a octubre del año 2016. Se incluyeron pacientes con cirrosis entre las edades de 18-75 años, ingresados en los servicios de Medicina Interna, siendo el diagnóstico de cirrosis realizado en base a datos clínicos y ultrasonográficos.

Se excluyeron a pacientes con a) inestabilidad hemodinámica (definida por presión arterial media menos de 60 mmHg o que sean dependientes de vasopresores en el momento de la evaluación); b) pacientes con diagnóstico de enfermedad adrenal; c) uso de corticosteroides o inmunosupresores; d) pacientes que no dieran consentimiento informado para participar en el estudio. Se determinaron los perfiles bioquímicos, hematológicos y de coagulación; a través de la revisión de los registros clínicos, se determinó la función adrenal realizando niveles de cortisol sérico y hormona adrenocorticotropa (06:00 y 18:00 horas). IA se definió como: niveles de cortisol sérico por debajo de 5 ug/dl.

Los datos cuantitativos se expresaron en medias y

desviación estándar, analizados usando prueba T, los datos cualitativos se expresaron en números (%) y analizados con el test exacto de Fisher y chi cuadrado. Valor $P < 0.05$ se consideró significativo, el análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS: Desde Enero a Octubre de 2016 se incluyeron 55 pacientes, la mayoría era de sexo masculino (58%) y la media de edad fue de 50 años con una DE 13.5 años. El 67% se encontraban hospitalizados y el resto se encontraban de forma ambulatoria, la mayoría de pacientes (67%) eran originarios de la ciudad de Guatemala, la media de tiempo de diagnóstico de cirrosis fue 14 meses. La etiología más frecuente de cirrosis fue la alcohólica (58%). Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes incluidos se muestran en las tablas 1 y 2.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo analítico, transversal en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante el período de enero a octubre del año 2016. Se incluyeron pacientes con cirrosis entre las edades de 18-75 años, ingresados en los servicios de Medicina Interna, siendo el diagnóstico de cirrosis realizado en base a datos clínicos y ultrasonográficos. Se excluyeron a pacientes con a) inestabilidad hemodinámica (definida por presión arterial media menos de 60 mmHg o que sean dependientes de vasopresores en el momento de la evaluación); b) pacientes con diagnóstico de enfermedad adrenal; c) uso de corticosteroides o inmunosupresores; d) pacientes que no dieran consentimiento informado para participar en el estudio. Se determinaron los perfiles bioquímicos, hematológicos y de coagulación; a través de la revisión de los registros clínicos, se determinó la función adrenal realizando niveles de cortisol sérico y hormona adrenocorticotropa (06:00 y 18:00 horas). IA se definió como: niveles de cortisol sérico por debajo de 5 ug/dl.

Los datos cuantitativos se expresaron en medias y desviación estándar, analizados usando prueba T, los datos cualitativos se expresaron en números (%) y analizados con el test exacto de Fisher y chi cuadrado. Valor $P < 0.05$ se consideró significativo, el análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS: Desde Enero a Octubre de 2016 se incluyeron 55 pacientes, la mayoría era de sexo masculino (58%) y la media de edad fue de 50 años con una DE 13.5 años. El 67% se encontraban hospitalizados y el resto se encontraban de forma ambulatoria, la mayoría de pacientes (67%) eran originarios de la ciudad de Guatemala, la media de tiempo de diagnóstico de cirrosis fue 14 meses. La etiología más frecuente de cirrosis fue la alcohólica (58%). Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes incluidos se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Halo de inhibición de 8 extractos de plantas en dos cepas de *H. pylori*

Parámetro	n	%
Género		
Masculino	32	58%
Femenino	23	42%
Lugar de Procedencia		
Guatemala	37	67%
Sacatepéquez	3	6%
Escuintla	2	4%
Chimaltenango	2	4%
Jutiapa	2	4%
Sololá	2	4%
Otros	7	11%
Etiología de la cirrosis		
Alcohol	29	53%
Esteatohepatitis	10	18%
Hepatitis C	6	11%
Idiopática	4	7%
Hepatitis B	3	6%
Autoinmune	3	6%
CBP	1	2%
Cirrosis compensada	31	56%
Presencia de Varices		
Esofágicas	43	78%
Ascitis	34	62%
Encefalopatía Hepática	17	31%
CTP score		
A	17	31%
B	19	35%
C	19	35%

Tabla 2. Características basales de los pacientes incluidos (N = 55)

Parámetros	Media ($\bar{x}$)	Desviación Estándar (σ)
Edad, años	50	13.5
MELD score	17	9
Hemoglobina g/dl	10.4	1.64
Plaquetas, K/ul	119	47
WBC, K/ul	7.35	4.38
INR	1.5	0.45
Creatinina sérica, mg/dl	1.27	0.87
Bilirrubina total, mg/dl	3.49	4.36
AST, U/l	99	71
ALT, U/l	82	52
FAL, U/l	195	86
GGT, U/l	178	128
Proteínas totales, g/dl	5.84	0.84
Albúmina sérica, g/dl	3.14	0.88
Colesterol Total, mg/dl	81	24
HDL, mg/dl	24	8
LDL, mg/dl	71	17
Triglicéridos, mg/dl	119	50

La media de cortisol sérico a.m. en todos los pacientes fue de 8.7 ug/dl (rango entre 6.9-10.47 ug/dl) y la media de hormona adrenocorticotropa sérica 45.6 ug/dl (rango 35.8-55.2 ug/dl). Se encontró que 23 pacientes (42%) presentaron valores medios de cortisol en 2.3 ug/dl (DE 1.02) indicando la presencia de insuficiencia adrenal y el resto de pacientes (58%) valores medios de 13.27 ug/dl (DE 4.75); ésta insuficiencia adrenal era primaria de acuerdo a los valores de hormona adrenocorticotropa.

Varios parámetros de base se correlacionaron con la presencia de insuficiencia adrenal, los cuales se muestran en la tabla No. 3 y 4. La insuficiencia adrenal se presentó con mayor frecuencia en pacientes con

cirrosis descompensada, la presencia de ascitis, encefalopatía hepática y en estadios avanzados según la clasificación Child Pugh y el score MELD.

Las plaquetas, WBC, INR, ALT, GGT, y FAL no tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con y sin insuficiencia adrenal, los valores de creatinina sérica, bilirrubina total, AST, ALT fueron significativamente más altos en los pacientes con insuficiencia adrenal, mientras que los valores de hemoglobina, proteínas totales, albúmina sérica, niveles de colesterol sérico, HDL, LDL, triglicéridos fueron estadísticamente menores en los pacientes con insuficiencia adrenal comparado con los que no la tenían. (Tabla 4)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

A pesar de que no existe un consenso definitivo sobre la existencia del Síndrome Hepatoadrenal, en este estudio se logró demostrar que la insuficiencia adrenal está presente en el 42% de los pacientes cirróticos. La mayoría de estudios sobre insuficiencia adrenal en enfermedad hepática crónica se ha realizado en pacientes en estado crítico (5), el presente estudio fue realizado en pacientes quienes no presentaban inestabilidad hemodinámica. Algunos autores han encontrado que la falla adrenal se presenta en pacientes con enfermedad hepática avanzada y se correlaciona con la severidad de la enfermedad (10).

Se encontró que el 75% de los pacientes con IA presentaban algún tipo de infección, siendo la peritonitis bacteriana y la infección del tracto urinario las más frecuentes, esto se correlaciona con los estudios en donde se ha demostrado que más del 50% de pacientes con cirrosis e infecciones presentan falla adrenal (11)

Se han descrito varias prevalencias de éste síndrome sin embargo la variación de éstas se debe a la forma de definir insuficiencia adrenal, en nuestro estudio se utilizaron los niveles de cortisol sérico en am y pm.

Se encontró una posible relación directamente proporcional del estadio de la enfermedad hepática (medido a través de las escalas de Child Pugh y MELD) con la presencia de insuficiencia adrenal, este hallazgo es similar a otros estudios (12); en donde se demuestra que la presencia de insuficiencia adrenal se presenta en pacientes con cirrosis descompensada, siendo la IA un factor predictor de mortalidad en estos pacientes.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con IA presentaron niveles de colesterol, HDL, LDL

significativamente más bajos que los que no presentaron IA, actualmente el mecanismo por el que la enfermedad hepática crónica conduce a disfunción adrenal se desconoce, sin embargo los niveles bajos de colesterol parecen jugar un papel importante ya que éstos son precursores para la biosíntesis de esteroides en las glándulas adrenales siendo la proporción HDL el sustrato más importante ⁽⁷⁾.

Ya se ha demostrado en algunos estudios que la presencia de Insuficiencia Adrenal disminuye la supervivencia en los pacientes cirróticos; por lo que la identificación de IA debe ser pronta para incrementar la vigilancia en estos pacientes evitando deterioro pos-

terior, a pesar de esto la utilización de tratamiento con esteroides aún no ha sido estudiada a largo plazo y se desconocen los beneficios en añadirlos.

CONCLUSIONES:

En nuestro estudio se demostró que la prevalencia de Insuficiencia Adrenal en pacientes cirróticos sin inestabilidad hemodinámica es alta (42%), y la presencia de ésta puede estar relacionada a la progresión de la enfermedad (Child Pugh y MELD). Por lo tanto la investigación de la función adrenal debería de realizarse en pacientes con cirrosis ya que los que tienen IA se beneficiarían de un trasplante hepático temprano.

Comparación de las características de base en pacientes con y sin Insuficiencia Adrenal (N = 55)

Parámetro	Pacientes Sin IA		Pacientes Con IA		Valor p
	($\bar{X}$)	(σ)	($\bar{X}$)	(σ)	
Sexo					
Masculino	13	41%	19	83%	0.002
Femenino	19	59%	4	17%	
Etiología de la cirrosis					
Alcohol	11	34%	18	78%	0.166
Esteatohepatitis	8	25%	2	9%	
Hepatitis C	4	13%	2	9%	
Idiopática	4	13%	0	0%	
Hepatitis B	2	6%	1	4%	
Autoinmune	2	6%	1	4%	
CBP	1	3%	0	0%	
Cirrosis descompensada	8	25%	16	70%	0.002
Presencia de Varices Esofágica	26	81%	17	74%	0.53
Ascitis	15	47%	19	83%	0.011
Encefalopatía Hepática	5	16%	12	52%	0.007
CTP score					
A	16	50%	1	4%	<0.001
B	11	34%	8	35%	
C	5	16%	14	61%	

Tabla No. 4
Comparación de las características de base en pacientes con y sin
Insuficiencia Adrenal (N = 55)

Parámetro	Pacientes Sin IA		Pacientes Con IA		Valor p
	($\bar{X}$)	(σ)	($\bar{X}$)	(σ)	
Edad, años	52	13	48	14	0.258
MELD score	13	5	21	8	<0.001
Hemoglobina g/dl	10.9	1.66	9.9	1.47	0.024
Plaquetas, K/ul	125	57	112	30	0.345
WBC, K/ul	6.57	2.52	8.45	5.99	0.167
INR	1.44	0.44	1.62	0.46	0.157
Creatinina sérica, mg/dl	0.92	0.43	1.77	1.08	0.001
Bilirrubina total, mg/dl	1.94	1.10	5.64	6.05	0.008
AST, U/l	78	34	130	96	0.019
ALT, U/l	72	43	95	61	0.134
FAL, U/l	197	85	194	89	0.912
GGT, U/l	158	125	207	131	0.164
Proteínas totales séricas, g/dl	6.22	0.67	5.31	0.76	<0.001
Albúmina sérica, g/dl	3.55	0.77	2.57	0.67	<0.001
Colesterol Total, mg/dl	91	20	68	24	0.001
HDL, mg/dl	26	9	20	6	0.006
LDL, mg/dl	79	17	61	12	<0.001
Triglicéridos, mg/dl	137	55	95	30	0.002
Cortisol AM, ug/dl	13.27	4.75	2.3	1.02	0.001
Cortisol PM, ug/dl	13.15	3.75	2.53	0.92	0.001
ACTH, ug/dl	21	15	79	28	0.001

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gaetano Bertino, et al, Emerging hepatic syndromes: pathophysiology, diagnosis and treatment. Intern Emerg Med. 2016 Oct;11(7):905-16
2. O'Beirne J, Holmes M, Agarwal B, et al. Adrenal insufficiency in liver disease. What is the evidence? J Hepatol. 2007; 47:418–423.
3. Bochem AE, Holleboom AG, Romijn JA, Hoekstra M, Dall'Aglio GM, Motazacker MM, Hovingh GK et al (2013) High density lipoprotein as a source of cholesterol for adrenal steroidogenesis: a study in individuals with low plasma HDL-C. J Lipid Res 54:1698–1704
4. Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A (2015) Acute-on-chronic liver failure. Lancet 386:1576–1587.
5. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Germani G, Tsochatzis E, Thomas M et al (2012) Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. Hepatology 55:1282–1291.
6. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Liver cirrhosis and chronic

active hepatitis. Arch Intern Med. 1997; 157(7):792–796

7. Romesh Chawhani, et al. Adrenal insufficiency predicts early mortality in patients with cirrhosis. United European Gastroenterology Journal. 2015, Vol. 3(6) 529–538.

8. J. Zhang, et al. Reduced cortisol in the absence of bacterial infection in patients with hepatitis B virus cirrhosis Genetics and Molecular Research 14 (3): 7957-7963 (2015).

9. O'Beirne J, Holmes M, Agarwal B, et al. Adrenal insufficiency in liver disease—what is the evidence? J Hepatol 2007; 47: 418–423.

10. Harry R, Auzinger G and Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. Hepatology 2002; 36: 395–402

11. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. Hepatology 2006; 43: 673–681.

12. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis. J Hepatol 2011; 54: 243–250

COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE, TRATADA CON TRASPLANTE DE MATERIA FECAL

Dr. Roberto Zuchini¹; Dr. Claudio Ramírez

¹Gastroenterólogo, Hospital Centro Médico, Miembro de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Digestiva. Email: rzuchini@gmail.com

²Infectólogo, Hospital Centro Médico. Email: claudio_ramirez49@hotmail.com

Paciente femenina de 57 años, quien consultó por diarrea y distensión abdominal de 2 días de evolución.

Como antecedentes de importancia la paciente tenía historia de Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, diabetes mellitus tipo 2, trombosis venosa profunda, leucemia linfocítica crónica tratada con ibrutinib y alergia a la penicilina.

La paciente había presentado un episodio de neumonía hacía un mes, el cual fue tratado con moxifloxacina por una semana, después de lo cual desarrolló diarrea profusa. Se buscó *Clostridium difficile* en heces y el resultado fue positivo para toxina y antígeno, glóbulos blancos en 26,280, por lo que se le inició tratamiento con vancomicina y metronidazol por vía intravenosa durante una semana. Durante este tiempo también se le asoció colestiramina y rifaximina por la severidad de los síntomas.

Después de cuatro días de terminado el tratamiento, presenta erisipela en una pierna, por lo que se le da tratamiento con cefadroxilo. La erisipela desapareció, pero la paciente inicia de nuevo con diarrea profusa y distensión abdominal, por lo que reconsulta. Nuevamente se documenta antígeno y toxina de *Clostridium difficile* positivos y glóbulos blancos en 15,060.

La paciente fue hospitalizada por segunda ocasión para recibir tratamiento intravenoso con vancomicina y metronidazol IV, sin embargo, empeora significativamente su estado clínico con mayor número de deposiciones, fiebre y dolor abdominal. Durante su estancia hospitalaria vuelve a presentar síntomas iniciales de erisipela en pierna.

Debido al acelerado deterioro clínico de la paciente, 2 cursos de tratamiento con vancomicina fallidos y la inminente necesidad de necesitar otro curso de tratamiento antibiótico por el reaparecimiento de erisipela, se plantea la posibilidad de realizar un trasplante fecal.

Después de discutir con la paciente los riesgos y beneficios del procedimiento, se decide realizar un trasplante de microbiota fecal a través de colonoscopia.

Se realizó el tamizaje de posibles donadores siguiendo

do las recomendaciones internacionales vigentes que incluyen pruebas para descartar enfermedades infecciosas (VIH, Hepatitis B y C, VDRL, H. pylori, entre otros). Se descartó un donador porque había tomado un antibiótico el día anterior, otro donador por padecer artritis reumatoidea y otro por presentar una *E. Colli* enteropatógena en panel molecular de heces. Finalmente, se aceptó como donador a un hijo de la paciente que no vivía con ella (se ha encontrado una mayor prevalencia de infección de *C. difficile* entre personas que comparten residencia).

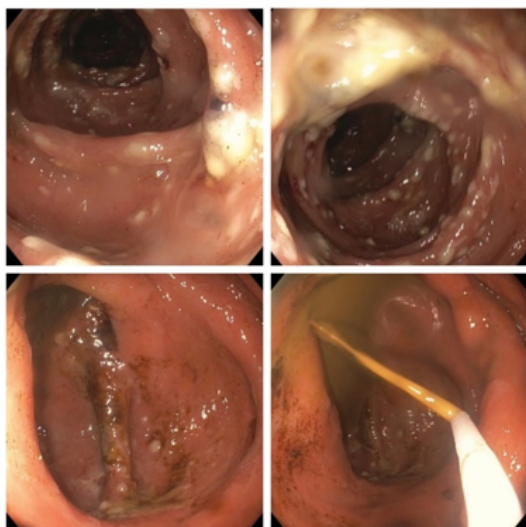
Se procedió a realizar colonoscopia, en la cual se observó un colon severamente inflamado con formación de pseudomembranas y microabscesos, hallazgos compatibles con la infección ya conocida de *C. difficile*. Se procedió a instilar a través del colonoscopio 103 gramos del homogenizado de material fecal del donador en ciego y colon derecho.

La paciente tuvo una buena evolución clínica; a las 24 horas post-trasplante, desapareció el dolor abdominal y la fiebre. A los 2 días las heces empezaron a tener mejor consistencia y disminuyó la frecuencia de las evacuaciones. A los 3 días desapareció la distensión abdominal y fue dada de alta a los 5 días post-trasplante con toxina y antígeno de *C. difficile* negativos, glóbulos blancos en 7,630.

Un mes después, la paciente continúa con buen estado general, sin sintomatología gastrointestinal, buen apetito, deposiciones normales y como dato adicional relevante, ha mejorado su control de glicemia necesitando menor dosis de insulina diaria.

El trasplante de microbiota fecal está siendo utilizado en varios países para el tratamiento de las infecciones resistentes por *C. difficile* con buenos resultados. La experiencia local es muy limitada, siendo este uno de los primeros casos realizados en el país y el primero reportado del que tengamos conocimiento. Actualmente se están estudiando muchas otras indicaciones para el trasplante de microbiota fecal incluyendo el tratamiento de la obesidad, síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal.

Figura 1. Paneles superiores muestran colitis pseudomembranosa secundaria a *Clostridium difficile* encontrada durante la colonoscopia. Paneles inferiores muestran identificación de ciego y administración de preparado de materia fecal con sonda a través del colonoscopio.



TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

El objetivo del trasplante de microbiota fecal es restaurar la diversidad de la microbiota de una persona con disbiosis. A partir del año 2013 se observó un incremento significativo en el número de publicaciones relacionadas al trasplante de microbiota fecal, así como de ensayos clínicos registrados para tratar diferentes patologías. La única indicación aceptada actualmente por la FDA es la infección por *Clostridium difficile* resistente al tratamiento antibiótico. La tasa de recaída por infección de *C. difficile* se ha reportado hasta del 30% en algunos lugares ^[1,2]. Utilizando trasplante de materia fecal, la tasa de curación promedio reportada en infección por *C. difficile* recurrente ha sido del 87 al 90% ^[3,4] y la restauración de las comunidades microbianas que asemejan a las del donador, persisten después del trasplante ^[5].

Para la selección del donador se siguen guías similares a las utilizadas para los donadores de sangre ^[1], y se agregan enfermedades infecto-contagiosas que pudieran transmitirse por las heces del donador como parasitismos intestinales, *E. coli* enterotóxica, *H. pylori*, *C. difficile*, etc. Además se recomienda descartar donadores que han utilizado antibióticos recientemente, así como donadores con enfermedades autoinmunes y condiciones asociadas a alteraciones de la microbiota intestinal como obesidad ^[6].

Existen diferentes técnicas para administrar la microbiota fecal a trasplantar, incluyendo píldoras por vía oral, infusión por sonda nasoduodenal, aplicación endoscópica en duodeno, enemas rectales y aplicación

por colonoscopia. Decidimos en este caso la ruta de aplicación por colonoscopia en ciego por tener las mejores tasas reportadas de efectividad y ser la forma de aplicación mejor aceptada por los pacientes ^[7,8].

Actualmente existen 140 estudios clínicos registrados que estudian el trasplante de microbiota fecal asociado a múltiples indicaciones ^[9], p.ej: Obesidad, síndrome de intestino irritable, encefalopatía hepática, cirrosis, estreñimiento funcional, cirrosis descompensada, entre muchas otras. En el futuro, se espera sea una alternativa de tratamiento en pacientes con enfermedades tan diversas como esclerosis múltiple, fibromialgia, enfermedad de Parkinson, etc ^[10].

1. Bakken, J.S., Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*, 2009. 15(6): p. 285-9.

2. van Nood, E., et al., Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013. 368(5): p. 407-15.

3. Kassam, Z., et al., Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2013. 108(4): p. 500-8.

4. Fischer, M., et al., Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2016. 22(10): p. 2402-9.

5. Hamilton, M.J., et al., High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes*, 2013. 4(2): p. 125-35.

6. Martinez, K.B., J.F. Pierre, and E.B. Chang, The Gut Microbiota: The Gateway to Improved Metabolism. *Gastroenterol Clin North Am*, 2016. 45(4): p. 601-614.

7. Furuya-Kanamori, L., et al., Upper Versus Lower Gastrointestinal Delivery for Transplantation of Fecal Microbiota in Recurrent or Refractory *Clostridium difficile* Infection: A Collaborative Analysis of Individual Patient Data From 14 Studies. *J Clin Gastroenterol*, 2017. 51(2): p. 145-150.

8. Drekonja, D., et al., Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*, 2015. 162(9): p. 630-8.

9. Health, U.S.N.I.o. www.clinicaltrials.com. 2017; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=fecal+microbiota+transplant&Search=Search>.

10. Choi, H.H. and Y.S. Cho, Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc*, 2016. 49(3): p. 257-65.

TRICOBEOZOAR GÁSTRICO

Dr. Bernard Alexander Reyes Leiva¹; Dr. Javier Sanchez²; Dr. Carlos Iván García Martínez³

^{1,2}Residente III, Postgrado de Gastroenterología, Hospital Roosevelt.

³Jefe, Unidad de Gastroenterología, Hospital Roosevelt.

Introducción

Los bezoares son cuerpos extraños que aumentan de tamaño debido a la acumulación de alimentos o fibras no absorbibles. El sitio más común es el estómago y la endoscopia superior es el método diagnóstico utilizado con mayor frecuencia. ⁽¹⁾

Presentación de caso

Paciente femenina de 21 años de edad, unida, escolaridad básica, originaria y residente de Ciudad de Guatemala, con historia de dolor abdominal de 4 meses de evolución, epigástrico que irradia en banda hasta dorso, intensidad 5/10, que alivia parcialmente con el uso de analgésicos, náuseas postprandiales, saciedad temprana y pérdida de peso (no estima cuanto), asociado a períodos de inanición e incremento en la intensidad del dolor en el último mes; paciente es ingresada a la emergencia de Hospital Roosevelt por dolor abdominal de 24 horas de evolución, intensidad 10/10, mal localizado, que no alivia con analgesia. Al examen físico, P/A: 100/60 mmHg, FC 110 Lpm, FR 24 Rpm, saturación 96%, IMC 18.5 kg/m², alerta, cabello frágil, áreas de alopecia occipital, mucosa oral sin lesiones, corazón taquicárdico, pulmones con adecuada ventilación y ausencia de ruidos patológicos, abdomen con distensión de cuadrantes superiores, cicatriz en hipogastrio, ruidos digestivos presentes con disminución de la frecuencia e intensidad, matidez en región epigástrica, se palpa masa de aprox. 15 x

10 cm en cuadrantes superiores de bordes definidos y regulares con manifestación de dolor y resistencia a la palpación en el resto del abdomen, además atrofia muscular de extremidades. Laboratorios de ingreso: GB: 7.47, Hg: 8.4 g/dl, Hto 26 %, PLT 539,000; Glu: 84 mg/dl; Creat 0.44 mg/dl; BUN 8.90 mg/dl; Bilirrubina total 1.10 mg/dl, directa 0.80 mg/dl, indirecta 0.30 mg/dl, TGO 35 UI/L, TGP 34 UI/L, Alb 3.8 g/dL, LDH 255 mg/dl, FA 222 mg/dl, GGT 42 mg/dl. Es ingresada por clínica de abdomen agudo quirúrgico y es llevada a laparoscopia diagnóstica, donde observan estómago aumentado de tamaño +/- 25 x 10 cm, indurado, con probable masa intragástrica, no se observó compromiso de serosa ni lesiones en otros órganos.

Se efectuó endoscopia superior observando bezoar gástrico que ocupa el 80% de la cavidad asociado a úlcera en curvatura menor de aprox. 2 cm de diámetro penetrante de bordes regulares, informe de biopsia indica gastritis crónica severa, cambios regenerativos moderados, Giemsa positivo para H. pylori ++++/+++, no evidencia de malignidad. Fue llevada a sala de operaciones en las siguientes 24 horas donde se documenta tricobezoar de 22 x 13 cm que adoptó la forma del estómago, adherencia de omento a cicatriz suprapúbica y resto de órganos de aspecto normal. Se realizó consulta a unidad de psiquiatría indicando que paciente cursa con tricotilomanía y dan seguimiento con terapia cognitivo conductual por consulta externa.

Figura 1 y 2: Presencia de tricobezoar y úlcera penetrante en curvatura menor observado por endoscopia superior.

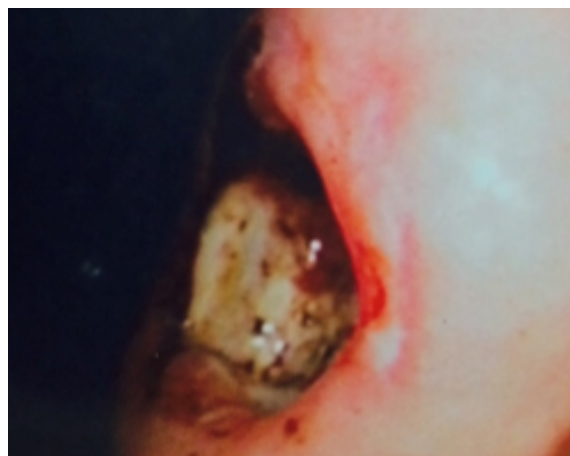
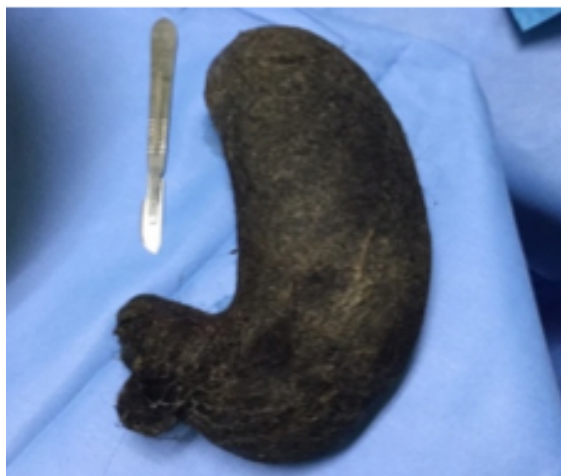


Figura 3 y 4: Extracción de tricobezoar gástrico mediante laparotomía exploradora.



Discusión

Los bezoares constituyen un trastorno relativamente poco frecuente con una incidencia de 0.43%, según algunos reportes. Es un conglomerado indistinguible en diversos casos y se localizan, según orden de frecuencia, en estómago, duodeno y raramente se extienden hacia yeyuno.^(1,2)

Son clasificados en 4 tipos en relación a los materiales que lo componen: fitobezoares, tricobezoares, farmacobezoares y lactobezoares. Los más comunes son los fitobezoares, que se forman por frutas no digeribles, fibras vegetales, cáscaras o compuestos con altos niveles de celulosa, hemicelulosa, legnina y taninos (ej. caqui). Los tricobezoares o “bolas de pelo”,

predominan en mujeres, localizados principalmente en estómago pero si se extienden a intestino delgado se le denomina “Síndrome de Rapunzel” (3); se encuentra asociado a dos situaciones psiquiátricas: tricotilomanía y tricofagia. Los farmacobezoares suceden con poca frecuencia y es ocasionado por excipientes o medicamentos, los principales agentes son: laxantes formadores de volumen y medicamentos de liberación prolongada. Los lactobezoares son formados por restos lácteos y moco, aparecen principalmente en niños.^(1,2,4)

Se ha descrito, la susceptibilidad del paciente para el desarrollo de los bezoares, relacionado principalmente con problemas en el vaciamiento gástrico, algunas de

los factores son: antecedente de gastrectomía parcial, vagotomía, piloroplastia, enfermedad ulcero péptica, enfermedad de Crohn, deshidratación, hipotiroidismo, edad avanzada y diabetes. Los principales mecanismos asociados son: reducción de la acidez gástrica, estasis gástrica, pérdida de la función y estenosis pilórica.^(1,2,4)

Los principales síntomas reportados son: dolor abdominal, saciedad temprana, náuseas, vómitos post prandiales, hemorragia digestiva, anorexia, pérdida de peso, entre otros. Las principales complicaciones descritas son: úlceras gástricas (40%), íleo, esofagitis asociada a reflujo, lesiones en la mucosa gástrica, úlceras duodenales, estenosis pilórica.^(1,2,4,5)

Las herramientas diagnósticas utilizadas pueden ser: endoscopia superior, a través de la cual se observa el conglomerado principalmente en fondo gástrico; serie gastroduodenal con bario, en la cual se describe un defecto de llenado moteado y aire atrapado en cámara gástrica; y la tomografía abdominal donde se identifica con el uso de contraste oral, una masa gástrica intraluminal con densidad mixta con focos de aire.^(1,2,4,5)

Las modalidades terapéuticas descritas al momento son la disolución, fragmentación y extracción endoscópica, y el tratamiento quirúrgico por videolaparoscopia o cirugía abierta.

Ladas et al, desde el 2002, ha descrito el uso de la Coca-Cola®, como un agente para disolver principalmente fitobezoares, reportando en un período de 10 años a 46 pacientes donde se observó disolución hasta en un 50% como tratamiento único y en un 91.3% en combinación con otra técnica. La técnica consiste en colocar una sonda nasogástrica 12 F y administrar 3 litros de Coca-Cola® en infusión continua por 12 horas, posterior a ello efectuó control endoscópico. La probable teoría del uso de este agente es su pH de 2.6, la presencia de ácido fosfórico y carbónico, y CO₂. Otras sustancias utilizadas son la papaína, enzima extraída de la carne papaya, que hidroliza rápidamente una variedad de proteínas en base a su actividad proteolítica, los efectos adversos reportados son úlceras gástricas y perforación esofágica; además se ha descrito el uso de la celulasa, que es un extracto de verduras y frutas, que se encuentra en combinación de enzimas digestivas.^(1,5-8)

En la extracción endoscópica se ha descrito el uso de diversos dispositivos para la fragmentación del bezoar como: pinzas de biopsia tipo cocodrilo, asas de poli-

pectomía, cestas, argón plasma, litotipia electrohidráulica y bisturí eléctrico.^(1,4)

La cirugía se considera inevitable para los casos que presentan íleo o que no resolvieron con las modalidades descritas, los tricobezoares son los principales extraídos por esta vía, dado que son resistentes a la degradación enzimática y farmacoterapia. Además, actualmente se aboga a un enfoque mínimamente invasivo.^(1,2)

Bibliografía

1. Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, Inaba T, Kusumoto C, Imagawa A, et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World J Gastrointest Endosc* [Internet]. 2015 Apr 16 [cited 2016 Mar 21];7(4):336–45.
2. Sharma D, Srivastava M, Babu R, Anand R, Rohitagi A, Thomas S. Laparoscopic treatment of gastric bezoar. *JSLS* [Internet]. 2010 [cited 2016 Mar 21];14(2):263–7.
3. Naik S, Gupta V, Naik S, Rangole A, Chaudhary AK, Jain P, et al. Rapunzel syndrome reviewed and redefined. *Dig Surg* [Internet]. 2007 Jan [cited 2016 Mar 21];24(3):157–61.
4. Iwamuro M, Tanaka S, Shiode J, Imagawa A, Mizuno M, Fujiki S, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Nineteen Japanese Patients with Gastrointestinal Bezoars. *Intern Med* [Internet]. 2014 [cited 2016 Mar 21];53(11):1099–105.
5. Ladas SD, Kamberoglou D, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Zouboulis-Vafiadis I. Systematic review: Coca-Cola can effectively dissolve gastric phytobezoars as a first-line treatment. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Feb 22];37(2):169–73.
6. Ladas SD, Triantafyllou K, Tzathas C, Tassios P, Rokkas T, Raptis S a. Gastric phytobezoars may be treated by nasogastric Coca-Cola lavage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2002 Jul;14(7):801–3.
7. Baker EL, Pharm D, Baker WL, Pharm D, Cloney DJ. Resolution of a Phytobezoar with Aldoph's Meat Tenderizer. *Pharmacotherapy*. 2007;27(2):299–302.
8. Lee B-J. How good is cola for dissolution of gastric phytobezoars? *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009 [cited 2016 Mar 21];15(18):2265.

SÍNDROME DE PEUTZ JEGHERS

1Dr. Luis Fernando Quevedo Alvarado, 2Dr. I. García Martínez

¹Residente de postgrado de Gastroenterología. ²Encargado del postgrado Gastroenterología
Hospital Roosevelt.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Peutz Jeghers es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal -principalmente yeyuno- asociado a hiperpigmentación mucocutánea, puede afectar otros sitios como vejiga urinaria, vesícula biliar. Se presenta 1 caso por 100,000 habitantes sin predominio de sexo, se asocia a la mutación STK 11 en el 100% de los casos y hasta un 45% no presenta linaje familiar. Se asocia a malignidad en un 70% de los casos y puede afectar otros órganos como ovario, testículo y conductos seminales.

PRESENTACIÓN CLÍNICA:

El principal síntoma es dolor abdominal lo que provoca que hasta el 70% requiera una laparotomía. En infantes es frecuente el prolapso rectal y la hiperpigmentación característica se hace notar cerca de los 5 años de vida.

DIAGNÓSTICO:

Para confirmar esta patología el consenso de Europa indica que la presencia de pólipos hamartomatosos característicos asociados a hiperpigmentación mucocutánea o el antecedente familiar de SPJ basta para hacer el diagnóstico, la Clínica Mayo establece la mutación STK 11 como parte de los criterios diagnósticos. Histológicamente los pólipos se caracterizan por un patrón en arborización cubierto por una capa de músculo liso, este tipo de pólipo contiene todos los elementos celulares del segmento del tubo digestivo de donde proviene incluyendo células de Paneth. Hasta un 18% de los casos tiene lesiones premalignas al momento del diagnóstico. Los estudios de imagen que han demostrado más sensibilidad y especificidad son la tomografía multi-detector y la resonancia magnética tomando en consideración que, a mayor tamaño del pólipo mayor sensibilidad.

TRATAMIENTO:

Hasta el día de hoy se han estudiado los efectos protectores de ciertos fármacos como la rapamicina y los inhibidores de ciclo-oxigenasa 2 sin obtener resultados favorables. La terapia más acertada es el seguimiento endoscópico y resección de pólipos.

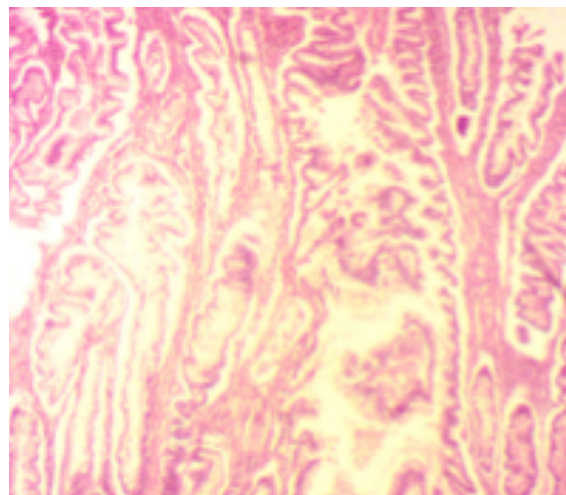
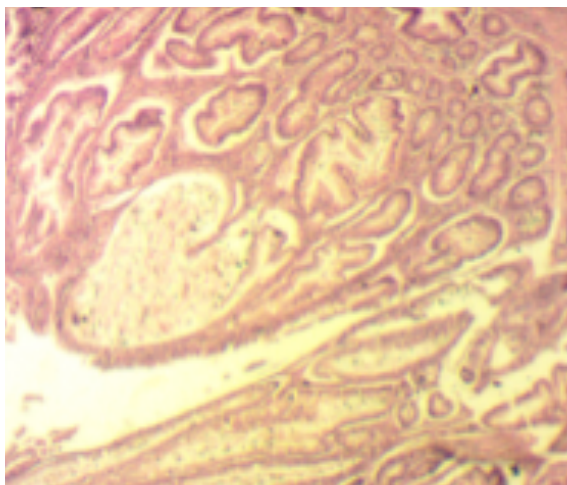
SEGUIMIENTO:

Debido a la gran tasa de recurrencia y riesgo de malignidad es necesario realizar tamizaje de pólipos, en el caso de estómago, primeras 3 porciones de duodeno y colon lo indicado es endoscopia cada 2 años a partir del diagnóstico o de los 15 años de vida en casos familiares. En genitales a partir de los 18 años de vida cada años con evaluación física y ultrasonido. Otros sitios como vías biliares con ultrasonido-tomografía-resonancia-magnética.

CASO CLÍNICO:

Paciente masculino de 15 años de edad sin antecedentes de importancia quien acudió a emergencia por dolor abdominal de 1 día de evolución, el dolor localizado en mesogastrio, tipo cólico, asociado a náusea sin alivio con analgésicos. A su evaluación clínica presentaba hiperpigmentación perioral, mucosa oral y en palmas y plantas. Se le practicó radiografía de abdomen que reveló ausencia de gas distal y fue llevado a laparotomía evidenciando obstrucción intestinal por masa intraluminal en yeyuno a 15 centímetros de la unión duodenoyeyunal, dicha masa fue resecada, presentaba características de pólipo y fue enviado a estudio histológico que reportó pólipo hamartomatoso libre de displasia. La evolución del paciente fue satisfactoria, actualmente se encuentra en seguimiento clínico y endoscópico en nuestra unidad.

Imágenes: Biopsia de pólipo en yeyuno con tinción HE, de tipo hamartomatoso con patrón en arborización cubierto por capa de músculo liso; no se observa displasia.



Hiperpigmentación mucocutánea característica del SPJ.



REFERENCIA:

1.Catherine Tomas et al. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. France. World J Gastroenterol 2014 august 21; 20(31): 10864-10875.

2.Elisa Amzallag-Bellenger et al. Prospective evaluation of magnetic resonance enterography for the detection of mesenteric small bowel tumours. Gastrointestinal European Radiology, July 2013, volume 23, issue 7, pp 1901-1910.

3.L. Adán-Merino et al. Lights and shadows in the diagnosis and surveillance of a young asymptomatic patient with Peutz-Jeghers syndrome. Revista de Gastroenterología de México, January-March 2016, volume 81, issue 1.

4.Scott K. Kuwada, Randall Burt. A rationale for mTOR inhibitors as chemoprevention agents in Peutz-Jeghers syndrome. Familial Cancer, September 2011, 10:469.



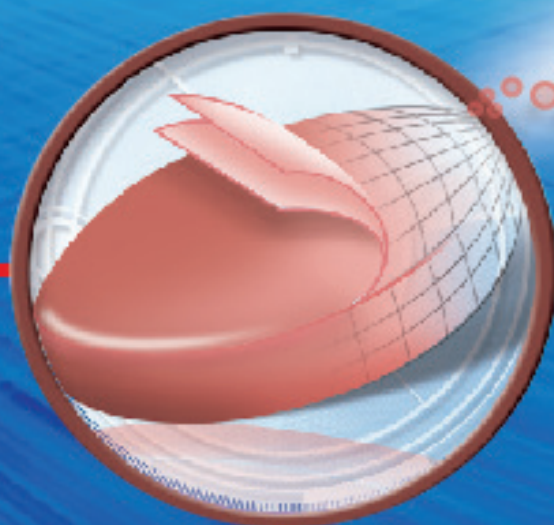
ESOFAX[®]

Esomeprazol

Cero Reflujo

Protección y liberación **de avanzada**

Independientemente
del **pH** gástrico,
Esofax llega intacto
al **Duodeno**





En **pHs** de **1 a 5**,
Esofax tiene
asegurada su
entericidad

Protección

Liberación

Estómago pH 1.5 -4.5

Duodeno pH 5-7

ESOFAX[®]

Esomeprazol Cero Reflujo

Protección y liberación **de avanzada**



98% de **Esofax** realiza su acción terapéutica

En menos de **25 minutos** se ha liberado el **80%** de **Esofax**



30 días

GRUPO
PROCAPS

Le soñamos, lo hacemos