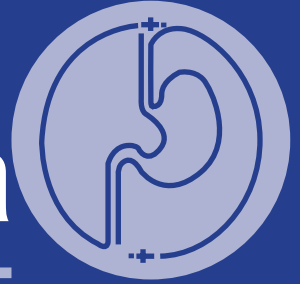


Revista de la Asociación Guatemalteca de Gastroenterología



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

En este Volumen

TEMA DEL MES:

LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

MANEJO ACTUAL DE LA PANCREATITIS AGUDA

Artículos Originales:

- » Niveles De Vitamina D En Pacientes Con Cirrosis Hepática
- » Prevalencia De Trastorno Depresivo Y Ansioso En Pacientes Con Diagnóstico De SII
- » Sarcopenia Como Predictor De Encefalopatía Hepática Mínima En Pacientes Con Cirrosis Hepática

Casos Interesantes

- » COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA: REVISIÓN DE CASO CLÍNICO
- » ÚLCERA DUODENAL GIGANTE Y PROTRUSIÓN GÁSTRICA A ESÓFAGO
- » HEMANGIOMA ESOFÁGICO

CASO DEL MES

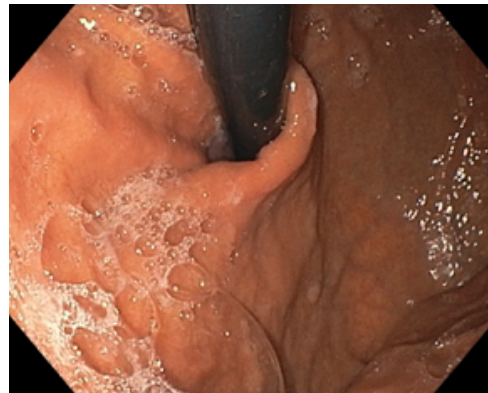
Dr. Jose Luis De León, (Gastroenterólogo)

Miembro de la Asoc. Guatemalteca de Gastroenterología.

USO DE STRETTA PARA REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Paciente fem. 55 años de edad. Consulta por historia de 3 años de evolución con episodios de pirosis, ahogos nocturnos asociados a tos no productiva. Por gastroscopia incompetencia del hiato. Múltiples tratamientos con inhibidores de bomba de protones con respuesta adecuada pero recaída inmediata al omitirlos.

Se decidió tratamiento con Stretta, actualmente asintomática con la mitad de la dosis del ultimo inhibidor de bomba de protones planificando reducción progresiva.



Gastroscopia diagnóstica, hiato incompetente.

Gastroscopia post tratamiento cierre de la incompetencia



Contenidos

Tema del mes:

LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

*Claudia Herrera de Guise, MD, y Francisco Guarner, MD, PhD
Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, España.*

MANEJO ACTUAL DE LA PANCREATITIS AGUDA

*¹Dr. Julio Toledo, ²Dr. Mario Peláez-Luna.
^{1,2}Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

Artículos Originales:

NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA Salgado A.1, Rivera G.2, García I.3 Choco A.4

- 1. Residente de Gastroenterología, Hospital Roosevelt, Guatemala.*
- 2. Gastroenteróloga. Unidad de Gastroenterología, Hospital Roosevelt Guatemala.*
- 3. Coordinador posgrado Gastroenterología, Hospital Roosevelt, Guatemala*
- 4. Asesor Estadístico, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt, Guatemala*

PREVALENCIA DE TRASTORNO DEPRESIVO Y ANSIOSO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SII

- Choccoj. B1, García. I2, Sandoval. E2, Rivera. G2, Chocó. A3.*
- 1. Médico residente II de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Roosevelt*
 - 2. Médico jefe de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Roosevelt*
 - 3. Asesor estadístico, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt*

SARCOPENIA COMO PREDICTOR DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

- A. Sánchez¹; I. García – Martínez², A. Chocó³, G. Rivera⁴*
- 1. Residente de Gastroenterología, Hospital Roosevelt, Guatemala.*
 - 2. Gastroenterólogo. Unidad de Gastroenterología, Hospital Roosevelt Guatemala.*
 - 3. Asesor Estadístico y de Investigación en Ciencias de la Salud, Hospital Roosevelt, Guatemala*
 - 4. Gastroenteróloga, Unidad de Gastroenterología, Hospital Roosevelt Guatemala.*

Casos Interesantes:

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA: REVISIÓN DE CASO CLÍNICO

Samayoa N.1, Arauz G.2, Camey E2., Pinto S2.
¹Gastroenterólogo, Jefe de Gastroenterología del Hospital General de Enfermedades IGSS,
² Médico Residente de Medicina Interna IGSS.

ÚLCERA DUODENAL GIGANTE Y PROTRUSIÓN GÁSTRICA A ESÓFAGO

¹Dra. Rita Menéndez, ²Dr. Roberto Zuchini
¹Hospital Centro Médico.
²Gastroenterólogo, miembro de la Asociación de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Digestiva de Guatemala.

HEMANGIOMA ESOFÁGICO:

Dr. Walter Zea.
Asociación Guatemalteca de Gastroenterología Hepatología y Endoscopia (AGGHEGI) Gastrointestinal
American Gastroenterological Association (AGA)
American College of Gastroenterology (ACG)
American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)

Tema del mes

LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD.

Claudia Herrera de Guise, MD, y Francisco Guarner, MD, PhD

Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, España.

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).

Abstract

Background: Experimental studies using axenic models demonstrated key roles of gut microbes in nutrition, immune function, and body growth of the animal host. Microbial colonizers have widespread influence on host physiology beyond the gastrointestinal tract, including maturation and function of the central nervous system.

Summary: The impact of microbial colonization on human health is now being extensively investigated by large-scale research projects aiming at deciphering composition, structure and functions of the microbial communities in human niches, such as gut, mouth, vagina, skin, etc. The field progresses rapidly owing to the availability of high-throughput molecular sequencing techniques combined with powerful bioinformatics for taxonomic identification and comparative analysis of datasets. Loss of species diversity and gene richness in the gut microbiome is commonly reported in individuals affected by chronic non-communicable diseases of increasing incidence in modern society, including metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. Whether such microbial changes are cause or consequence of the underlying disorders is still unresolved. Bi-directional influences between host and microbiota have been proven, and some dysbiotic changes are likely to play a role in the origin of disease. While there is epidemiological evidence to support this concept, cohort studies and targeted intervention trials aiming at restoring the ecosystem (microbiota transplantation, antibiotics, diet) are needed for a better understanding of the role of gut microbes in clinical conditions.

Key messages: Developing and maintaining gut microbiota diversity is a novel clinical target for health promotion and disease prevention. Functional foods and microbiota transplantation are the principal tools for improving host-microbial symbiosis.

Key words: microbiota, antibiotics, metagenomics, symbiosis, 16SrRNA gene.

Introducción

Las comunidades microbianas son ubicuas y verdaderamente esenciales para mantener las condiciones de vida en la Tierra. Debido a su enorme tamaño global, las comunidades microbianas tienen un impacto masivo en el mundo y sus contribuciones afectan muchos aspectos de la vida, no sólo las infecciones humanas o animales, sino, sobre todo el reciclaje de los elementos críticos para mantener la vida. La generación de gases atmosféricos, la síntesis de materiales orgánicos de fuentes inorgánicas, la corrupción de materiales orgánicos a inorgánicos, la corrosión, la degradación, la biorremediación, etc., son funciones ecológicas vitales para los ciclos de carbono, oxígeno y nitrógeno, que son críticos para la Tierra [1].

Los fósiles y marcadores geoquímicos de actividad biológica indican que los organismos microbianos habitaban los océanos en tiempos Arqueanos, y que células semejantes a *Cyanobacterium* fueron el origen del oxígeno libre en la atmósfera [2]. Las bacterias han estado en la Tierra por 3,5 billones de años, apareciendo aproximadamente 1 billón de años después de que se formara la corteza de la Tierra. Los animales aparecieron en el mundo microbiano

mucho más tarde que las bacterias, durante el período cámbrico hace unos 600 millones de años, y co-evolucionaron en asociación con comunidades microbianas. Las asociaciones permanentes que evolucionan a lo largo de períodos largos de tiempo se agrupan bajo el término «simbiosis», y los microbios asociados a otros seres vivos se denominan «simbiontes». Tales asociaciones son generalmente mutualistas, es decir, beneficiosas para todos los socios, es decir el animal hospedador o anfitrión y sus microbios simbiontes. Los animales proporcionan el hábitat y los nutrientes mientras que los microbios contribuyen a sus funciones. Los mamíferos perdieron los genes que codifican las enzimas para la biosíntesis de aminoácidos esenciales o vitaminas en una fase temprana de evolución. En el caso de los herbívoros que comen plantas de baja proteína pobremente digestibles, el suministro de aminoácidos y de energía depende, en gran medida de la actividad microbiana en el estómago delantero o en el intestino posterior. A través de la evolución los simbiontes microbianos están adaptados para proporcionar los compuestos orgánicos requeridos (aminoácidos esenciales y vitaminas) y poseen la capacidad de obtener energía de fuentes vegetales.

Funciones fisiológicas de la microbiota intestinal

La colonización microbiana crónica del intestino fue reconocida por observaciones de microscopía, pero atrajo poca atención durante el siglo pasado. La mayoría de los aspectos de los orígenes y funciones de los simbiontes permanecieron inexplorados antes de la aparición de las técnicas moleculares, debido a las dificultades para cultivar y aislar a una gran mayoría de estas especies microbianas. El término microbiota se refiere a la colección de comunidades microbianas que colonizan un nicho ecológico particular, y el microbioma es el genoma colectivo de los simbiontes microbianos en un anfitrión dado. Los colonizadores microbianos del intestino no son espectadores ocasionales o invasores potenciales cuando la inmunidad no los mantiene alejados. Las comunidades microbianas intestinales constituyen una parte funcional importante de los animales [3]. Esto fue demostrado claramente hace algunas décadas por los experimentos que usaban roedores y pájaros axénicos (libre de gérmenes).

Los animales criados en condiciones libres de gérmenes tienen necesidades nutricionales extraordinarias y son altamente susceptibles a las infecciones [4]. El peso de los órganos (corazón, pulmón e hígado), el gasto cardíaco, el grosor de la pared intestinal, la motilidad gastrointestinal, los niveles séricos de gammaglobulinas, los ganglios

linfáticos, entre otras características, están reducidos o atróficos en animales libres de gérmenes. Los ratones libres de gérmenes tienen un comportamiento impulsivo hiperactivo en comparación con los ratones con una microbiota intestinal convencional [5]. La reconstitución con microbiota fecal de los animales libres de gérmenes restaura la mayoría de estas deficiencias, lo que sugiere que los microbios intestinales realizan tareas importantes y específicas para la homeostasis del anfitrión. Por otra parte, el trasplante fecal puede transferir fenotipos de enfermedad como la obesidad [6], la resistencia a la insulina [7], la inflamación intestinal [8], y la ansiedad [9] en modelos de roedores. Por lo tanto, la colonización microbiana de los animales es fundamental para la nutrición, el crecimiento, la inducción y la regulación de la inmunidad, la homeostasis endocrina, la maduración del sistema nervioso central e incluso, el comportamiento. Las funciones principales de la microbiota intestinal incluyen tres categorías; las funciones metabólicas, protectoras y tróficas [3, 10].

Las funciones metabólicas consisten en la fermentación de sustratos dietéticos no digeribles y moco endógeno. La diversidad genética entre la comunidad microbiana proporciona una variedad de enzimas y vías bioquímicas que son distintas de los propios recursos constitutivos del anfitrión. La fermentación de carbohidratos complejos es una fuente importante de energía en el colon para el crecimiento microbiano y produce ácidos grasos de cadena corta que son utilizados por el anfitrión. Estas conversiones bioquímicas resultan en rescate de energía, y favorecen la absorción de iones (Ca, Mg, Fe) en el ciego. Los microorganismos colónicos también juegan un papel en la síntesis de aminoácidos y vitaminas.

Las funciones protectoras de la microbiota intestinal se definen por el efecto barrera que previene la invasión por patógenos. Las bacterias residentes representan un factor de resistencia a la colonización por microbios exógenos o bacterias oportunistas que están presentes en el intestino, pero su crecimiento está restringido. El equilibrio entre las especies de bacterias residentes proporciona estabilidad en la población microbiana, pero los antibióticos pueden interrumpir el equilibrio (por ejemplo, el crecimiento excesivo de *Clostridium difficile* toxigénico).

Las funciones tróficas proporcionan una variedad de efectos en el tracto gastrointestinal (proliferación y diferenciación de células epiteliales, actividad motora intestinal, vías neuroendocrinas de origen intestinal) y más allá (inducción y regulación homeostática del sistema inmunológico, maduración de órganos distantes, sistema nervioso). La expresión transcriptómica de una variedad de genes de acogida en las células epiteliales, así como en los linajes

celulares distantes está fuertemente influenciada por la colonización microbiana [5]. La capacidad de la microbiota intestinal para comunicarse con el cerebro y así influir en el comportamiento está emergiendo como un concepto emocionante.

Los microbios intestinales desempeñan un papel esencial en el desarrollo de un sistema inmune saludable. Como se ha mencionado, los animales criados en un ambiente libre de gérmenes muestran baja densidad de células linfoides en la mucosa intestinal y bajos niveles séricos de inmunoglobulinas [4]. La exposición a microorganismos comensales aumenta el número de linfocitos mucosos, así como el tamaño de los centros germinales en los folículos linfoides, que se distribuyen profusamente en el intestino distal de los mamíferos. Posteriormente, las células productoras de inmunoglobulina aparecen en la lámina propia, y hay grandes cantidades de inmunoglobulinas en el suero. Lo más interesante es que los microorganismos comensales son críticos para la inducción de células T reguladoras en los folículos linfoides intestinales [11]. Las vías de control mediadas por las células T reguladoras son mecanismos homeostáticos esenciales por los cuales el anfitrión puede tolerar la carga masiva de antígenos inocuos dentro del intestino o en otras superficies corporales sin provocar inflamación. Es fascinante cómo los microbios intestinales pueden modular la inflamación en órganos distantes al influir en las vías inmuno-reguladoras. Recientes trabajos experimentales han demostrado que las variaciones en la composición de la microbiota del intestino pueden mejorar el desenlace del accidente cerebrovascular isquémico al inducir la expansión de las células T reguladoras intestinales [12].

Microbios del intestino humano

Como todos los animales en la Tierra, los seres humanos están asociados con grandes y diversas poblaciones microbianas que viven en superficies corporales y cavidades conectadas con el ambiente externo. En el humano, los microorganismos colonizan todas las superficies epiteliales, pero el tracto gastrointestinal alberga la mayor carga microbiana. El tracto gastrointestinal humano alberga alrededor de cuarenta billones de células microbianas, la mayoría de ellos pertenecientes al dominio Bacteria [13].

El tracto gastrointestinal humano se define como el sistema de órganos responsable de la digestión de los alimentos, la absorción de nutrientes y la expulsión de residuos. El estómago y el intestino delgado realizan la mayoría de las tareas digestivas y de absorción en alrededor de 3-4 horas. Pero entonces, el 'desperdicio' se retiene en el intestino grueso durante un promedio de dos días, en perfectas condiciones para alimentar

a los microbios. Así, un papel principal del colon humano es albergar billones de células microbianas comprometidas en un ecosistema complejo que co-evolucionó en simbiosis con el anfitrión. Varios cientos de gramos de microbios que viven en el intestino grueso deben afectar la fisiología y la patología del anfitrión de diferentes maneras. La base de datos del Metaboloma Humano (Human Metabolome Database) (<http://www.hmdb.ca>, consultada en diciembre de 2016) indica que el 8,2% de los metabolitos detectados hasta ahora en muestras de líquido cefalorraquídeo humano son de origen microbiano. No es sorprendente que los microbios intestinales humanos sean actualmente el foco de extensa investigación para comprender completamente su impacto en la medicina.

Proyectos de investigación a gran escala han buscado descifrar la estructura y función de la microbiota humana, principalmente, los Proyectos del Microbioma Humano del NIH y el proyecto MetaHIT Europeo. Gracias a los avances en las tecnologías de secuenciación, así como en las herramientas bioinformáticas necesarias para analizar cantidades masivas de datos, estos proyectos, así como otras iniciativas de investigación, proporcionan una visión más profunda de las comunidades microbianas que habitan el cuerpo humano y permiten la identificación de cambios que están asociados con estados de enfermedad.

El análisis de las comunidades microbianas en muestras ambientales o biológicas se realiza generalmente mediante un escrutinio "metagenómico", es decir, la detección de todo el material genético recuperado directamente de la muestra, omitiendo la necesidad de aislar y cultivar miembros individuales de la comunidad (Figura 1). El metagenoma es el contenido genético colectivo de los genomas combinados de los constituyentes de una comunidad ecológica. El procedimiento estándar consiste en la extracción del ADN de la muestra, seguido de la amplificación del gen del ARN ribosómico de la subunidad pequeña (16S rRNA) con cebadores universales y secuenciación de todas las copias del gen en la muestra. El gen 16S rRNA está presente en todas las células procariotas (Bacteria y Arquea) y contiene regiones tanto conservadas como variables. Similitudes y diferencias en la secuencia de nucleótidos del gen 16S rRNA permiten la identificación taxonómica que va desde nivel del dominio y el phylum, hasta el nivel de especie y de cepa. Actualmente se encuentran disponibles alrededor de 3,4 millones de secuencias alineadas y anotadas de 16S rRNA en bases de datos de ADN (<http://rdp.cme.msu.edu/>). Los estudios del gen 16S rRNA proporcionan información sobre la composición microbiana en una muestra dada, es decir, la diversidad y la abundancia relativa de los miembros de la comunidad.

Genes Microbianos en el Intestino Humano	Número de genes
Catálogo de genes microbianos no-redundantes	9,879,896
Genes Comunes (presentes en al menos el 50% de individuos)	294,110
Media de genes por individuo humano	590,384
Media de genes comunes por individuo	204,056
Funciones Microbianas en el Intestino Humano	Numero de funciones
Funciones anotadas de genes según bases de datos KEGG y egg NOG	43,469
Media de funciones por individuo	6,313

Table 1: El Metagenoma Humano Intestinal

Datos de referencias 17 y 18.

Figura 1: Perfilar la microbiota intestinal humana. Los abordajes mostrados del lado izquierdo se utilizan cuando se puede aislar un microorganismo individual. Cuando la mayoría de las bacterias de la muestra no son cultivables, los abordajes que se muestran en el lado derecho incluyen metagenómica y metatranscriptómica aplicados a toda la comunidad microbiana en la muestra con el fin de recopilar información sobre la diversidad microbiana, el contenido de genes y la expresión génica.

Sólo 7 a 9 de los 55 phyla del dominio Bacteria se detectan en muestras fecales o mucosa del intestino humano. Alrededor del 90% de todos los taxones pertenecen a dos phyla: Bacteroidetes y Firmicutes. Otros phyla que se han encontrado consistentemente en el intestino distal humano son Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, y Verrucomicrobia [14]. Bacteroides, Faecalibacterium y Bifidobacterium son los géneros más abundantes en las muestras fecales, pero su proporción relativa es muy variable entre individuos. Se han encontrado muy pocas especies de Arquea (principalmente *Methanobrevibacter smithii*).

La composición bacteriana a nivel del lumen presenta una gran variación entre el ciego y el recto, mientras que la comunidad de bacterias asociadas a la mucosa es altamente estable desde el íleon terminal hasta el recto en un individuo determinado. Factores como la dieta, la ingesta de fármacos, viajes o el tiempo de tránsito colónico, tienen un impacto sobre la composición microbiana de las muestras fecales a través del tiempo en un único anfitrión [15]. Las fluctuaciones intra-individuales en la composición de la microbiota pueden ser notables, pero el ecosistema microbiano tiende a volver a su patrón de composición típico. La mayoría de las cepas son residentes durante décadas en un individuo dado. La diversidad microbiana cambia con la edad, aumentando desde la infancia hasta la edad adulta y disminuyendo durante los vejez, particularmente en los individuos centenarios. Hay diferencias sorprendentes en la composición y diversidad entre las poblaciones occidentalizadas y no occidentalizadas. La microbiota fecal de los adultos es menos diversa en las áreas metropolitanas de América del Norte que en las poblaciones rurales no occidentalizadas de América del Sur [16].

Genómica funcional

El enfoque molecular no se limita a la secuenciación 16S rRNA. Las tecnologías de secuenciación de ADN de nueva generación han hecho posible analizar genomas completos. La información resultante

describe el contenido genético colectivo de la comunidad a partir del cual se pueden inferir redes funcionales y metabólicas. Además, la secuenciación de todo el genoma proporciona información sobre los miembros no bacterianos de la comunidad, incluidos los virus, las levaduras y los protistas, que no son detectados por la secuenciación 16S rRNA. El análisis metagenómico completo de las muestras de heces humanas ha identificado hasta 10 millones de genes microbianos no redundantes [17]. Una gran mayoría (95%) de los genes identificables son bacterianos, con una pequeña proporción de virus-like o genes eucariotas. Cada individuo lleva un promedio de 600.000 genes microbianos no redundantes en el tracto gastrointestinal, y alrededor de 300.000 genes son comunes en el sentido de que están presentes en alrededor del 50% de los individuos (Tabla 1).

Estimaciones sugieren que la población de virus en el intestino humano puede ser de hasta 3 a 6 billones por gramo de heces, la mayoría desconocidos o reconocidos como fagos. En su mayoría son únicos para cada individuo [17]. Los virus pueden definir la estructura de las comunidades bacterianas intestinales por depredación: hasta el 7,5% de las bacterias intestinales pueden ser sacrificadas diariamente por fagos.

El registro de genes microbianos codifica grupos de proteínas involucradas en hasta 40.000 funciones biológicas relacionadas con la vida en el hábitat intestinal [17, 18]. Algunas funciones son comunes a las bacterias de vida libre, como las principales vías metabólicas (e.g., la síntesis de aminoácidos), y algunos importantes complejos proteicos (ARN y ADN polimerasas, ATP sintetasa, el aparato secretor general). Algunos otros grupos de genes codifican funciones que pueden ser especialmente importantes para la vida microbiana dentro del intestino, tales como las que participan en la adhesión a las proteínas del anfitrión (colágeno, fibrinógeno, fibronectina) o la recolección de azúcares de los glicolípidos secretados por las células epiteliales.

Es interesante que a pesar de la divergencia en la composición de la microbiota intestinal entre diferentes individuos en términos de taxonomía, los perfiles de genes funcionales son bastante similares en los sujetos sanos. La mayoría de las vías funcionales son comunes y se expresan en abundancia similar entre microbiotas fecales de diferentes individuos humanos. Tales datos implican que hay redundancia funcional a través de la diversidad taxonómica, es decir, vías funcionales iguales o similares están presentes en diferentes especies microbianas.

Enterotipos

Mientras que a nivel de cepa cada individuo alberga un patrón muy distintivo de comunidades microbianas, a nivel de género, las similitudes en la estructura global del ecosistema entre individuos, fueron reconocidos por el análisis de muestras de diferentes países. La escala Multidimensional y el Análisis de las Coordenadas Principales de muestras de sujetos americanos, europeos y japoneses revelaron tres grupos según la similitud en la composición de las microbiotas individuales. El agrupamiento no fue impulsado por la edad, género, nacionalidad o índice de masa corporal. Estos grupos fueron designados como “enterotipos” [19]. Cada enterotipo es identificable por variación en los niveles de uno de los tres géneros: *Bacteroides* (enterotipo 1), *Prevotella* (enterotipo 2) y *Ruminococcus* (enterotipo 3).

La división por enterotipo sugiere que el ecosistema microbiano en el intestino humano conforma estados microbiológicos simbióticos balanceados, conducidos por grupos co-ocurrentes de genera. Este hallazgo propuso la existencia de un número limitado de estados simbióticos anfitrión-microbiano bien equilibrados. La distinción de estos tres estados balanceados sugiere que la estructura fundamental de la microbiota del intestino humano está determinada principalmente por las interacciones entre los miembros de la comunidad. El tamaño del genoma y el número de genes codificadores de proteínas son mucho menores en los procariotas que en los eucariotas. Por lo tanto, las especies microbianas individuales no tienen suficientes recursos genéticos por su cuenta para sobrevivir, y es probable que tengan una dependencia obligada de otras especies. Las comunidades multi-especie con complejas interdependencias nutricionales y sociales son el estilo de vida natural para la mayoría de los procariotas.

Las implicaciones clínicas de los enterotipos están bajo investigación. Un estudio encontró una asociación entre el enterotipo *Bacteroides* y baja riqueza microbiana de genes con aumento del riesgo de obesidad y resistencia a la insulina [20].

Impacto de la dieta en los microbios intestinales

Se asume que la dieta es un elemento clave para la relación simbiótica entre los microbios intestinales y el anfitrión. Los alimentos proporcionan numerosos sustratos para el metabolismo microbiano y pueden influir en la estructura y composición de la comunidad microbiana de diferentes maneras. Curiosamente, la dieta parece ser el determinante más importante de la similitud en la composición microbiana intestinal cuando las muestras fecales humanas se comparan con muestras de otros animales. Las muestras de

microbiota fecal humana se encontraron más similares a muestras de especies de primates omnívoros. La variedad de alimentos en una dieta omnívora parece ser un factor que afecta, o tal vez determina la composición general de la microbiota intestinal.

La presencia de comunidades microbianas intestinales estables puede estar ligada a patrones dietéticos a largo plazo. Diferentes dietas de diferentes poblaciones ayudan a modelar la taxonomía de su ecosistema microbiano intestinal. Un estudio que exploró la asociación entre la dieta y la composición de la microbiota intestinal, basado en cuestionarios de frecuencia alimentaria recolectados a lo largo de años en una cohorte bien fenotipada, encontró que la dieta afecta las proporciones de *Prevotella* versus *Bacteroides* en las poblaciones occidentales. El enterotipo *Bacteroides* se asoció con dietas enriquecidas en proteínas y grasas animales. En contraste, el enterotipo de *Prevotella* estaba ligado a dietas con predominio de carbohidratos vegetales.

La relación inversa entre *Prevotella* y *Bacteroides* ha sido reproducida por otros estudios. Los niños en Burkina Faso tuvieron mayores cantidades de *Prevotella*, menores cantidades de *Bacteroides*, mayor riqueza microbiana y producían mayores niveles de ácidos grasos de cadena corta que la microbiota de los niños italianos [22]. La dieta agraria de Burkina Faso (rica en contenido de carbohidratos, fibra y proteína no animal) en comparación con la dieta occidental (alta en proteínas y grasas animales y baja en fibra) puede tener un papel predominante en las diferencias observadas. Una mayor proporción de *Prevotella* en la microbiota intestinal parece ser un marcador de dieta de cultivos agrarios, mientras que una mayor proporción de *Bacteroides* se asocia con hábitos alimenticios de regiones industrializadas.

Las intervenciones dietéticas a corto plazo en humanos sanos también pueden conducir a alteraciones estadísticamente significativas y rápidas en la composición de la microbiota intestinal [23]. El aumento en ciertas grasas dietéticas junto con la ausencia de fibra dietética aumenta la abundancia de microorganismos tolerantes a la bilis (*Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*) y disminuye los niveles de *Firmicutes* que metabolizan polisacáridos vegetales (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*). Por el contrario, el consumo de fibra dietética proveniente de frutas, verduras y otras plantas está asociado con alteraciones significativas e importantes en la microbiota intestinal. El aumento de la riqueza microbiana, ya sea a nivel taxonómico o genético, se asocia con dietas más altas en frutas, verduras y fibra. Por otra parte, en sujetos de edad avanzada las dietas más altas en frutas, verduras y fibra estaban vinculadas a microbiota

más diversa y menores niveles de fragilidad.

La dieta puede alterar el metabolismo funcional del microbioma intestinal. Muchas moléculas en los alimentos son sustratos para la microbiota intestinal, que luego producen pequeñas moléculas que afectan la fisiología del anfitrión. Como se mencionó, los carbohidratos no digeribles en la dieta son fermentados por la microbiota intestinal para producir ácidos grasos de cadena corta con funciones beneficiosas para el anfitrión.

La microbiota intestinal también puede contribuir al desarrollo de la aterosclerosis al producir metabolitos de la fosfatidilcolina lipídica en la dieta que están asociados con el riesgo de enfermedad vascular coronaria [24]. El catabolismo de la colina por la microbiota intestinal da lugar a la formación de la trimetilamina (TMA), que es metabolizada por el hígado en óxido de trimetilamina (TMAO). Se ha identificado una vía similar para la conversión de carnitina dietética, que es alta en carne roja, en TMAO. Esta molécula está fuertemente asociada con un mayor riesgo de enfermedad coronaria vascular y accidente cerebrovascular en humanos.

Disbiosis y riesgo de enfermedad

Patologías como la diarrea por *Clostridium difficile*, la enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer colorectal, trastornos funcionales intestinales, obesidad, diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad hepática crónica avanzada se han asociado con cambios en la composición de la microbiota intestinal [20, 25-27]. La constancia entre los estudios sigue siendo escasa para algunos de estos ejemplos, posiblemente debido a la falta de metodología totalmente estandarizada. Además, éstas asociaciones no indican necesariamente un papel causal para la microbiota en la patogénesis de una enfermedad, ya que podrían ser una consecuencia de la enfermedad. Se necesitan estudios de cohorte de seguimiento y, en particular, estudios de intervención destinados a restablecer la composición normal de la microbiota intestinal.

Curiosamente, los trasplantes fecales pueden transferir fenotipos de enfermedades como la obesidad [6], la resistencia a la insulina [7], la inflamación intestinal [8], y la ansiedad [9] en modelos de roedores, lo que sugiere que algunos de los cambios disbióticos juegan un papel causal en esos modelos. En los seres humanos, la diarrea recurrente por *Clostridium difficile* puede tratarse con éxito mediante el trasplante de microbiota fecal (FMT) [28], y un estudio piloto en pacientes con diabetes tipo 2 observó un beneficio transitorio en la homeostasis de la glucosa después de FMT. Sin embargo, los intentos de tratar o mejorar el curso clínico de la enfermedad inflamatoria intestinal

(EII) por FMT han sido en gran medida infructuosos [30]. Además, más de una cuarta parte de los pacientes con EII (25,6%) presentaron un brote clínicamente significativo de EII después de la FMT para la infección recurrente por *Clostridium difficile* [31].

La pérdida de riqueza en el ecosistema microbiano intestinal parece ser una característica crítica para una microbiota intestinal no saludable, como se ha descrito en la mayoría, si no todas las condiciones enumeradas anteriormente [20, 25-27]. La baja diversidad se asocia con un desequilibrio entre especies pro- y antiinflamatorias, que pueden desencadenar inflamación intestinal e interrumpir la función de barrera mucosa (Figura 2). Los recuentos de genes microbianos pueden usarse como un biomarcador preciso de la diversidad o riqueza microbiana. Este marcador puede evaluar la presencia y abundancia de genes de taxones conocidos y desconocidos, incluyendo no sólo bacterias sino también virus y eucariotas. Curiosamente, los individuos con bajo conteo de genes microbianos (por debajo de 480.000) se caracterizan por tener una mayor adiposidad global, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, dislipidemia y un fenotipo inflamatorio más pronunciado cuando se compara con individuos con un alto conteo de genes [20]. Además, los individuos obesos con bajos recuentos de genes ganaban más peso con el tiempo y tuvieron propensión hacia las comorbilidades metabólicas. La baja diversidad parece ser un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico (diabetes tipo 2, dislipemia, esteatohepatitis).

Desde un punto de vista funcional, la baja diversidad está asociada con una reducción en las bacterias productoras de butirato, un aumento del potencial de degradación del moco, una reducción en la producción de hidrógeno y metano combinada con una mayor formación de sulfuro de hidrógeno. La microbiota pobre en genes, por lo tanto, parece ser menos saludable [20].

Figura 2: La obesidad central en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se relaciona con la disbiosis. La EHNA se asocia a menudo con obesidad abdominal, que es un factor de riesgo conocido para la resistencia a la insulina y enfermedades cardiovasculares. La tomografía computarizada de un individuo con EHNA muestra una acumulación excesiva de grasa dentro de la cavidad peritoneal en oposición a una menor acumulación de grasa subcutánea. Esta forma central de obesidad está relacionada con disbiosis, inflamación de la mucosa intestinal, alteración de la función de barrera, aumento de la translocación microbiana o productos microbianos muertos e inflamación sistémica de bajo grado.

Table 2: Disbiosis en Enfermedades Crónicas No-transmisibles

Rasgos Frecuentes de Disbiosis Intestinal	
•	Reducción en la abundancia de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, incluyendo productores de butirato como <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Subdoligranulum</i> .
•	Aumento del potencial de degradación de moco por degradadores anormales de mucina que desplazan a <i>Akkermansia</i> .
•	Reducción del potencial de producción de hidrógeno y metano combinado con un aumento del potencial de formación de sulfuro de hidrógeno. El sulfuro de hidrógeno es tóxico para el epitelio.
•	Aumento de la abundancia de bacterias con endotoxinas LPS (Proteobacteria) que pueden conducir a la inflamación.
•	Aumento del potencial para controlar el estrés oxidativo, es decir, los microbios pueden proliferar en las proximidades del epitelio.

Investigación de la microbiota intestinal en la práctica clínica

Las pruebas de aliento y el cultivo o el examen microscópico de las muestras fecales no proporcionan una visión espectral de las comunidades microbianas que habitan en el intestino humano. Estos estudios son adecuados como herramientas de diagnóstico para usos clínicos bien conocidos como la malabsorción de lactosa/xilosa/fructosa, tiempo de tránsito oro-cecal, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la enterocolitis infecciosa, enfermedades parasitarias, etc., pero no reflejan adecuadamente la estructura y funciones del ecosistema microbiano del intestino humano. Estas herramientas no permiten evaluar los cambios disbióticos que se asocian con la enfermedad crónica no transmisible, como se comenta en este artículo. Recientemente se ha publicado una nueva prueba de disbiosis [32]. El procedimiento se basa en la extracción de ADN a partir de muestras fecales, la amplificación del gen 16S rRNA y la hibridación de amplicones a 54 sondas marcadas que cubren 10 clases taxonómicas bacterianas y 36 genera. El ensayo se ha ensayado en cohortes de pacientes con SII y EI, así como en individuos sanos, y se definió un índice de disbiosis. Sin embargo, las sensibilidades estimadas y las especificidades de la prueba para las condiciones antes mencionadas están por debajo del 80%. Además, estas sondas no aportan información sobre los miembros no bacterianos de la comunidad

y, en particular, no evalúan la diversidad y la riqueza de genes, que son los marcadores más consistentemente encontrados en estudios anteriores.

En conclusión, al día de hoy no se dispone de herramientas validadas para la evaluación de rutina de la microbiota intestinal humana, en el contexto clínico.

Aunque una microbiota intestinal saludable suele estar ligada a la diversidad filogenética y funcional, se necesitan investigaciones en profundidad para determinar los biomarcadores adecuados para identificar un microbioma intestinal saludable frente a una microbiota intestinal disbiótica. Se necesitarán protocolos de investigación basados en tecnologías moleculares, metabolómicas o ambas, para un mejor conocimiento de las contribuciones de los simbioses microbianos a la salud del anfitrión y la identificación de las desviaciones que conducen a la enfermedad.

Referencias

1. Buckley MR. Microbial communities: from life apart to life together. Washington, DC: American Academy of Microbiology; 2003. Available at: <http://academy.asm.org/images/stories/documents/microbialcommunities.pdf>
2. Schopf JW. Microfossils of the Early Archean Apex chert: new evidence of the antiquity of life. *Science*. 1993 Apr 30;260:640-6.
3. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and

disease. *Lancet* 2003; 361:512-9.

4. Wostmann BS. The germfree animal in nutritional studies. *Annu Rev Nutr* 1981; 1:257-79.

5. Diaz-Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forssberg H, Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 Feb 15;108(7):3047-52.

6. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JL. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013 Sep 6;341(6150):1241-1244.

7. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, Kuperman Y, Harmelin A, Kolodkin-Gal I, Shapero H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014; 514(7521):181-6.

8. Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, Antonopoulos DA, Jabri B, Chang EB. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10-/- mice. *Nature*. 2012; 487(7405):104-8.

9. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011 Aug;141(2):599-609, 609.e1-3.

10. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7:688-93

11. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011; 331(6015):337-41.

12. Benakis C, Brea D, Caballero S, Faraco G, Moore J, Murphy M, Sita G, Racchumi G, Ling L, Pamer EG, Iadecola C, Anrather J. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal T cells. *Nat Med* 2016; 22(5):516-23.

13. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533.

14. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-8.

15. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489(7415):220-30.

16. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, Magris M, Hidalgo G, Contreras M, Noya-Alarcón Ó, Lander O, McDonald J, Cox M, Walter J, Oh PL, Ruiz JF, Rodriguez S, Shen N, Song SJ, Metcalf J, Knight R, Dantas G, Dominguez-Bello MG. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv* 2015;1(3):e1500183

17. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, Arumugam M, Kultima JR, Prifti E, Nielsen T, Juncker AS, Manichanh C, Chen B, Zhang W, Levenez F, Wang J, Xu X, Xiao L, Liang S, Zhang D, Zhang Z, Chen W, Zhao H, Al-Aama JY, Edris S, Yang H, Wang J, Hansen T, Nielsen HB, Brunak S, Kristiansen K, Guarner F, Pedersen O, Doré J, Ehrlich SD, Bork P, Wang J. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 834-41.

18. Qin J, Li R, Raes J, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.

19. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariac G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill

- J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-80
20. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-6.
21. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334:105-8.
22. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:14691-14696.
23. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505:559-63.
24. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology* 2014;146:1564-72.
25. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9:599-608
26. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 260-70.
27. Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016; 65:2035-2044.
28. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):407-15.
29. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Strees ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143(4):913-6.
30. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink GR, Mathus-Vliegen EM, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015; 149(1):110-118.
31. Khoruts A, Rank KM, Newman KM, Viskocil K, Vaughn BP, Hamilton MJ, Sadowsky MJ. Inflammatory bowel disease affects the outcome of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(10):1433-8.
32. Casén C, Vebo HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Cierniejewska E, Dzankovic S, Frøyland C, Nestesog R, Engstrand L, Munkholm P, Nielsen OH, Rogler G, Simrén M, Öhman L, Vatn MH, Rudi K. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(1):71-83.

MANEJO ACTUAL DE LA PANCREATITIS AGUDA

¹Dr. Julio Toledo, ²Dr. Mario Peláez-Luna.

^{1,2}Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Resumen

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio reversible del páncreas caracterizado por edema, infiltrado por células inflamatorias y en algunos casos necrosis grasa, además de afección variable a tejidos vecinos y órganos a distancia.

Su tratamiento debe individualizarse pues cada caso seguirá una evolución diferente, dependiendo de la gravedad. Una vez establecido el diagnóstico se debe iniciar la búsqueda de la etiología, realizar una evaluación y predicción pronóstica, monitorizar signos vitales, iniciar ayuno, iniciar resucitación hídrica, administrar analgesia intravenosa, monitorización de diuresis y detección de casos que requieran apoyo nutricional y traslado a cuidados intermedios o intensivos. La realización y utilización rutinaria de topografía, antibióticos e intervenciones quirúrgicas no están recomendadas y tienen indicaciones precisas. El manejo debe individualizarse en todos los aspectos y preferentemente realizarse bajo el cuidado de un equipo multidisciplinario que involucre gastroenterólogos, endoscopistas, radiólogos y cirujanos con experiencia en patología pancreática.

Antecedentes

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio reversible del páncreas caracterizado por edema, infiltrado por células inflamatorias y en algunos casos necrosis grasa, además de afección variable a tejidos vecinos y órganos a distancia.

La incidencia de la PA ha incrementado en las últimas décadas variando entre 4.9 – 73.4 casos por 100,000 personas ^{1,2,3}. En Estados Unidos en el 2012 se reportaron 270,000 hospitalizaciones anuales, representando un gasto mayor a los 2.5 billones de dólares ⁴. La mortalidad depende de la gravedad; siendo de hasta 3% en casos leves y hasta 15-30% en los graves ⁵. En México en el 2001 la PA ocupó el lugar 17 dentro de las causas de muerte, con una prevalencia del 3% ^{10, 13} mientras que en Guatemala, en 1999 el Instituto Nacional de Estadística reportó que la PA fue la 32va causa de muerte con una prevalencia del 0.5 %.

Etiología

El principal factor precipitante es la litiasis biliar (colédoco litiasis), responsable de aproximadamente 40% de los casos ⁶ (40 – 70%) siendo el sexo femenino el más afectado. No todos los litos biliares son capaces de provocar PA pues esta ocurre solo 3 – 7% de los portadores de colelitiasis; esto se asocia al tamaño de los litos, siendo aquellos menores de 5 mm los capaces de salir de la vesícula biliar e impactarse u obstruir la papila de Vater y el conducto pancreático principal ⁸.

La segunda causa más frecuente de PA es la ingesta excesiva de alcohol. Esta explica aproximadamente 30% ⁹ (25 – 35%) de los casos con mayor afectación por el sexo masculino aunque estudios recientes indican que estas diferencias en género han o están desapareciendo ¹⁰.

Interesantemente no todos los bebedores crónicos (< 5%) ¹¹ desarrollan PA, lo que sugiere la coexistencia de otros factores (ej genéticos y ambientales) involucrados en el desarrollo la enfermedad ^{11,12,13,14}.

Otros factores etiológicos menos frecuentes incluyen medicamentos (ej. 6 – mercaptopurina, azatioprina, didanosina, inhibidores de enzima convertidor de angiotensina, diuréticos, entre otros), infecciones (coxsackie virus A), traumatismos abdominales, metabólicos (hipertrigliceridemia hipercalcemia), procedimientos endoscópicos (colangiopancreatografía retrógrada) y neoplasias (adenocarcinoma de páncreas, neoplasias mucinosas papilares intraductales, etc) ^{15, 16}.

Diagnóstico

El diagnóstico de PA se establece con la presencia de 2 de las siguientes 3 características: 1) dolor abdominal típico (dolor de inicio súbito, agudo, persistente, localizado en el epigastrio e irradiado frecuentemente a la espalda de manera transfixiva) 2) elevación sérica de amilasa y/o lipasa 3 veces por encima del límite normal alto y/o 3) cambios característicos en imagen (tomografía computada o resonancia magnética con contraste y menos frecuente ultrasonido abdominal).

Las manifestaciones más frecuentes son el dolor abdominal y elevación de enzimas pancreáticas, por lo que el uso de imagen para llegar o confirmar el diagnóstico suele ser innecesario, con excepción de casos con dolor abdominal no característico o bien, cuando por retraso en atención médica los valores de enzimas pancreáticas no alcanzan el incremento necesario para el diagnóstico.

Etapas clínicas

La PA se puede dividir en 3 etapas clínicas 17:

1) Etapa de inicio

Dura algunas horas y durante esta, ocurren cambios y alteraciones fisiológicas que favorecen la activación prematura y anormal de las enzimas pancreáticas.

La autoactivación del tripsinógeno dentro de las células acinares marca el inicio de la PA. Esta activación prematura se debe a un bloqueo en la secreción de los gránulos de zimógeno y a la acumulación progresiva de estos en la membrana apical de las células acinares, lo que provoca una fusión entre los gránulos de zimógeno y enzimas lisosomales, permitiendo la interacción entre el tripsinógeno y catepsina B, provocando la activación intracelular y prematura del primero lo que desencadena el reclutamiento de polimorfonucleares y respuesta inflamatoria local y sistémica 9, 11, 15

2) Etapa temprana

Comprende las primeras dos semanas de la PA a partir del inicio del dolor abdominal. Durante esta, ocurren alteraciones en la microcirculación, activación de macrófagos, y diversos grados de necrosis; además inicia y persiste la respuesta inflamatoria local y sistémica. La intensidad de esta respuesta inflamatoria se asocia al desarrollo de complicaciones locales y sistémicas que definen la gravedad.

Se estima que 45% de las muertes observadas en PA ocurren durante las primeras dos semanas de evolución y que aproximadamente 26% de estas son secundarias a alguna falla orgánica (FO) y solo 5% a complicaciones infecciosas.

3) Etapa tardía

Se observa a partir de la tercera semana de evolución; durante esta se observan complicaciones locales y/o sistémicas así como aquellas asociadas a una hospitalización prolongada. Los casos graves que

desarrollaron síndrome respuesta inflamatoria (SRIS) intensa, suelen tener una o más FO; en otros casos se agrega o se observa necrosis pancreática y/o peripancreática así como infecciones (locales y/o sistémicas) que representan las principales complicaciones y son responsables de hasta 30% de las fatalidades observadas en este período.

Tipos de pancreatitis aguda

La PA puede ser edematosa intersticial o necrotizante 18.

Pancreatitis edematosa intersticial

Ocorre en la mayoría de los casos y se caracteriza por el incremento difuso del volumen del páncreas. En la tomografía contrastada, el parénquima pancreático presenta realce homogéneo y la grasa peri pancreática usualmente presenta algunos cambios inflamatorios 19, 20, 21.

Pancreatitis necrotizante

El término indica la presencia de tejido no viable. Puede y suele involucrar tanto el parénquima pancreático, así como el tejido peri pancreático; se presenta en 5-10 % de los casos 18.

La necrosis puede ser estéril o infectada y en tomografía contrastada se observa un patrón de perfusión del tejido pancreático anormal, con zonas de atenuación variable y áreas de pobre realce, secundario a hipoperfusión y necrosis resultante 19, 23, 24. Estos cambios suelen observarse hasta después de 72 horas de iniciado el cuadro, por lo que la tomografía temprana (antes de 72hrs de inicio del cuadro) puede subestimar su extensión. La necrosis por sí sola no es un indicador de gravedad, aunque su extensión correlaciona directamente con el riesgo de infecciones, intensidad de respuesta inflamatoria y la tasa de complicaciones y mortalidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento de cualquier episodio de PA debe individualizarse pues cada caso seguirá una evolución diferente, dependiendo de la gravedad (número, tipo y duración de las complicaciones). Se debe monitorizar estrechamente la evolución de cada individuo y aplicar las medidas preventivas y terapéuticas necesarias.

Una vez establecido el diagnóstico, simultáneamente se debe iniciar la búsqueda de la etiología, realizar una evaluación y predicción pronóstica, monitorizar signos

vitales, administrar oxígeno suplementario, iniciar ayuno, obtener acceso vascular e iniciar resucitación hídrica, administrar analgesia intravenosa, además de monitorización de diuresis, evaluar necesidad de CPRE de urgencia (etiología biliar), y detección de casos que requieran traslado a Cuidados intermedios o intensivos.

Durante la evolución intrahospitalaria, se deben vigilar datos de infección o sepsis, evaluar inicio de apoyo nutricional, necesidad y tiempo de estudios de imagen complementarios (ej. tomografía computada), y planear la resolución de complicaciones locales.

Búsqueda de etiología

La identificación de la causa es vital en el tratamiento de la PA, pues estas deben ser tratadas y/o eliminadas para evitar eventos recurrentes de PA.

La etiología suele determinarse mediante un interrogatorio y examen físico detallados complementados con pruebas de laboratorio (enzimas pancreáticas, pruebas de función hepática, calcio, triglicéridos, etc.) y estudios de imagen principalmente ultrasonido de hígado y vías biliares. La utilidad e indicaciones de otros métodos de imagen se comenta en una sección posterior.

La etiología biliar que es la principal causa de PA puede sospecharse con hallazgos clínicos (ictericia) y de laboratorio (pruebas función hepática) y puede confirmarse con imagen (ultrasonido abdominal).

En aproximadamente en 15 a 20% de los casos a pesar de un estudio detallado y exhaustivo, no es posible identificar alguna etiología a lo que se denomina PA idiopática.

Manejo de dolor

La analgesia es importante pues el dolor abdominal no controlado contribuye a una función ventilatoria defectuosa así como a inestabilidad hemodinámica.

El control adecuado suele lograrse con administración intravenosa de opiáceos aunque en algunos casos la administración de anti inflamatorios no esteroideos es efectiva. Se puede seguir una conducta escalonada iniciando con analgésicos de baja a mayor potencia; dentro de los opiáceos, el más recomendado y utilizado es la meperidina, pues la morfina aunque más potente, se asocia con incremento en la presión del esfínter de Oddi. En sitios donde la meperidina no

está disponible se recomienda el uso de fentanilo, otra opción es el tramadol.

Las dosis son individualizadas, siguiendo un esquema de dosis-respuesta, cuidando no sobrepasar la dosis diaria máxima, así como el desarrollo de efectos secundarios.

Definición y Predicción de Gravedad

Es importante reconocer que, para predecir gravedad, es imperativo conocer su definición; de acuerdo a la revisión de los criterios de Atlanta 18 la PA puede ser leve, moderadamente grave o grave 25,26.

Definición

La mayoría de los casos de PA -alrededor del 80%- siguen un curso leve (PAL) y autolimitado caracterizados por cambios edematosos en el parénquima pancreático con o sin necrosis del mismo con una mortalidad estimada entre 5% a 15% 5. Esta se caracteriza por la ausencia FO y/o complicaciones (locales y/o sistémicas); la PA moderadamente grave (PMG) se caracteriza por la presencia de FO transitoria (FO con duración menor a 48 horas) y/o complicaciones 15,18,26. En la PA grave (PAG) son casos con FO persistente (duración mayor a 48 horas) y/o muerte 22,27. Las FO que incorpora la definición de gravedad son ventilatoria, renal y cardiovascular y estas se estiman o definen de acuerdo al sistema modificado de Marshall 28 (Tabla 1). Así, los criterios de Atlanta no son pronósticos, sino los que definen la gravedad durante y al final de la evolución de la PA.

La identificación temprana de casos que pueden seguir un curso grave es crítica en la reducción de la morbi-mortalidad. Desafortunadamente, únicamente se pueden determinar clínicamente y factores de riesgo relacionados al paciente más que parámetros anatómicos (Tabla 2).

Predicción

El predecir gravedad requiere de un abordaje en el que se consideren simultáneamente los factores de riesgo del paciente (edad, co-morbilidades, índice de masa corporal), factores clínicos y respuesta al tratamiento inicial. Esto implica una revaloración constante de cada caso durante todo el curso de la pancreatitis especialmente durante las primeras 72 horas. Existen diferentes escalas que ayudan a identificar los casos graves, el BISAP (Evaluación clínica de la gravedad de la pancreatitis en la cama del paciente por sus siglas

en inglés) predice mortalidad 22 y es una de las más utilizadas debido a su facilidad de obtención.

El BISAP evalúa y considera la presencia síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS (≥ 2 puntos), estado de conciencia por escala de Glasgow (< 15), BUN > 25 mg/dl, presencia de derrame pleural, edad > 60 años. A cada variable se le asigna un punto; de tal forma que un puntaje ≥ 3 durante las 24 horas de inicio predice mortalidad 29.

Otras escalas pronósticas son los criterios de Ranson y su modificación por Glasgow (para casos de PA biliar) en que la presencia de 3 o más criterios definen gravedad y se asocian de manera directa con la probabilidad de muerte.

Los criterios de Ranson aún son ampliamente utilizados 30. Sin embargo, estos criterios tienen inconvenientes. Su aplicación depende de la sospecha etiológica, toman 48 horas para su determinación y no todas las variables son determinadas rutinariamente por lo que no siempre se cuenta con su totalidad. La sensibilidad estimada es de 40% a 88% y la especificidad de 43% a 90% 31. El valor predictivo positivo es aproximadamente de 50% y el valor predictivo negativo del 90%. La presencia de 3 o más predice gravedad y mortalidad.

APACHE II y APACHE-O (la O hace referencia a obesidad definida por un índice de masa corporal > 30 Kg/m²) definen gravedad con la presencia de 8 o más puntos 32. La proteína C reactiva con un punto de corte de 150 mg/dl a las 72 horas predice necrosis 33. El índice de gravedad por tomografía determina el grado y extensión del proceso inflamatorio pancreático y peripancreático otorgándole una letra de la A a la E y cada una, se le otorga una puntuación de 0 a 5; a estos hallazgos se suma la puntuación obtenida por la presencia y extensión de la necrosis. La suma total guarda una correlación directa con la gravedad y complicaciones 20. Sin embargo, esta requiere de una tomografía computada con contraste, que como se menciona más adelante, tiene indicaciones precisas, por lo que su uso es limitado.

Se ha sugerido determinar la duración del SRIS; si esta es de 48 hr o más se considera SRIS persistente el cual se asocia a falla orgánica múltiple y mortalidad de hasta 25% comparado con 8% en aquellos casos con SRIS de menor duración, con una sensibilidad de 89% y especificidad de 86% 18,34,35.

Existen algunos parámetros clínicos individuales que se asocian a gravedad por lo que el identificarlos

puede ser de gran utilidad y no se requiere de múltiples mediciones o equipos especiales, estos incluyen: derrame pleural, ascitis, taquicardia, hipotensión sistólica. Si algunos de estos está presente se recomienda el traslado del paciente a una unidad de terapia intensiva para un manejo y monitorización estrecha.

Resucitación hídrica.

Los cambios microangiopáticos y edema del parénquima pancreático durante la PA disminuyen el flujo sanguíneo e incrementan la muerte celular, que resulta en necrosis y activación cascadas de inflamación. Esto incrementa la permeabilidad vascular provocando pérdidas de líquido al tercer espacio, empeorando la perfusión pancreática y de otros órganos, por lo que una adecuada resucitación hídrica es indispensable 36.

El Ringer lactado ha demostrado ser superior a otros cristaloides y coloides; se asocia a una menor tasa de complicaciones y mortalidad en comparación con la solución salina normal a 0.9% que administrada en volúmenes altos puede provocar acidosis metabólica e hipercloremia 37.

En sitios sin disponibilidad de Ringer lactado, la solución más similar es la Hartmann, por lo que se recomienda su uso aunque no existen estudios que evalúen sus beneficios comparado con otras soluciones.

Se sugiere administrar entre 2500 a 4000 ml durante las primeras 24 horas; la administración de volúmenes mayores a 4 litros durante las primeras 24 horas incrementa la morbi-mortalidad (principalmente falla respiratoria, y riesgo mayor de síndrome compartamental abdominal, sepsis y muerte). Debe considerarse la coexistencia de comorbilidades cardiovasculares, renales u otras que con potencial de complicación por sobrecarga de líquidos 38,39.

La respuesta a la resucitación puede evaluarse manteniendo una FC < 120 lpm, TAM entre 65 y 85 mmHg y un gasto urinario > 0.5 a 1 ml/kg/hora así como mantener un hematocrito entre 35 y 44 % durante las primeras 48 horas.

El requerimiento de líquidos debe ser evaluado frecuentemente en intervalos de 6 horas durante las primeras 24 – 48 horas desde la admisión. La medición de la presión venosa central es la más utilizada en la determinación del estado de volumen.

Si a pesar de una administración adecuada de

líquidos, persiste un bajo gasto urinario asociado a edema periférico y/o pulmonar, se debe considerar el posible desarrollo de necrosis tubular aguda 15,38-41.

Apoyo nutricional

Todos los pacientes con PA deben permanecer en ayuno; la duración de este dependerá de la gravedad y evolución del cuadro, aunque se debe intentar utilizar el tracto gastrointestinal (vía oral o mediante sonda enteral) lo más pronto posible 42,43, pues estudios clínicos demuestran que el reposo intestinal se asocia con atrofia de la mucosa y translocación bacteriana intestinal, que incrementa el riesgo a infecciones.

Los casos leves suelen resolverse en 7 a 10 días y el ayuno no suele ser mayor a 3 o 4 días. El ayuno puede suspenderse toda vez que el dolor desaparezca, se restablezca la peristalsis, no se requiera la administración de analgésicos, y que el paciente exprese la sensación de hambre 15. Una vez que estos parámetros clínicos están presentes se puede reiniciar la vía oral (no es necesario esperar a la normalización de los niveles de amilasa y/o lipasa). Se recomienda comenzar con una dieta de líquidos claros. Algunos estudios sugieren iniciar con una blanda baja en grasa, sin embargo la evidencia aún es limitada y no es posible recomendar este manejo por el momento 44.

Nutrición enteral total (NET)

En la PAG o PMG, el ayuno suele prolongarse más de 7 días. En estos casos se recomienda iniciar apoyo nutricional lo más pronto posible (entre 72 a 96 horas). La vía preferida es la enteral pues en comparación con la para-ental, la NET disminuye las infecciones, falla orgánica, necesidad de cirugía y mortalidad.

Se sugiere colocar una sonda naso-yeyunal a través de la que se administrará una dieta elemental o polimérica. Aunque aparentemente no existen diferencias entre una administración naso-yeyunal y naso-gástrica 45, un porcentaje significativo de pacientes no tolera la vía naso-gástrica debido a un retraso en el vaciamiento gástrico. La vía nasoyeyunal, es mejor tolerada y teóricamente evita la estimulación pancreática. La elección de la ruta de administración dependerá de la disponibilidad y recursos del centro de atención, ya que la sonda nasoyeyunal requiere radiología intervencionista y/o de endoscopia para su colocación 46.

La nutrición parenteral total (NPT) se asocia a mayor número de complicaciones especialmente incremento de la respuesta inflamatoria sistémica,

infecciones, incluso mayor mortalidad. Se considera terapia de segunda línea y se utiliza con la finalidad de suplementar calorías complementarias en casos que no toleren o no puedan recibir el 100% de requerimientos calóricos por vía enteral o bien puede ser la única vía de alimentación en aquellos casos en que la NET no es tolerada (dolor abdominal, distensión, etc.) o está contraindicada 47,48.

Uso de antibióticos

El uso de antibióticos profilácticos, así como la descontaminación intestinal está contraindicado.

Las complicaciones infecciosas suelen ocurrir después de la primera semana de evolución intrahospitalaria, por lo que su presencia durante las primeras 48 a 72 de iniciado el cuadro e incluso durante la primera semana de evolución es baja. La leucocitosis y fiebre observadas en este tiempo (etapa inicial) suele ser secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica especialmente en casos graves.

Descontaminación selectiva del intestino con antibióticos no absorbibles.

Uno de los orígenes de la infección bacteriana en PA es la translocación de bacterias del intestino al torrente sanguíneo debido al incremento en la permeabilidad intestinal secundario a el ayuno prolongado y cambios hemodinámicos que provocan atrofia de vellosidades intestinales y malfuncionamiento de la barrera intestinal. Aunque se ha postulado que la reducción de bacterias en la luz intestinal mediante antibióticos no absorbibles disminuye el riesgo de infección, se requieren más y mejores estudios para poder justificar su uso y hasta entonces esta práctica no está recomendada.

En cuanto al uso de antibióticos profilácticos se ha observado que esto incrementa la selección de organismos resistentes, así como el riesgo de desarrollo de infecciones por hongos 8,30. En la actualidad la administración de antibióticos está indicada ante sospecha de necrosis infectada o algún otro foco séptico (urosepsis, colangitis, neumonía o infección del sitio del catéter, etc.), manifestado por deterioro clínico y presencia de fiebre y/o leucocitosis durante la evolución de la PA 15,27.

La mayoría de las infecciones (75%) son monomicrobianas causadas por entero patógenos gram negativos. Las infecciones por gram positivos y las asociadas a hongos son infrecuentes y suelen ocurrir en aquellos casos en que se usaron antibióticos profilácticos por más de 2 semanas 49.

Ante la sospecha de infección se iniciarán antibióticos de amplio espectro al tiempo que se inicia la búsqueda del foco séptico mediante imagen, cultivos de expectoración, orina, sangre, etc.; en caso de no encontrarse los antibióticos podrán discontinuarse al cabo de 10 días o bien deberán administrarse hasta controlar el foco séptico cuando este es localizado. El manejo de necrosis infectada se discutirá más adelante.

No todos los antibióticos disponibles logran una adecuada penetración y concentración en el tejido pancreático; de acuerdo a estudios en humanos y animales, los antibióticos con mejor penetración pancreática incluyen: carbapenémicos, fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y metronidazol 50.

Estudios de imagen

Para realizar una evaluación adecuada del páncreas durante una PA, la TAC debe de seguir un protocolo especial en el que se administre contraste intravenoso y oral; una TAC simple ofrece información limitada y contribuye poco al manejo. A excepción del US abdominal que es parte de la evaluación etiológica, la realización de otro tipo de imagen como tomografía axial computada (TAC) al inicio de la PA es controversial. Cuando el cuadro clínico es “típico” (dolor abdominal característico y elevación de enzimas pancreáticas) el realizar TC o RM para confirmar el diagnóstico es de nula utilidad.

Incertidumbre diagnóstica ocurre en cuadros de presentación atípica (pacientes con dolor abdominal no característico y niveles de enzimas pancreáticas en suero están por debajo de los límites diagnósticos requeridos); la TAC en estos casos se realiza como parte del abordaje diagnóstico de dolor abdominal o abdomen agudo.

Después de la etapa inicial o incertidumbre diagnóstica las indicaciones de una TAC trifásica con protocolo pancreático incluyen, evolución tórpida o deterioro súbito, evaluación y seguimiento de complicaciones asociadas, así como guiar intervenciones percutáneas, endoscópicas o quirúrgicas.

Evaluación de complicaciones locales

Una TAC temprana puede establecer la presencia y extensión de colecciones y/o necrosis, sin embargo, se debe recordar que la necrosis pancreática suele aparecer hasta 72 horas después de iniciado el cuadro, por lo que una TAC sin necrosis en las primeras 24 o

48 horas no descarta la posibilidad de desarrollarla 19.

La realización de TAC o RM durante la evolución de PA está indicada en casos sin mejoría clínica, deterioro clínico o cuando se considera algún tipo de intervención. En estos casos, la TAC ayuda a evaluar y medir la magnitud de complicaciones locales con lo que se puede modificar y/o planear el manejo y tipo de intervención a realizar 18.

El uso de RM es complementario a la TAC; la RM es superior en la detección de coledocolitiasis 51 y ha demostrado gran utilidad en la evaluación de pancreatitis idiopática o pancreatitis recurrente. Además, proporciona mayor información sobre el contenido de las colecciones (porcentaje de material líquido y sólido) además permitir una mejor visualización del conducto pancreático (zonas de ruptura, comunicación con colecciones), indispensable para planear intervenciones.

El USE en casos con alta sospecha de etiología biliar sin evidencia de litiasis por métodos tradicionales (US abdominal y/o RM) permite identificar litos pequeños, así como alteraciones parenquimatosas, ductales y/o anatómicas que pudieran estar relacionadas con la etiología de la PA además de tener utilidad terapéutica (drenaje de colecciones, pseudoquistes y necrosectomias transmurales, etc.) 4,15,18,19.

Complicaciones locales

Las complicaciones locales incluyen: colecciones líquidas agudas, pseudoquiste y necrosis. 18.

Durante la etapa temprana se observan colecciones líquidas agudas (pancreáticas y/o peri pancreática) así como colecciones necróticas agudas 25, mientras que en la etapa tardía ocurren pseudoquiste y necrosis organizada o encapsulada. Otras complicaciones locales incluyen obstrucción al tracto de salida gástrico, trombosis de vena esplénica y/o porta y necrosis colónica.

La presencia de complicaciones locales debe sospecharse cuando hay persistencia o recurrencia del dolor abdominal, incremento tardío de las enzimas pancreáticas en suero, incremento o deterioro de la(s) falla(s) orgánica(s) y/o desarrollo de sepsis. La presencia de una o más de estas manifestaciones es indicación de estudios de imagen.

La TC contrastada informa la localización y características de las colecciones, así como la presencia y extensión de necrosis 19.

Las colecciones líquidas no tienen una pared definida, son homogéneas, y la mayoría son y permanecen estériles; aproximadamente 50% de ellas se resuelven espontáneamente. Si persisten por más de 3 semanas evolucionarán a pseudoquistes. Este término se refiere a colecciones líquidas localizadas en tejido peri pancreático (aunque en ocasiones pueden ser intrapancreáticas) rodeadas de una pared bien definida y de contenido casi completamente líquido.

Una colección necrótica aguda es aquella que contiene cantidades variables de líquido y tejido sólido (pancreático y/o peri pancreático) y ocurre durante la primera etapa. Estas pueden ser únicas o múltiples; en estudios de imagen tienen una apariencia heterogénea, suelen ser estériles pero pueden infectarse.

La necrosis encapsulada ocurre cuando la colección necrótica aguda se rodea de una pared bien definida y su contenido es una mezcla de material sólido, semi-sólido y líquido. Esto suele ocurrir después de 4 semanas de iniciado el cuadro y es cuando se considera una necrosis madura. Estas también suelen ser estériles, aunque pueden infectarse. Además de la TC, el US y la RM son herramientas útiles en la caracterización y seguimiento de estas complicaciones. El US y RM proporcionan información más precisa sobre el contenido (porcentaje de material sólido y líquido) de las colecciones, información indispensable para planear la mejor manera de tratarlas en caso necesario.

Indicaciones de intervención en complicaciones locales de la PA

El tratamiento de la mayoría de las complicaciones locales especialmente si son colecciones o necrosis estériles, es conservador y solo casos específicos requieren algún tratamiento invasivo mediante técnicas radiológicas, endoscópicas y/o quirúrgicas 15,27.

Las indicaciones de intervención son: a) Sospecha clínica o documentada de necrosis infectada con deterioro clínico (aun y cuando no se cuente con evidencia de crecimiento bacterianos en cultivos obtenidos del sitio de necrosis, la presencia de gas en la(s) colección(es) pancreáticas y peri-pancreáticas se considera evidencia de infección) b) necrosis estéril solo en pacientes con evolución tórpida, deterioro clínico, falla orgánica persistente por varias semanas después del inicio 27.

Otras situaciones clínicas menos frecuentes en las que algún tipo de intervención es necesario incluyen: efecto de masa (colecciones o necrosis produce obstrucción

al tracto de salida gástrico, obstrucción intestinal o biliar), síntomas persistentes (dolor, incomodidad persistente) una vez que la necrosis este encapsulada, síndrome de conducto pancreático desconectado con síntomas persistentes, síndrome compartamental abdominal, sangrado agudo, isquemia intestinal.

El tiempo ideal para intervenir cualquier colección o necrosis es lo más tardíamente posible durante la evolución de la PA, preferentemente 4 semanas o más después de iniciado el cuadro. En este tiempo se espera se haya formado una cápsula alrededor del tejido necrótico y que gran parte del contenido se haya licuado 52,53.

El abordaje deberá ser escalonado (de lo menos a lo más invasivo) iniciando con un abordaje percutáneo o endoscópico y finalizando con abordajes quirúrgicos 53.

La elección sobre el tipo de intervención depende de la experiencia y disponibilidad de cada técnica 15.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de colecciones pancreáticas y peri-pancreáticas para detectar infección no está indicado 27. Los datos clínicos (fiebre persistente, elevación de marcadores de inflamación) y de imagen (gas dentro de las colecciones) son suficientemente precisos para predecir infección.

Aún y cuando la BAAF informa la sensibilidad antimicrobiana, la tasa de falsos negativos es de 12 a 25% 55,56. Una indicación precisa de BAAF son pacientes sin mejora clínica durante varias semanas después de la aparición de necrosis en ausencia de datos clínicos y de imagen claros de infección en la necrosis.

CPRE

Las indicaciones y contraindicaciones de CPRE durante la PA son muy precisas. La CPRE temprana o durante las primeras 24 a 72 horas de iniciada la PA biliar está contraindicada si el cuadro es leve, así como en casos graves sin colangitis y sin evidencia de obstrucción ductal 27,57,58.

Identificar y seleccionar aquellos pacientes que se beneficiarán no es fácil. En un cuadro de PAG biliar con fiebre e ictericia es difícil diferenciar si estas manifestaciones son secundarias a SRIS asociado solo al proceso inflamatorio o a colangitis, por lo que estos casos deben individualizarse y discutirse en un equipo multidisciplinario.

Las indicaciones de CPRE en PA biliar son la

obstrucción ductal y/o presencia de colangitis. La predicción o comprobación de obstrucción biliar y/o presencia de litos en etapas iniciales de la PA biliar mediante hallazgos bioquímicos o de imagen convencional (US, TAC) es poco confiable y se requiere de estudios especiales como colangiografía resonancia magnética (CRM) y/o USE que permiten seleccionar aquellos casos que se beneficiaran de CPRE sin olvidar que aquellos con colelitiasis deberán ser sometidos a colecistectomía una vez resuelto el cuadro 59.

Cirugía

Las principales indicaciones de tratamiento o intervención quirúrgica en PA son la realización de colecistectomía, necrosectomías y drenaje de colecciones y/o abscesos refractarios o con contraindicación a tratamiento endoscópico o radiológico 27.

Colecistectomía

En todos los casos de PA biliar se debe realizar colecistectomía durante la admisión del primer episodio de PA biliar leve una vez que esta última se haya resuelto por completo pues se han reportado tasas de PA biliar de repetición de hasta 18% en casos en quienes esto no se realizó 60,61. En PAG biliar con colecciones peri-pancreáticas la colecistectomía deberá retrasarse hasta que estas se hayan resuelto. Si persisten, se debe esperar al menos 6 semanas tiempo en que el riesgo de infección de las mismas es bajo 62.

Pacientes con alto riesgo quirúrgico, pueden ser sometidos a esfinterotomía endoscópica y evitar la colecistectomía.

Manejo quirúrgico de complicaciones locales

Ya se comentó que se recomienda utilizar opciones mínimamente invasivas para el tratamiento las complicaciones locales. El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes que, a pesar de un tratamiento médico y mínimamente invasivo adecuados presentan deterioro de su estado general.

En el año 2002, en Heilderberg, Alemania la asociación internacional de pancreatología (IAP) propuso lineamientos precisos acerca del tratamiento quirúrgico de la PA 27 donde la cirugía está indicada en la necrosis pancreática infectada en pacientes con signos y síntomas de sepsis mientras que la necrosis pancreática estéril debe manejarse conservadoramente reservando la cirugía para casos seleccionados.

La cirugía, así como otras formas de intervención temprana (primeros 14 días) no es recomendable; deben retrasarse en lo posible además de tratar de preservar el órgano.

Es importante mencionar que cuando se publicaron estos criterios, las intervenciones mínimamente invasivas (necrosectomía percutánea, endoscopia y otras) aún estaban bajo investigación y ahora se consideran los métodos iniciales de abordaje y solo la falla a estos es una indicación de abordaje quirúrgico.

Conclusiones

La PA es una patología compleja, multifactorial. La mayoría de los casos siguen un curso leve, sin embargo, aquellos graves son difíciles de predecir y requieren un tratamiento multidisciplinario integrado por gastroenterólogos, endoscopistas, cirujanos, nutriólogos, radiólogos, etc. Cada intervención necesaria requiere una evaluación detallada e individualizada, pues estas tienen indicaciones precisas y deben realizarse en tiempos determinados durante la evolución del cuadro.

Tabla 1. Clasificación modificada de Marshall para falla orgánica

Órgano/sistema	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301 – 400	201 – 300	101 – 200	≤101
Renal* • Creatinina sérica μmol/l • Creatinina sérica mg/dl	≤134 <1.4	134 – 169 1.4 – 1.8	170 – 310 1.9 – 3.6	311 – 439 3.6 – 4.9	>439 >4.9
Cardiovascular (presión sistólica, mmHg) [†]	>90	<90, con respuesta a líquidos	<90, sin respuesta a líquidos	<90, pH <7.3	<90, pH<7.2
Para pacientes no ventilados, el FiO₂ puede estar estimado a partir:					
Oxígeno suplementario (l/min)	FiO ₂ (%)				
Aire ambiente	21				
2	25				
4	30				
6 – 8	40				
9 – 10	50				

Una puntuación de 2 o más en cualquiera sistema define la presencia de insuficiencia orgánica

* Puntuación para pacientes con insuficiencia renal crónica pre existente depende del grado del deterioro de la función renal basal. No existe una corrección formal para una creatinina sérica basal ≥134 μmol/l o ≥1.4 mg/dl

[†] Sin apoyo inotrópico

Adaptado: *Gut* 2013; 62:102 – 111.

Tabla 2. Factores asociados con pancreatitis grave

Características del paciente

- Mayor de 55 años
- Obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$)
- Alteración del estado mental
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
 - Pulso > 90 latidos por minuto
 - Respiraciones $> 20/\text{minuto}$ o $\text{PaCO}_2 > 32 \text{ mmHg}$
 - Temperatura $> 38^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$
 - Conteo leucocitario $> 12,000$ o $< 4,000$ células/ mm^3 o $> 10\%$ neutrófilos inmaduros (banda)

Hallazgos de laboratorio

- BUN $> 20 \text{ mg/dL}$
- Aumento progresivo de BUN
- Hematocrito $> 44\%$
- Aumento progresivo del hematocrito
- Niveles elevados de creatinina séricos

Hallazgos radiológicos

- Derrame pleural
- Infiltrados pulmonares
- Colecciones extra pancreáticas múltiples o extensas

Adaptado de: *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1400 – 15**Tabla 3. Criterios tomográficos de Balthazar más índice de severidad por tomografía**

Grado*	Hallazgo			Puntos
A	Páncreas normal			0
B	Aumento focal o difuso del páncreas			1
C	Inflamación pancreática $\pm$ cambios inflamación de grasa peri pancreática			2
D	Colección peri pancreática única			3
E	≥ 2 colecciones $\pm$ gas retroperitoneal			4
% necrosis [†]	Puntuación necrosis	Índice de severidad [‡]	Morbilidad %	Mortalidad %
0	0	0 – 3	8	3
< 30	2	4 – 6	35	6
30 – 50	4	7 – 10	92	17
> 50	6			

Índice de severidad TAC[‡]: Puntos de Grado* + Puntos de Necrosis[†]Adaptado: *Radiology* 1990; 174(2):331 – 6

Referencias

1. ROBERTS SE, WILLIAMS JG, MEDDINGS D, et al. Incidence and case fatality for acute pancreatitis in England: geographical variation, social deprivation, alcohol consumption and aetiology – a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 7:931 – 41.
2. SPANIER BWM, BRUNO MJ, DIJKGRAAF MGW. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: A nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol* 2013;19(20):3018 – 26.
3. YADAV D, LOWNFELDS AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144:1252 – 61.
4. PEERY AF, DELLON ES, LUND J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143(5):1179 – 87.
5. VAN SANTVOORT HC, BAKKER OJ, BOLLEN TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; 141:1254 – 63.
6. STEINBERG WM, TENNER S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330:1198 – 1210.
7. DIEHL AK, HOLLEMAN DR JR, CHAPMAN JB, et al. Gallstone size and risk of pancreatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157:1674 – 8.
8. MONREAU JA, ZINSMEISTER AR, MELTON LJ, et al. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:466 – 73.
9. HANCK C, SINGER MV. Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:625 – 6.
10. LANKISCH PG, LÖHR-HAPPE A, OTTO J, CREUTZFELDT W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993; 54: 148 – 55.
11. ROBOURS V, VULLIERME MP, HENTIC O, et al. Smoking and the course of recurrent acute and chronic pancreatitis: a dose-dependent relationship. *Pancreas* 2012; 41:1291 – 24.
12. APTE MV, WILSON JS. Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(4):593 – 612.
13. LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P, SULLIVAN T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11:97 – 103.
14. WHITCOMB DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 23:247 – 54.
15. TENNER S, BAILLIE J, DEWITT JOHN, et al. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1400 – 15.
16. DIMAGNO MJ, DIMAGNO EP. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:318 – 20.
17. PEZZILLI R, FANTINI L, MORSELLI-LABATE A. New approaches for the treatment of acute pancreatitis. *J Pancreas (Online)* 2006; 7(1):79 – 91.
18. BANKS P, BOLLEN T, DERVENIS C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102 – 111.
19. BHARWANI N, PATEL SHILPA, PRABHUDESAI S, et al. Acute pancreatitis: the role of imaging in diagnosis and management. *Clinical Radiology* 2011; 66:164 – 75.
20. BALTHAZAR EJ, ROBINSON DL, MEGIBOW AJ, et al. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174(2):331 – 6.
21. SHANKAR S, VANSONNENBERG E, SILVERMAN SG, et al. Imaging and percutaneous management of acute complicated pancreatitis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27(6):567 – 80.
22. PAPACHRISTOU GI, MUDDANA V, YADAV D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:435 – 41.
23. LARVIN M, CHALMERS AG, MACMAHON MJ. Dynamic contrast enhanced computed tomography: a precise technique for identifying and localizing pancreatic necrosis. *BMJ* 1990; 300(6737):1425 – 8.
24. JOHNSON CD, STEPHENS DH, SARR MG. CT of acute pancreatitis: correlation between lack of contrast enhancement and pancreatic necrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156(1):93 – 5.
25. VEGE SS, GARDNER TB, CHARI ST, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe

acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol* 2009; 104:710 – 15.

26. PETROV MS, WINDSOR JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol* 2010; 105:74 – 6.

27. WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13:e1 – 15.

28. MARSHALL JC, COOK DJ, CHRISTOU NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23:1638 – 52.

29. Wu Bu, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57:1698 – 1703.

30. KING NKK, SIRIWARDENA AK. European survey of surgical strategies for the management of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:719 – 28.

31. DOMINGUEZ JE, CARBALLO F, GARCIA JM, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE-II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: A multicenter study. *Pancreas* 1993; 8:682 – 6.

32. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818 – 829.

33. FREEMAN MF, WERNER J, VAN SANTVOORT HC, et al. Interventions for necrotizing pancreatitis. Summary of a multi-disciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012; 8:1176 – 1194.

34. MOFIDI R, DUFF MD, WIGMORE SJ, et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93:738 – 44.

35. MOUNZER R, LANGMEAD CJ, WU BU, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012; 142:1476 – 82.

36. TAKEDA K, MIKAMI Y, FUCUYAMA S, et al. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30:40 – 9.

37. WU BU, HWANG JQ, GARDNER TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;

9:710 – 7.

38. RAHMANI R, MARINO D, SHAMAH S, et al. Lessons on aggressive intravenous hydration in acute pancreatitis: A meta-analysis of clinical trials. *Pancreas* 2012; 13:S6 – 7.

39. ECKERWALL G, OLIN H, ANDERSSON B, et al. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: What have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006; 25:497 – 504.

40. WALL I, BADALOV N, BARADARIAN R, et al. Decreased morbidity and mortality in patients with acute pancreatitis related to aggressive intravenous hydration. *Pancreas* 2011; 40:547 – 50.

41. WARNDORF MG, KURTZMAN JT, BARTEL MJ, et al. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:705 – 9.

42. BANKS PA, FREEMAN ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379 – 2400.

43. ECHERWALL GE, TINGSTEDT BB, BERGENZAUN PE, et al. Immediate oral feeding in patients with acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery. A randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007; 26:758 – 63.

44. JACOBSON B, VANDER V, LIET MA, et al. A prospective randomized trial of clear liquids vs low fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:946 – 51.

45. PETROV MS, KUKOSH MV, EMELYANOV NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006; 23:336 – 45.

46. SINGH N, SHARMA B, SHARMA M, et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis. A non-inferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41:153 – 9.

47. AL-OMRAN M, ALBALAWI ZH, TASHKANDI MF, et al. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD002837.

48. OLAH A, ROMICS L. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence. *World J Gastroenterology* 2014; 20(43):16123 – 16131.

49. BEGER HG, BITTNER R, BLOCK S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986; 91:433 – 8.
50. BUCHLER M, MALFERTHEINER P, FRIES H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992; 103:1902 – 8.
51. STIMAC D, MILETIC D, RADIC M, et al. The role of non enhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:997 – 1004
52. VAN SANTVOORT HC, BAKKER OJ, BOLLEN TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; 141:1254 – 63.
53. BESSELINK MG, VERWERT TJ, SCHOENMAECKERS EJ, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2007; 142:1194 – 1201.
54. VAN SANTVOORT HC, BESSELINK MG, BAKKER OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1491 – 1502
55. RODRIGUEZ JR, RAZO AO, TARGARONA J, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 294 – 299.
56. RAU B, PRALLE U, MAYER JM, et al. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998; 85:179 – 184.
57. ARGUEDAS MR, DUPONT AW, WILCOX CM. Where do ERCP, endoscopic ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography, and intraoperative cholangiography fit in the management of acute biliary pancreatitis? A decision analysis model. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2892 – 9.
58. MORETTI A, PAPI C, ARATARI A, et al. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Div Liver Dis* 2008; 40:379 – 85.
59. LIU CL, FAN ST, LO CM, et al. Comparison of early endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of acute biliary pancreatitis: a prospective randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:1238 – 44.
60. LARSON SD, NEALSON WH, EVERS BM, et al. Management of gallstone pancreatitis. *Adv Surg* 2006; 40:265 – 84.
61. VAN BAAL MC, BESSELINK MG, BAKKER OJ, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012; 255:860 – 6.
62. NEALON WH, BAWDUNIAK J, WALSER EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004; 239:741 – 9.

ARTÍCULOS ORIGINALES

NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

Salgado A.1, Rivera G.2, García I.3 Choco A.4

¹Residente de Gastroenterología, Hospital Roosevelt, Guatemala.

²Gastroenteróloga. Unidad de Gastroenterología, Hospital Roosevelt Guatemala.

³Coordinador posgrado Gastroenterología, Hospital Roosevelt, Guatemala

⁴Asesor Estadístico, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt, Guatemala

ABSTRACT

Introduction: Suboptimal levels of vitamin D (VD) in cirrhotic patients may be associated with malnutrition, bone disease, infections, fibrosis severity, and mortality. In addition, it has been evaluated as a predictor of response in hepatitis C, primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis. (1,2) There is an emerging interest in exploring the relationship between vitamin D and chronic liver disease. As levels <20 ng / dl should be considered sufficient criteria to initiate supplementation to improve the prognosis of these patients.

Objective: To determine vitamin D levels in patients with cirrhosis at the Roosevelt Hospital in Guatemala and to examine factors associated with suboptimal levels.

Materials and methods: Descriptive, analytical, cross-sectional study. We included 54 cirrhotic patients and epidemiological characteristics, antecedents, estimation of weekly intake of VD, Child Pugh, clinical and biochemical parameters, serum concentrations of VD, considering optimal levels > 30 ng / ml, insufficient 20 to 30 ng / ml and deficits < 20 ng / ml.

Results: Out of a total of 54 patients, the female sex predominated (61.1%), mean age 56 years. The etiology of cirrhosis was predominantly alcoholic (35.1%) followed by steatosis (24%). The stage for Child Pugh was A (37%), B (33.3%) and C (29.6%). The median vitamin D was 17.9 ng / ml and when classified according to Child Pugh A, B and C it was 23.03, 18.68 and 10.70 ng / ml respectively with a p of <0.001. We found a statistically significant linear relationship of VD with BMI, albumin, total bilirubin, TGO, TGP, and INR. Etiology of cirrhosis, hospitalized patients, history of fractures, and infections were directly related

to vitamin D levels. Finally, a generalized linear model indicated that the predictors of low VD levels were Child Pugh (p <0.001) and infections (p = 0.035).

Conclusions: 94.4% of patients with hepatic cirrhosis have insufficient levels of vitamin D, with a mean of 17.9 ng / ml. Low levels of VD are associated with severity of cirrhosis and infections. Therefore, it is advisable to perform monitoring of VD levels and consider treatment with supplementation where necessary

Key words: Vitamin D levels, cirrhosis, Hospital Roosevelt, Guatemala.

RESUMEN

Introducción: Niveles sub-óptimos de vitamina D (VD) en pacientes cirróticos podrían estar asociados con malnutrición, enfermedad ósea, infecciones, severidad de fibrosis y mortalidad. Además, se ha evaluado como predictor de respuesta en hepatitis C, colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune(1,2). Es oportuno explorar estos niveles de VD; ya que, niveles < 20 ng/dl deben considerarse criterio suficiente para iniciar suplementación con el fin de mejorar así el pronóstico de estos pacientes.

Objetivo: Determinar los niveles de vitamina D en pacientes con cirrosis en el Hospital Roosevelt de Guatemala y examinar factores asociados a niveles sub-óptimos.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, analítico, transversal. Se incluyeron 54 pacientes cirróticos, sus antecedentes, características epidemiológicas, estimación de la ingesta semanal de VD, Child Pugh, parámetros clínicos y bioquímicos, medición de VD; considerando niveles óptimos >30 ng/ml, insuficientes

20 a 30 ng/ml y deficitarios <20 ng/ml.

Resultados: De un total de 54 pacientes, predominó el sexo femenino (61.1 %), edad media de 56 años. En cuanto a la etiología de la cirrosis predominó la alcohólica (35.1%) seguido de esteatosis (24%). El estadio para Child Pugh fue de A (37%), B (33.3%) y C (29.6%). La mediana de vitamina D fue de 17.9 ng/ml y al clasificarlos según Child Pugh A, B y C fue de 23.03, 18.68 y 10.70 ng/ml respectivamente con una p de <0.001. Se encontró una relación lineal estadísticamente significativa de VD con IMC, albúmina, bilirrubinas totales, TGO, TGP, e INR. Etiología de la cirrosis, el estar hospitalizado, historia de fracturas, e infecciones se relacionaban directamente con los niveles de vitamina D. Finalmente un modelo lineal generalizado indicó que las variables predictoras de niveles bajos VD fueron estadio Child Pugh ($p < 0.001$) y las infecciones ($p = 0.035$).

Conclusiones: El 94.4 % de los pacientes con cirrosis hepática tienen niveles insuficientes de Vitamina D, con una media de 17.9 ng/ml. Niveles bajos de VD se asocian con la severidad de la cirrosis e infecciones, por lo tanto, es recomendable realizar cribado de niveles de VD y considerar tratamiento con suplementación en los que sea necesario.

Palabras clave: Niveles vitamina D, cirrosis, Hospital Roosevelt, Guatemala.

INTRODUCCIÓN:

La principal fuente de Vitamina D (VD) proviene de la exposición a la luz solar; ya que, en la piel gracias a la radiación ultravioleta, 7-dehidrocolesterol es transformada en vitamina D3 (colecalfiferol) y esta síntesis es influenciada por la pigmentación de la piel.

Otra fuente es la que proviene de la dieta, en forma de vitamina D2 (ergocalciferol) o D3 que es absorbida en el intestino delgado gracias a la acción de los ácidos biliares.

La VD puede ser almacenada en los adipocitos o sufrir la primera hidroxilación a nivel hepático, dando lugar al metabolito 25-OH-VD, siendo el más abundante, carece de actividad biológica y se usa para determinar la concentración sérica de VD en sangre periférica. Este metabolito sufre una segunda hidroxilación en los túbulos renales proximales, convirtiéndose en 1,25 dihidroxivitamina D o calcitriol, que es activo biológicamente.(3,4) VD es una vitamina liposoluble que además de ser un micronutriente esencial puede considerarse una hormona, una molécula completamente versátil involucrada en un complejo

sistema, sobre todo como un regulador del calcio y el metabolismo óseo.(5) Sin embargo, también tiene efectos pleiotrópicos que influyen en la proliferación celular, la diferenciación y la inmunomodulación.(2) Se admite como concentraciones séricas normales de VD niveles entre 30-50 ng/ml, insuficiencia, entre 20 y 30 ng/ml y déficit cuando son inferiores a 20 ng/ml.(6-7)

Recientemente, el papel de la vitamina D en pacientes con hepatopatía crónica ha recibido mucha atención, dado su proceso de activación inherente por el hígado y la alta prevalencia de deficiencia de VD en este grupo de pacientes por razones que son multifactoriales. (2,8)

Datos limitados demuestran que hasta 2 tercios de esta población tienen niveles sub-óptimos. (9)

Existe un interés creciente acerca de las funciones de la vitamina D. Se ha descrito que niveles bajos en pacientes con hepatopatías crónicas podrían estar asociados con malnutrición, enfermedad ósea, incremento de infecciones bacterianas, complicaciones por hipertensión portal, severidad de la fibrosis hepática y mayor mortalidad. (10,11,12)

Además, se ha evaluado como predictor de respuesta en hepatitis C, colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune. (13,14,15)

En Guatemala no existen estudios que evalúen la asociación de pacientes con hepatopatía y niveles de vitamina D. Dado que cada vez es más importante la conexión entre VD y enfermedad hepática, es oportuno explorar esta relación en los pacientes con cirrosis; ya que la evidencia científica está empezando a proponer posibles beneficios terapéuticos directos del tratamiento con VD en estos pacientes. (16)

OBJETIVOS:

Determinar los niveles de vitamina D en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Roosevelt de Guatemala y examinar factores asociados a niveles sub-óptimos en este grupo de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio descriptivo, transversal analítico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cirrosis de la consulta externa de gastroenterología, así como hospitalizados en los servicios de medicina interna del Hospital Roosevelt de Guatemala, durante el período de febrero a abril de 2017.

El antibacteriano que
Usted necesita...

Prof

Específico,

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

faxim[®] CEG
Alcalimino



eficaz y seguro



¡COMPRALO PORQUE NO SE AGOTARÁ!



RESULTADOS:

De un total de 54 pacientes, predominó el sexo femenino (61.1 %), edad media de 56 años. En cuanto a la etiología de la cirrosis predominó la alcohólica (35.1%) seguido de esteatosis (24%). El estadio para Child Pugh fue de A (37%), B (33.3%) y C (29.6%). La mediana de vitamina D fue de 17.9 ng/ml y al clasificarlos según Child Pugh A, B y C fue de 23.03, 18.68 y 10.70 ng/ml respectivamente con una p de <0.001. Se encontró una relación lineal estadísticamente significativa de VD con IMC, albúmina, bilirrubinas totales, TGO, TGP, e INR. Etiología de la cirrosis, el estar hospitalizado, historia de fracturas, e infecciones se relacionaban directamente con los niveles de vitamina D. Finalmente un modelo lineal generalizado indicó que las variables predictoras de niveles bajos VD fueron estadio Child Pugh ($p < 0.001$) y las infecciones ($p = 0.035$).

Conclusiones: El 94.4 % de los pacientes con cirrosis hepática tienen niveles insuficientes de Vitamina D, con una media de 17.9 ng/ml. Niveles bajos de VD se asocian con la severidad de la cirrosis e infecciones, por lo tanto, es recomendable realizar cribado de niveles de VD y considerar tratamiento con suplementación en los que sea necesario.

Palabras clave: Niveles vitamina D, cirrosis, Hospital Roosevelt, Guatemala.

INTRODUCCIÓN:

La principal fuente de Vitamina D (VD) proviene de la exposición a la luz solar; ya que, en la piel gracias a la radiación ultravioleta, 7-dehidrocolesterol es transformada en vitamina D3 (colecalciferol) y esta síntesis es influenciada por la pigmentación de la piel.

Otra fuente es la que proviene de la dieta, en forma de vitamina D2 (ergocalciferol) o D3 que es absorbida en el intestino delgado gracias a la acción de los ácidos biliares.

La VD puede ser almacenada en los adipocitos o sufrir la primera hidroxilación a nivel hepático, dando lugar al metabolito 25-OH-VD, siendo el más abundante, carece de actividad biológica y se usa para determinar la concentración sérica de VD en sangre periférica. Este metabolito sufre una segunda hidroxilación en los túbulos renales proximales, convirtiéndose en 1,25 dihidroxivitamina D o calcitriol, que es activo biológicamente.(3,4) VD es una vitamina liposoluble que

además de ser un micronutriente esencial puede considerarse una hormona, una molécula completamente versátil involucrada en un complejo sistema, sobre todo como un regulador del calcio y el metabolismo óseo.(5) Sin embargo, también tiene efectos pleiotrópicos que influyen en la proliferación celular, la diferenciación y la inmunomodulación.(2) Se admite como concentraciones séricas normales de VD niveles entre 30-50 ng/ml, insuficiencia, entre 20 y 30 ng/ml y déficit cuando son inferiores a 20 ng/ml.(6-7)

Recientemente, el papel de la vitamina D en pacientes con hepatopatía crónica ha recibido mucha atención, dado su proceso de activación inherente por el hígado y la alta prevalencia de deficiencia de VD en este grupo de pacientes por razones que son multifactoriales. (2,8)

Datos limitados demuestran que hasta 2 tercios de esta población tienen niveles sub-óptimos. (9)

Existe un interés creciente acerca de las funciones de la vitamina D. Se ha descrito que niveles bajos en pacientes con hepatopatías crónicas podrían estar asociados con malnutrición, enfermedad ósea, incremento de infecciones bacterianas, complicaciones por hipertensión portal, severidad de la fibrosis hepática y mayor mortalidad. (10,11,12)

Además, se ha evaluado como predictor de respuesta en hepatitis C, colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune. (13,14,15)

En Guatemala no existen estudios que evalúen la asociación de pacientes con hepatopatía y niveles de vitamina D. Dado que cada vez es más importante la conexión entre VD y enfermedad hepática, es oportuno explorar esta relación en los pacientes con cirrosis; ya que la evidencia científica está empezando a proponer posibles beneficios terapéuticos directos del tratamiento con VD en estos pacientes. (16)

OBJETIVOS:

Determinar los niveles de vitamina D en pacientes con cirrosis hepática en el Hospital Roosevelt de Guatemala y examinar factores asociados a niveles sub-óptimos en este grupo de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio descriptivo, transversal analítico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cirrosis de la consulta externa de gastroenterología, así como hospitalizados en los servicios de medicina interna del Hospital Roosevelt de Guatemala, durante el período

de febrero a abril de 2017.

Se excluyeron pacientes que estaban recibiendo suplementos de vitamina D, con diagnóstico de neoplasias o enfermedad renal crónica. Un total de 54 pacientes fueron incluidos, con consentimiento informado.

Se recabó información epidemiológica, antecedentes médicos, incluyendo infecciones actuales o previas (últimos 3 meses), parámetros clínicos y bioquímicos, cálculo de estadio Child Pugh, medición de VD, considerando niveles óptimos >30 ng/ml, insuficientes 20 a 30 ng/dl y deficitarios <20 ng/ml.

Se preguntó a cada participante sobre la exposición semanal al sol y se definió como adecuada cuando la exposición a la luz solar fue en brazos o piernas al menos por 5-30 minutos al menos 2 veces a la semana. (17)

Además, se calculó la ingesta semanal de VD por medio de un cuestionario de alimentos diarios con sus equivalentes en gramos de vitamina D y UI, se considera adecuada a una ingesta semanal de al menos 4,200 UI en <70 años y 5,600 UI en >70 años. (18)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Tabulación de los datos se efectuó a través de hoja Excel y el análisis de los datos en el paquete estadístico SPSS 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Las variables cuantitativas se resumieron a través de medias y desviaciones estándar; las cualitativas con frecuencias absolutas y relativas. Correlación de Spearman para evaluar asociación de variables cuantitativas. Prueba T de Student y análisis de varianza para comparar variables cuantitativas entre variables cualitativas. Análisis univariante a través de modelo de análisis de varianza factorial para asociación de variable respuesta con variables que presentaron significancia estadística. Valor $p < 0.05$ se consideró significativo.

Tabla 1: Características basales de los pacientes (n=54)

CARACTERÍSTICAS	F (%)
EDAD(años) media, DE	56.5(14.4)
SEXO, n (%)	
Femenino	33(61.1)
Masculino	21(38.8)
ETIOLOGIA CIRROSIS, n (%)	
Alcohólica	19(35.1)
Esteatosis	13(24)
CBP	6(11.1)
HAI	6(11.1)
VHC	4(7.4)
Desconocida	6(11.1)
CHILD PUGH, n (%)	
A	20(37)
B	18(33.3)
C	16(29.6)
EXPOSICIÓN ADECUADA AL SOL, n (%)	40(74)
USO DE PROTECTOR SOLAR, n (%)	5(9)
USO DE ESTEROIDES, n (%)	5(9.2)
HISTORIA DE FRACTURAS, n (%)	17(31.4%)
IMC (kg/m ²), media, DE	26.9(5)
ASCITIS, n (%)	32(59)
ENCEFALOPATIA, n (%)	4(7.4)
VARICES ESOFAGICAS, n (%)	42(77.7)
INFECCIONES, n (%)	25(46.2)
INGESTA UI VITAMINA D SEMANAL media, DE	1808.5(1182.6)
PARAMETROS BIOQUIMICOS (media, DE)	
25(OH)D (ng/ml)	17.9(7.2)
Creatinina mg/dl	0.8(0.36)
Albumina g/dl	3.1(0.94)
Bilirrubinas mg/dl	2.08(2.59)
TGO U/l	66.6(46.7)
TGP U/l	47.1(25.1)
FA U/l	207.2(144.9)
GGT U/l	175.9(134.1)
INR	1.32(0.27)

RESULTADOS:

De un total de 54 pacientes, 61.1 % eran del sexo femenino y 38.8 % masculino, la edad media fue de 56.5 años. En cuanto a la etiología de la cirrosis predominó la alcohólica con un 35.1%, seguido de esteatosis con 24 %. La mayoría de pacientes se clasificaron en categoría Child Pugh A (37 %), el resto en B (33.3%) y C (29.6%). 74% de los pacientes indicaron haber tenido exposición adecuada a la luz solar por semana, sólo 5 pacientes utilizaron protector solar. El uso de esteroides fue bajo con un 9.2%. De los 54 pacientes, 17 tenían historia previa de fracturas correspondiendo al 31.4%.

Más de la mitad de los pacientes (59%) tenían ascitis en el momento de la evaluación, encefalopatía se encontró en 4 pacientes (7.4%). La mayoría, 77.7 % con antecedentes de varices esofágicas.

Con respecto a las infecciones actuales o previas fueron 25 pacientes (46.2%); éstas correspondieron a peritonitis bacteriana espontánea, infecciones de tracto urinario, neumonía, e infección de tejidos blandos. La ingesta media semanal de vitamina D fue de 1,808.5 UI por semana; el cual fue inadecuado en el 94% de los pacientes. Otros parámetros bioquímicos se resumen en la tabla 1.

La mediana global de vitamina D fue de 17.9 ng/ml, desviación estándar de 7.2 ng /ml. Al clasificarlos según el estadio de la enfermedad, las medianas para Child Pugh A, B y C fueron de 23.03, 18.68 y 10.70 respectivamente con una p de <0.001, (Figura 1).

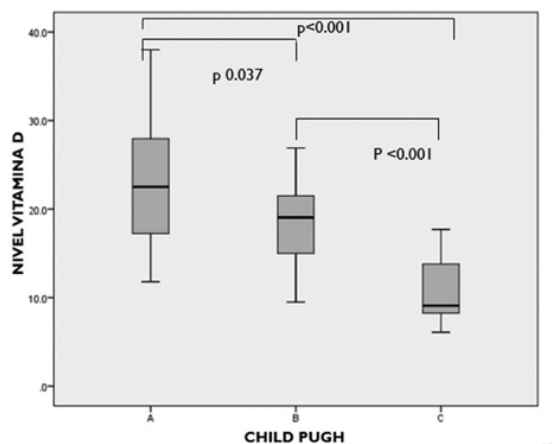


Figura 1: Mediana de los niveles de vitamina D según estadio Child Pugh.

Se realizó una correlación bivariada entre el nivel de vitamina D y los parámetros bioquímicos, encontrando una relación lineal estadísticamente significativa con el IMC, albúmina, bilirrubinas totales, TGO, TGP, e INR (Tabla 2).

Tabla 1: Correlación bivariada entre niveles Vitamina D y variables bioquímicas

Parámetros bioquímicos	Coefficiente correlación	valor p
Vitamina D semana	-0.087	0.529
IMC	0.309	0.023
Creatinina	0.047	0.738
Albúmina	0.433	<0.001
Bilirrubinas totales	-0.441	<0.001
TGO	-0.429	<0.001
TGP	-0.396	0.003
FA	-0.161	0.246
GGT	-0.187	0.176
INR	-0.424	<0.001

Además, se realizó una comparación entre los niveles de vitamina D y las variables cualitativas midiendo el tamaño del efecto y se demostró que el estadio de Child Pugh, la etiología de la cirrosis, el estado del paciente, es decir si estaba hospitalizado o no, historia de fracturas, e infecciones actuales o previas resultaron que se relacionaban directamente con los niveles de vitamina D (Tabla 3). Otros parámetros como comorbilidades médicas, color de piel, uso de esteroides, presencia de ascitis, encefalopatía o varices no se relacionaron con los niveles de vitamina D.

Por último, se realizó un análisis de varianza factorial para predecir que variables estaban asociadas independientemente a los niveles de vitamina D; éstas fueron el estadio de Child Pugh ($p < 0.001$) y las infecciones. ($p < 0.005$), (tabla 4)

Tabla 3: Comparación entre niveles de Vitamina D y variables cualitativas.

CARACTERISTICA		MEDIA DE		F/T	p
CHILD	A	23.03	6.64		
	B	18.68	4.7		
	C	10.7	3.46	24.8	<0.001
SEXO	F	17.48	6.2		
	M	18.6	8.7	0.567	0.573
ETIOLOGIA	Alcohólica	19.53	8.42		
	Esteatosis	19.15	4.57		
	CBP	18.9	7.37		
	HAI	13.4	5.74		
	VHC	8.5	0.85		
	Desconocida	12.6	6.8	2.47	0.045
COMORBILIDADES	Ninguna	16.59	7.64		
	Diabetes	20.97	5.45		
	HTA	20.9	6.67		
	Hipotiroidismo	14	1.41	1.73	0.172
ESTADO PACIENTE	Consulta externa	19.6	6.99		
	Ingresado	13.38	5.87	0.369	0.003
COLOR PIEL	Clara	19.12	7.09		
	Oscura	17.51	7.32	0.009	0.479
EXPOSICIÓN ADECUADA AL SOL	Si	18.82	7.45		
	No	15.37	6.08	0.537	0.126
USO PROTECTOR SOLAR	Si	18.3	7.57		
	No	17.89	7.27	0.036	0.906
USO DE ESTEROIDES	Si	13.08	3.63		
	No	18.42	7.34	2.8	0.116
HISTORIA FRACTURAS	SI	13.3	4.59		
	No	20.04	7.28	2.49	<0.001
INFECCIONES	SI	14.11	5.25		
	No	21.22	7.14	0.897	<0.001
ESTADO NUTRICIONAL	Desnutrición	10.8	6.68		
	Normal	17.53	8.36		
	Sobrepeso	18.64	6		
	Obesidad	19.8	7.68	2.1	0.111
ASCITIS	Si	16.88	6.9		
	No	19.44	7.53	0.001	0.205
ENCEFALOPATIA	Si	12.72	6.6		
	No	18.34	7.1	0.082	0.135

Tabla 4: Análisis Multivariado de factores predictores de niveles bajos de vitamina D.

Predictores	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	3	495.839	19.294	.000
Child Pugh	2	404.529	15.741	.000
Infecciones	1	120.584	4.692	.035
Error	50	25.699		
Total	54			

DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

La importancia de la VD radica en las múltiples funciones que desempeña, como la homeostasis ósea, también se ha descrito que controla al menos la expresión de 200 genes involucrados en la proliferación, diferenciación, angiogénesis e inmunomodulación. (19)

En el caso de la enfermedad hepática, los valores bajos de VD se han asociado con mayor grado de fibrosis hepática, mayor riesgo de disfunción hepática, infecciones, esteatohepatitis no alcohólica, osteodistrofia, hepatocarcinoma y menor tasa de respuesta al tratamiento antiviral en esquemas de interferón y ribavirina en hepatitis C. (20,21) Nuestro estudio encontró que la media de los niveles de vitamina D en pacientes con cirrosis fue de 17.9 ng/ml, con un 94.4 % de los pacientes con niveles sub-óptimos (<30ng/ml), el 35.1% de los pacientes con niveles insuficientes y un 59.2% con niveles deficitarios; demostrando así la alta prevalencia de niveles bajos en esta población.

Esto podría explicarse por varias causas como: una hidroxilación hepática alterada de vitamina D, insuficiencia dietética, malabsorción, reducción de la producción hepática de proteína de unión a la vitamina D, disminución de la producción cutánea debido a la reducción de la exposición a la luz solar o ictericia.

Se encontró una asociación significativa entre los niveles bajos de vitamina D y la gravedad de la enfermedad hepática medida con la escala Child Pugh ($p < 0.001$).

Esto también es apoyado por el análisis que se realizó con los parámetros bioquímicos, como la albúmina que se asoció a mayores niveles de vitamina D. Lo contrario sucede con bilirrubinas, TGO, TGP e INR que presentan una relación inversa con los niveles de VD.

En cuanto IMC la media en forma global fue de 26.9 kg/m², que al hacer el análisis de sub grupos, aunque no se encontró una relación significativa, el grupo con desnutrición tenía una media de VD en 10.8 ng/

ml, grupo con IMC normal de 17.53 ng /ml, grupo de sobrepeso de 18.64 ng/ml y el grupo de obesidad de 19.8 ng/ml, ($p < 0.111$), sin embargo, podemos observar que hay tendencia a niveles bajos en pacientes con menor IMC. Esto se debe tomar con cautela ya que el IMC podría haber sido sobreestimado debido a la presencia de ascitis y edema en estos pacientes.

Además, otros factores que se evaluaron y fueron directamente asociados a niveles séricos bajos de VD fue la etiología de la cirrosis, en estudios previos se creía que esta deficiencia estaba asociada sobre todo a enfermedades hepáticas colestásicas, sin embargo, evaluamos diversas etiologías encontrando en todas niveles inadecuados de VD, siendo los pacientes con cirrosis por hepatitis C, hepatitis autoinmune y CBP los que tenían menores niveles, seguido por esteatosis y etiología alcohólica ($p < 0.045$). El estado del paciente fue otro factor que influyó directamente, ya que pacientes hospitalizados tenían niveles medios de VD de 13.3 ng/ml versus 19.6 ng/ml en pacientes ambulatorios, se cree que esto guarda relación con la gravedad del cuadro clínico, infecciones y estado nutricional del paciente hospitalizado. Se observó que la infecciones en estos pacientes como PBE, ITU, neumonías, infección de tejidos blandos se relacionaron significativamente con niveles bajos ($p < 0.001$); que además del estado nutricional y severidad de la cirrosis; también podría ser explicado por las funciones inmunomoduladoras que desempeña la VD. Otro hallazgo importante que encontramos en el estudio es que el 31.1 % de los pacientes tenían antecedentes de fracturas, encontrando asociación con los niveles bajos de VD (< 0.001), como sabemos la VD juega un papel importante en la homeostasis ósea y podría ser uno de los múltiples factores asociados en estos pacientes con la enfermedad ósea.

No encontramos asociación entre niveles bajos de VD y el sexo de los pacientes, comorbilidades, color de piel, exposición al sol, uso de protector solar, uso de esteroides, presencia de ascitis, encefalopatía y vórices esofágicas. Al realizar el análisis multifactorial (tabla 4), se determinó como factores predictores de niveles bajos de VD el estadio de Child Pugh y las infecciones, probablemente esto sea debido a la relación con la gravedad de la enfermedad hepática.

Nuestro estudio tiene limitaciones, en primer lugar, la muestra es pequeña, aunque logramos determinar que solo el 5.5 % de los pacientes tenían niveles séricos adecuados de VD.

Además, estudios previos han demostrado mayor aso-

ciación con hepatopatía por virus hepatitis C y nuestro estudio sólo incluyó a 4 pacientes por esta etiología.

Podemos decir que la prevalencia de insuficiencia de VD es muy alta en pacientes cirróticos, esto es un conocimiento nuevo importante para nuestro medio ya que ha sido un área comúnmente no estudiada en la práctica clínica; por lo tanto, se debe considerar el tomar niveles de vitamina D en este grupo de pacientes: ya que concentraciones bajas están asociadas a empeoramiento de la enfermedad.

Además, el uso de suplementación de VD podría beneficiar a estos pacientes al mejorar su pronóstico.

Sería apropiado realizar estudios para evaluar si el aporte de VD se asocia con mejoría en la función hepática. Sin embargo, la sociedad de Endocrinología de Estados Unidos incluye a este grupo de pacientes como de alto riesgo y se deben tomar las medidas para su detección con el objetivo de identificar pacientes con niveles insuficientes (<20ng/ml) quienes deberían ser tratados con suplementos de VD.

CONCLUSIONES:

El 94.4 % de los pacientes con cirrosis hepática tienen niveles insuficientes de Vitamina D, con una media de 17.9 ng/ml.

Niveles bajos de VD se relacionan directamente con el IMC, albúmina, bilirrubinas totales, TGO, TGP, e INR, etiología de la cirrosis, el estar hospitalizados y la historia de fracturas. Finalmente, nuestro estudio encontró que niveles sub-óptimos de VD se asocian con la severidad de la cirrosis e infecciones, por lo tanto, es recomendable realizar cribado de estos niveles de VD y considerar tratamiento con suplementación en los que sea necesario.

BIBLIOGRAFIA:

1. Gonzalez-Padilla E, Soria Lopez A, Gonzalez-Rodriguez E, Garcia-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco MV, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in medical students in Gran Canaria, Canary Islands (Spain). *Endocrinol Nutr.* 2011;58:267-73.
2. Nereida Fernández Fernández, Pedro Linares Torres, Diana João Matias, Francisco Jorquera Plaza y Jose Luis Olcoz Goñi. Déficit de vitamina D en la enfermedad hepática crónica, análisis clínico epidemiológico y tras aporte vitamínico. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(5):305-310

3. Ciruelo L, DeLuca H. Holick MF, editor. *El metabolismo funcional y biología molecular de la vitamina D. La vitamina D: Humana Press.* 2010.

4. Plum L, DeLuca H. Holick MF, editor. *The functional metabolism and molecular biology of vitamin D action. Vitamin D: Humana Press.* 2010.

5. Holick MF. Alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D y las implicaciones para la salud. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81 : 353-373.

6. Holick MF, Binkley Carolina del Norte, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D: Una guía de práctica clínica de la sociedad endocrina. *J Clinical Endocrin Metab* 2011 ; 96 : 1911.

7. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Directrices para el tratamiento de la osteoporosis asociada con la enfermedad hepática crónica. *Gut* 2002 ; 50 (Suppl 1): i1 - 9.

8. Artech J, Narra S, S. Nair La prevalencia de deficiencia de vitamina D en la enfermedad hepática crónica. *Dig Dis Sci.* 2010; 55 : 2624-262.

9. Caroline S. Stokes, *Vitamin D in chronic liver disease, Liver International* 2013.

10. Fabian Finkelmeier,* Bernd Kronenberger, Stefan Zeuzem, Albrecht Piiper, and Oliver Waidmann, Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis, *PLoS One.* 2015; 10(6): e0132119.

11. Putz-Bankuti C, Pilz S, Stojakovic T, et al. Asociación de los niveles de 25-hidroxivitamina D con disfunción hepática y la mortalidad en la enfermedad crónica del hígado. *Hígado Int.* 2012; 32 :845-85.

12. Caroline S. Stokes, Marcin Krawczyk, Christoph Reichel, Frank Lammert and, Frank Grünhage, Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis, *European Journal of Clinical Investigation*, Volume 44, Issue 2, pages 176-183, February 2014.

13. Garcia-Alvarez M, Pineda-Tenor D, Jimenez-Sousa MA, Fernandez-Rodriguez A, Guzman-Fulgencio M, Resino S. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis. *Hepatology.* 2014;60:1541-1550.

14. Guo GY, Shi YQ, Wang L, et al. Nivel de vitamina D en suero se asocia con la gravedad y respuesta al ácido ursodesoxicólico en la cirrosis biliar primaria enfer-

medad. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42 :. 221-230.

15. Luong KV, Nguyen LT. El papel de la vitamina D en la hepatitis autoinmune. J Clin Med Res. 2013; 5 :. 407-415

16. Rode A, S Furlanos, Nicoll A. sustitución oral de vitamina D es eficaz en la enfermedad hepática crónica. Gastroenterol Clin Biol. 2010; 34 :. 618-62

17. Carole A. Baggerly, BA Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health J Am Coll Nutr. 2015 Jul 4; 34(4): 359–365.

18. Arash Hossein-nezhad, MD, PhD and Michael F. Holick, PhD, MD, Vitamin D for Health: A Global Perspective Mayo Clin Proc. Author manuscript; available in PMC 2014 Jul 1.

19. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. Lancet 2010; 376: 180–8.

20. Christos Konstantakis , Paraskevi Tselekouni , María Kalafateli , y Christos Triantos, Vitamin D deficiency in patients with liver cirrosis, Ann Gastroenterol. 2016 Jul-Sep; 29(3): 297–306.

21. Ravikant Kumar, Vitamin D status in patients with cirrosis of the liver and their relatives- A case control study from North India. Indin J. Gastroenterol., published online 08 february 2017.

PREVALENCIA DE TRASTORNO DEPRESIVO Y ANSIOSO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SII

Choccoj. B1, García. I2, Sandoval. E2, Rivera. G2, Chocó. A3.

1 Médico residente II de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva, Hospital Roosevelt

Médico jefe de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva, Hospital Roosevelt

Asesor estadístico, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal crónico y funcional con prevalencia poblacional de entre el 12% y el 20%, esta condición se asocia con la reducción de la calidad de vida y un aumento de la atención de la salud (1). El SII se diagnostica sobre la base de síntomas y comportamientos en lugar de anomalías fisiológicas y los pacientes frecuentemente presentan trastornos asociados de ansiedad generalizada y depresión (2).

OBJETIVO: Identificar la prevalencia de trastornos ansiosos y depresivos en los pacientes con diagnóstico de SII que asisten a la unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt.

METODOLOGIA: Estudio prospectivo, descriptivo de corte transversal en el cual se estudiaron 125 pacientes con diagnóstico de SII que asistieron de febrero a mayo del 2017 a la unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt con diagnóstico de SII a quienes se les realizó el puntaje de Goldberg para evaluar la presencia de trastornos ansiosos y depresivos.

RESULTADOS El 76.8% de pacientes eran de sexo femenino, la edad media es de 53 años $\pm$ 14 años, el 84% de los pacientes eran procedentes de la ciudad de Guatemala, el sub tipo constipación de SII representó el 40%, el 30.4% tipo diarrea y el 29.6% tipo mixto. El 83.2% de pacientes cursaba con trastornos ansiosos (IC 95% 76.25-90.15%) y el 65.6% con trastornos depresivos (IC 95% 56.87-74.33), evaluación por sub-tipo de SII se encontró trastornos ansiosos en el 90% de variedad constipación, 87.2% variedad diarrea y 66.8% variedad mixto (P 0.033), los trastornos depresivos estuvieron presentes en el 72% variedad constipación, 66.7% variedad diarrea y en el 57.1% variedad mixto (P 0.365).

CONCLUSIONES La prevalencia de trastorno ansioso para pacientes con SII que asisten a la

unidad de Gastroenterología y Endoscopia digestiva del Hospital Roosevelt es del 83.2%. Encontrándose en el 90% de variedad constipación, 87.2% variedad diarrea y 66.8% variedad mixto. La prevalencia para trastornos depresivos fue del 65.5%.

Palabras clave: Síndrome de intestino irritable, Trastorno Ansioso, Trastorno Depresivo, Hospital Roosevelt

SUMMARY

INTRODUCTION: Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic and functional gastrointestinal disorder with a population prevalence of 12% to 20%. This condition is associated with reduced quality of life and increased care Health (1). IBS is diagnosed on the basis of symptoms and behaviors rather than physiological abnormalities and patients frequently have associated disorders of generalized anxiety and depression (2).

OBJECTIVE: To identify the prevalence of anxiety and depressive disorders in patients diagnosed with IBS attending the Roosevelt Hospital gastroenterology unit.

METHODOLOGY: A prospective, descriptive, cross-sectional study in which 125 patients with a diagnosis of IBS attended February to May 2017 at the Gastroenterology Unit of the Roosevelt Hospital with a diagnosis of IBS who were given the Goldberg score for to evaluate the presence of anxious and depressive disorders.

RESULTS 76.8% of the patients were female, the mean age was 53 years $\pm$ 14 years, 84% of the patients were from Guatemala City, the sub type constipation of IBS represented 40%, the 30.4% diarrhea type and 29.6% mixed type. 83.2% of patients had anxiety disorders (95% CI: 76.25-90.15%) and 65.6% had depressive disorders (CI 95% 56.87-74.33), subtype evaluation of IBS was found to be anxiety disorders in

90% (P 0.033), depressive disorders were present in 72% of the constipation variety, 66.7% of the diarrhea variety, and in the mixed variety of 57.1% (P 0.365).

CONCLUSIONS The prevalence of anxiety disorder for patients with IBS attending the gastroenterology and gastrointestinal endoscopy unit of Roosevelt Hospital is 83.2%. Being found in 90% of variety constipation, 87.2% variety diarrhea and 66.8% mixed variety. The prevalence for depressive disorders was 65.5%.

Key words: Irritable Bowel Syndrome, Anxiety Disorder, Depressive Disorder, Roosevelt Hospital

INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal crónico y funcional con prevalencia poblacional de entre el 12% y el 20%, esta condición se asocia con la reducción de la calidad de vida y un aumento de la atención de la salud (1). El SII se diagnostica sobre la base de síntomas y comportamientos en lugar de anomalías fisiológicas y los pacientes frecuentemente presentan trastornos asociados de ansiedad generalizada y depresión (2).

Se ha propuesto que los síntomas fisiológicos relacionados con ansiedad, preocupación y depresión pueden desempeñar un papel causal en el inicio y mantenimiento del SII.

Se considera actualmente la terapia conductual para el tratamiento de trastornos de ansiedad, y depresión en pacientes que presenten estos trastornos y cursen con SII refractario (2).

Esta estrategia se basa en la lógica de que, al integrar el tratamiento de la salud mental y las condiciones a largo plazo, se pueden mejorar los síntomas y las condiciones crónicas de salud lo que también podría mejorar la calidad de vida.

Actualmente hay una falta de evidencia sobre cómo los síntomas del SII se ven afectados si los trastornos de ansiedad se tratan como el principal problema con terapia conductual, si la ansiedad juega un papel causal en SII, es posible que el tratamiento eficaz de estos trastornos pueda reducir los síntomas de SII (3).

Se ha reportado en algunos estudios que hasta el 28% de los pacientes con SII reportaron un alivio adecuado de los síntomas cuando fueron observados y se le dio seguimiento sin ninguna intervención en este mismo estudio se vio una mejoría del 44% con tratamiento placebo y mejoría del 62% si se administraba terapia

conductual aumentada por la calidez, la atención y la confianza (1).

Un problema de ansiedad comúnmente reportado relacionado con el SII que podría requerir tratamiento terapéutico específico es la ansiedad de control intestinal, en la que los enfermos temen perder el control de sus intestinos y ser incontinentes en público.

Este problema se ha asociado con el pánico debido a los intensos síntomas (por ejemplo, dolor abdominal), que pueden ser exacerbados por la ansiedad, lo que produce un empeoramiento de los síntomas (4).

Se ha identificado una fuerte asociación entre pacientes que padecen SII y trastornos ansiosos y depresivos, muchas veces estos problemas no son abordados de manera integral por los médicos especialistas que tratan SII por lo que nos planteamos mediante el presente estudio identificar cual es la prevalencia de estos trastornos en pacientes con diagnóstico de SII que asisten a un hospital escuela en Guatemala.

OBJETIVO:

Identificar la prevalencia de trastornos ansiosos y depresivos en los pacientes con diagnóstico de SII que asisten a la Unidad de gastroenterología del Hospital Roosevelt.

MATERIALES Y METODOS

Estudio prospectivo, descriptivo de corte transversal en el cual se incluyeron a 125 pacientes con diagnóstico de SII que asistieron de febrero a mayo del 2017 a la unidad de Gastroenterología del Hospital Roosevelt. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SII. Se utilizó como instrumento de evaluación el puntaje de Goldberg el cual consta de dos escalas, una de ansiedad y otra de depresión, con 9 items cada una, todos ellos de respuesta dicotómica (Si / No); se da una puntuación independiente para cada escala, con un punto para cada respuesta afirmativa dicha prueba presenta una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 82 % (5,6).

Los resultados fueron analizados mediante el software SPSS Statistics versión 23.0 para lo cual se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, razón de verosimilitud, prueba exacta de Fisher, los datos fueron expresados en tablas de frecuencia, así como en porcentajes, calculo de medianas y rangos para variables cuantitativas.

RESULTADOS

En las características generales de la población se identificó que el 76.8% de pacientes eran de sexo femenino, la edad media es de 53 años +/-14 años, el 84% de los pacientes eran procedentes de la ciudad de Guatemala, el 54.4% eran amas de casa, el 90.4% cursaban con todos los servicios básicos, el 70.4% indicó que presentaba dificultad para adquirir los medicamentos recetados por los médicos, el principal motivo fue el económico, en lo que respecta a sub tipo de SII el 40% cursaba con tipo estreñimiento, el 30.4% tipo diarrea y el 29.6% tipo mixto.

El 83.2% de la población entrevistada cursaba con trastornos ansiosos (IC 95% 76.25-90.15%) y el 65.6% con trastornos depresivos (IC 95% 56.87-74.33) (Ver tabla 1), de los pacientes casados el 82.6% cursaba con trastornos ansiosos y de los solteros el 87.5%, de trastorno depresivo en el 65.1% de los pacientes casados y en el 81.3% de los pacientes solteros, respecto al género femenino el 86.5% cursaban con

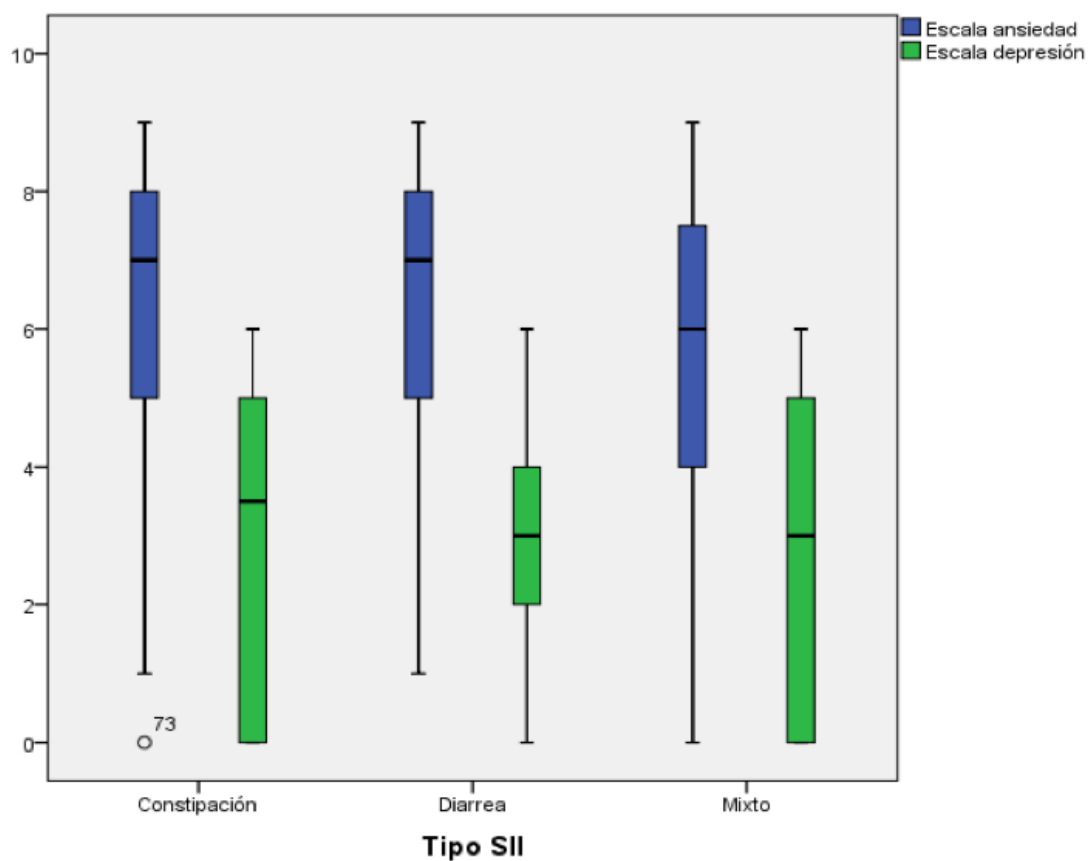
ansiedad, mientras que del género masculino fue el 72.4%, en lo que respecta a trastorno depresivo este estaba presente en el 64.6% de pacientes femeninas y en el 69% de los pacientes masculinos, en lo que respecta la religión se encontró trastornos de ansiedad en el 87.5% de católicos y en 80% de evangélicos en lo que representan trastornos depresivos en ambos grupos en un 67% estaba presente, a la evaluación por sub-tipo de SII se encontró trastornos ansiosos en el 90% de variedad estreñimiento, 87.2% variedad diarrea y 66.8% variedad mixto (P 0.033), los trastornos depresivos estuvieron presentes en el 72% variedad estreñimiento, 66.7% variedad diarrea y en el 57.1% variedad mixto (P 0.365) (Ver tabla 2). Las medianas de puntajes de test de Golberg fueron más altas para ansiedad que para depresión siendo estas de 6-7 Pts. para ansiedad y de 3-4 Pts. para depresión (Grafica 1). Un 66.66% de la población cursaba con trastornos ansiosos y depresivos (Tabla 1).

Evento	Frecuencia	Porcentaje	IC 95%	
Ansiedad	104	83.2	76.25	90.15
Depresión	82	65.6	56.87	74.33
Ansiedad y depresión	72	57.6	48.54	66.66

		Ansiedad		Total
		No	Sí	
Tipo SII	Constipación	5	45	50
		10.0%	90.0%	100.0%
	Diarrea	5	34	39
		12.8%	87.2%	100.0%
	Mixto	11	24	35
		31.4%	68.6%	100.0%
Total		21	103	124
		16.9%	83.1%	100.0%

		Depresión		Total
		No	Sí	
Tipo SII	Constipación	14	36	50
		28.0%	72.0%	100.0%
	Diarrea	13	26	39
		33.3%	66.7%	100.0%
	Mixto	15	20	35
		42.9%	57.1%	100.0%
Total	42	82	124	
	33.9%	66.1%	100.0%	

Grafica 1. Gráfico de cajas y bigotes de acuerdo a puntaje de Goldberg para ansiedad y depresión y relación con sub tipo de SII



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se identificó que la mayoría de pacientes que asistieron a la unidad de gastroenterología del Hospital Roosevelt eran de género femenino representando el 76.8% lo cual es un poco más elevado a lo que se reporta en algunas literaturas que se ha reportado un predominio del 60-70%, respecto a la edad media reportada de 53 años, se ha visto en algunas poblaciones presentaciones a edades más tempranas sin embargo este dato se correlaciona en gran medida con lo descrito en algunas literaturas donde se indica una edad de presentación de entre 40-50 años, la procedencia en su mayoría eran de la ciudad de Guatemala ya que este es el departamento con mayor densidad poblacional del país, representado los demás departamentos únicamente el 16% de consultas, ya que en su mayoría los pacientes eran de género femenino la principal actividad laboral que se evidencio fue ama de casa representando el 54.5%, el 90.4% de los pacientes cursaban con todos los servicios básicos sin embargo el 70.4% indico que presentaba dificultades principalmente de tipo económico para poder adquirir los medicamentos esto posiblemente se deba a que el Hospital Roosevelt es un hospital público que funciona como un centro de referencia de tercer nivel para atender a pacientes de todo el país, en lo que representa al tipo de SII en algunas literaturas se ha reportado principalmente de tipo constipación siendo este el mayor en el presente estudio, representando el 40%, seguido por el tipo diarrea en 30.4% y 29.6% mixto.

En el presente estudio se encontró una prevalencia del 83.2% de trastornos ansiosos a la evaluación por sub-tipo de SII se encontró trastornos ansiosos en el 90% de variedad estreñimiento, 87.2% variedad diarrea y 66.8% variedad mixto (P 0.033) lo cual fue estadísticamente significativo para la población con variedad estreñimiento y diarrea. Para trastornos depresivos se encontró una prevalencia de 65.6% de los cuales 72% eran variedad estreñimiento, 66.7% variedad diarrea y en el 57.1% variedad mixto (P 0.36) lo cual no fue estadísticamente significativo. La asociación entre el SII y factores asociados especialmente la ansiedad y el estrés, han sido descrito durante muchos años. Se ha estudiado la posible relación que existe en el aumento de la liberación de Corticosterona y que esta puede conducir a inflamación intestinal con la consecuente disfunción en la barrera de la mucosa intestinal. Sin embargo,

la asociación directa entre la disfunción de la barrera intestinal y el estrés en pacientes con SII todavía necesita más estudios. Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentran que únicamente fue observacional, no fue de tipo comparativo con pacientes sin SII, fue un periodo relativamente corto de donde se sacó la muestra.

CONCLUSIONES

La prevalencia de trastorno ansioso para pacientes con SII que asisten a la unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva del Hospital Roosevelt durante el periodo de febrero a mayo del 2017 es del 83.2% y para trastornos depresivos del 65.5%. Se encontraron diferencias significativas entre los sub tipos de SII y trastornos ansiosos siendo más frecuente este trastorno en variedad constipación y diarrea. Para trastornos depresivos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al análisis por sub tipos, considerando que muchas veces no se toman en cuenta estos factores es recomendable abordar estos trastornos en los pacientes con diagnóstico de SII.

Referencias bibliográficas:

- 1) Canavan, Caroline, Joe West, and Timothy Card. "The Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome." *Clinical Epidemiology* 6 (2014): 71–80. PMC. Web. 16 June 2017.
- 2) Fadgyas-Stanculete, Mihaela et al. "The Relationship between Irritable Bowel Syndrome and Psychiatric Disorders: From Molecular Changes to Clinical Manifestations." *Journal of Molecular Psychiatry* 2.1 (2014): 4. PMC. Web. 16 June 2017.
- 3) Singh P, Agnihotri A, Pathak MK, Shirazi A, Tiwari RP, Sreenivas V, Sagar R, Makharia GK: Psychiatric, somatic and other functional gastrointestinal disorders in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center. *J Neurogastroenterol Motil* 2012, 18:324–331.
- 4) Sertbas Y, Belli H, Piskinpasa N, Ural C, Akbudak M, Sertbas M, Oncu F: Assesment of psychiatric symptoms and co-morbidities in patients with irritable bowel syndrome. *W Indian Med J* 2012, 61:544–548.
- 5) Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, et al. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *Br Med J* 1998; 97: 897-899.
- 6) Mulrow CD, Williams JW, Gerety MB et al. Case-finding instruments for depression in primary care settings. *Ann Intern Med* 1999; 122: 913-921.

SARCOPENIA COMO PREDICTOR DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

A. Sánchez¹; I. García – Martínez², A. Chocó³, G. Rivera⁴

1. Residente de Gastroenterología, Hospital Roosevelt, Guatemala.

2. Gastroenterólogo. Unidad de Gastroenterología, Hospital Roosevelt Guatemala.

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

4. Gastroenteróloga, Unidad de Gastroenterología, Hospital Roosevelt Guatemala.

RESUMEN

Introducción: Sarcopenia, definida como pérdida de la masa muscular ocurre frecuentemente en pacientes cirróticos, se cree que ésta es un factor predictor del desarrollo de encefalopatía hepática mínima (EHM); actualmente no existen estudios que demuestren la frecuencia de esta entidad en Guatemala.

Objetivo: Determinar la frecuencia de sarcopenia, evaluar su relación con la EHM e identificar los factores predictores de sarcopenia en pacientes cirróticos que acuden a la consulta externa de Gastroenterología del Hospital Roosevelt.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, analítico, transversal. Se incluyeron pacientes adultos entre las edades de 18-89 años de edad, se determinaron los perfiles bioquímicos, hematológicos y de coagulación; se determinó la presencia de sarcopenia mediante la ecuación Masa muscular/altura², utilizando el método de Bioimpedancia (BIA), se evaluó la presencia de Encefalopatía Hepática Mínima mediante la utilización de Stroop Test.

Resultados: Se incluyeron 62 pacientes, predominio sexo femenino (65%), media de edad de 56 +/- 12.5 años, media score MELD 12 +/-4, Child Pugh 6 +/- 2, etiología mas frecuente alcohólica (35%), el estado nutricional mediante el índice de masa corporal fue normal (19%), sobrepeso (53%) y obesidad (26%). La prevalencia de Sarcopenia fue de 30.6% y de EHM 37.1%. La prevalencia de EHM fue mayor en pacientes con sarcopenia comparado con los que no la tenían (84% vs 16% p <0.001). En el análisis multivariado la presencia de sarcopenia es un factor predictor de EHM (OR 3.3, p= .012), y los estadios de Child Pugh B y C figuran como factores predictores de sarcopenia (OR 3.1 p=0.024 y 5.7 p=0.034) respectivamente.

Conclusiones: Se demostró que la frecuencia de sarcopenia y EHM es alta. La sarcopenia pareciera ser un factor predictor del desarrollo de EHM en pacientes cirróticos, y la presencia de ésta puede estar relacionada a la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Sarcopenia, Encefalopatía Hepática Mínima, Roosevelt, Guatemala

Abstract

Introduction: Sarcopenia, defined by loss of skeletal muscle mass occurs frequently in cirrhotic patients, is believed to be a predictor of the development of minimal hepatic encephalopathy (MHE); There are currently no studies demonstrating the frequency of this entity in Guatemala.

Aim: Determine the frequency of sarcopenia, evaluate its relation with the MHE, and identify the predictive factors of sarcopenia in cirrhotic patients who attends at service of Gastroenterology, Hospital Roosevelt, Guatemala.

Materials and methods: Descriptive, analytical, cross-sectional study. Adult patients between the ages of 18-89 years were included; biochemical, hematological and coagulation profiles were determined; The presence of sarcopenia was determined using the Muscle Mass / Height equation², using the Bioimpedance (BIA) method, the presence of Minimal Hepatic Encephalopathy was evaluated using Stroop Test.

Results: A total of 62 patients were included, predominantly female (65%), mean age 56 +/- 12.5 years, mean score MELD 12 +/- 4, Child Pugh 6 +/- 2; alcoholic etiology more frequent (35%), Nutritional status by body mass index was normal (19%), overweight (53%) and obesity (26%). The prevalence of Sarcopenia was 30.6% and MHE 37.1%.

The prevalence of MHE was higher in patients with sarcopenia compared to those who did not (48% vs. 16%, $p < 0.001$). In the multivariate analysis the presence of sarcopenia was a predictor of MHE (OR 3.3, $p = .012$), and Child Pugh B and C stages are predictive factors of sarcopenia (OR 3.1 $p = 0.024$ and 5.7 $p = 0.034$) respectively.

Conclusions: It was shown that the frequency of sarcopenia and MHE is high. Sarcopenia seems to be a predictor of the development of MHE in cirrhotic patients, and the presence of sarcopenia may be related to the progression of the disease.

Key words: Sarcopenia, Minimal Hepatic Encephalopathy, Roosevelt, Guatemala

ANTECEDENTES: La Encefalopatía hepática (EH) se define como la presencia de anormalidades neuropsiquiátricas en pacientes con disfunción hepática o shunts porto sistémicos en ausencia de algún trastorno orgánico identificable. (1) La EH usualmente se divide en 2 grupos: Encefalopatía hepática manifiesta y la mínima (2). Se sabe que el 30 a 45% de pacientes con cirrosis desarrollan EH. La Encefalopatía Hepática Mínima (EHM) representa el estadio inicial de la EH. (3) Datos sugieren que la EHM puede existir hasta en el 80% de los pacientes cirróticos. La mayoría de pacientes cirróticos no son evaluados de forma rutinaria para evidenciar si presentan o no EHM. Se conoce que identificar factores predictores de EHM sería útil para mejorar pronóstico y calidad de vida en estos pacientes. (4). Según múltiples estudios se conoce que los pacientes con sarcopenia y cirrosis tienen medias de supervivencia bajas comparado con los que no tienen sarcopenia, incluso algunos sugieren que la sarcopenia agrega valor de pronóstico al score MELD (7) El amonio juega un papel importante en el desarrollo de EH (5). Se sabe que el músculo esquelético es un órgano que participa en la destoxicación de amonio a través de la glutamina (6); por lo que se sugiere que al existir sarcopenia éste sistema de eliminación de amonio se suprime y se aumenta el riesgo de desarrollar EH. En un estudio se comprobó que la prevalencia de EHM fue mayor en pacientes con sarcopenia comparado con los que no lo tenían (4). Actualmente en Guatemala no existen estudios sobre la prevalencia de sarcopenia en pacientes con cirrosis hepática.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de sarcopenia, evaluar su relación con la EHM e identificar los factores

predictores de sarcopenia en pacientes cirróticos que acuden a la consulta externa de Gastroenterología del Hospital Roosevelt durante el período de Enero a Mayo de 2017

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo analítico, transversal en la consulta externa de Gastroenterología del Hospital Roosevelt durante el período de enero a mayo del año 2017. Se incluyeron pacientes con cirrosis comprendidos entre las edades de 18-89 años, siendo el diagnóstico de cirrosis realizado en base a datos clínicos y ultrasonográficos. Se excluyeron a pacientes con a) inestabilidad hemodinámica; b) pacientes con encefalopatía hepática manifiesta; 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 midió el estado nutricional a través del índice de masa corporal, el diagnóstico de Sarcopenia se realizó a través del porcentaje de masa muscular por el método de Bioimpedancia, utilizando el cociente entre la estatura en metros al cuadrado dividido el porcentaje de masa muscular siendo en hombres > 8.87 y en mujeres > 6.42 recomendado por Grupo de trabajo Europeo para el estudio de Sarcopenia. Se utilizó el Stroop Test por medio de una aplicación para teléfono móvil para identificar la presencia de encefalopatía hepática mínima. Los datos cuantitativos se expresaron en medias y cuartiles, analizados usando prueba T, los datos cualitativos se expresaron en números (%) y analizados con el test exacto de Fisher y χ^2 -cuadrado. Valor $P < 0.05$ se consideró significativo.

Para evaluar la asociación de variables se seleccionaron las variables que tuvieron significancia estadística luego se probó entre el modelo que sea más parsimonioso para tener un modelo con mayor poder de predicción. El análisis univariado de regresión logística fue realizado de forma inicial para evaluar posibles factores pronósticos de sarcopenia y luego se concretó el análisis multivariado con las variables que fueron significativas en el análisis univariado utilizando el paquete estadístico SPSS v 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS: Desde Enero a Mayo de 2017 se incluyeron 62 pacientes, la mayoría era de sexo femenino (65%) y la media de edad fue de 56 años con una DE 12.5 años. El 100% se encontraban de forma ambulatoria, la mayoría de pacientes (53%) eran originarios de la ciudad de Guatemala, la media de

tiempo de diagnóstico de cirrosis fue 27 meses. La etiología más frecuente de cirrosis fue la alcohólica (35%) seguida de Esteatohepatitis (34%). En cuanto a evolución de la enfermedad se encontró que el 92% tenían varices esofágicas y la mitad de los pacientes ascitis.

De acuerdo al índice de sarcopenia el valor promedio en hombres y mujeres fue (10.12 y 9.92 respectivamente). Se encontró que 19 pacientes (30.6%) presentaron valores medios índice de sarcopenia por debajo de rangos normales indicando la presencia de sarcopenia (IC 18.3-42.9) Al evaluar el índice de masa corporal encontramos que el 19% era normal, 53% sobrepeso y 26% obesidad.

Mediante la realización del Stroop Test a través de la aplicación para teléfono móvil, se identificó que 23 pacientes (37.1) presentaban encefalopatía hepática mínima.

Varios parámetros de base se correlacionaron con la presencia de sarcopenia, los cuales se muestran en la tabla No. 1 y 2. La sarcopenia se presentó con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino y en estadios avanzados según la clasificación Child Pugh y el score MELD. La prevalencia de EHM fue mayor en pacientes con sarcopenia comparado con aquellos que no tenían sarcopenia (84% vs 16% $p < 0.001$).

Tabla No. 1
Características basales de los pacientes con y sin sarcopenia
(N = 62)

Parámetro	Pacientes con Sarcopenia		Pacientes Sin Sarcopenia		Valor p^*
	(□)	(%)	(□)	(%)	
Sexo					
Masculino	10	45%	12	55%	
Femenino	9	24%	29	76%	
Etiología de la cirrosis					
Alcohol	9	41%	13	59%	
Esteatohepatitis	5	24%	16	76%	
Autoinmune	2	29%	5	71%	0.500
Cirrosis Biliar Primaria	1	20%	4	80%	
Hepatitis C	2	50%	2	50%	
Hepatitis B	0	0%	3	100%	
Presencia de Varices Esofágicas	19	33%	38	66%	0.12
Ascitis	13	42%	18	58%	0.04
CTP score					
A	3	9%	32	91%	<0.001**
B	9	47%	10	53%	
C	7	88%	1	12%	
Estado Nutricional					
Normal	8	67%	4	33%	0.007
Sobrepeso	5	15%	28	85%	
Obesidad	6	38%	10	62%	
Encefalopatía hepática mínima	16	84%	7	16%	<0.001

* Valor p. prueba de Chi-Cuadrado.

Tabla No.1
Continuación características basales de los pacientes con y sin sarcopenia
(N = 62)

Parámetro	Pacientes		Pacientes		Valor <i>p</i> *
	Con sarcopenia (□)	(P ₂₅ ,P ₇₅)	Sin sarcopenia (□)	(P ₂₅ ,P ₇₅)	
Edad, años	58	12.5	55	12.2	
MELD score	17	10,19	10	8,13	0.001
Child Pugh	8	7,10	6	5,7	<0.001
Índice de Masa Corporal	26	24,32	28	25,29	0.28
WBC, K/ul	6.55	4.70,7.42	5.84	4.44,7.32	0.23
Hemoglobina g/dl	12.45	11.50,13.60	12.60	11.80,13.70	0.61
Plaquetas, K/ul	134	111,183	133	78,173	0.48
INR	1.70	1.16,1.75	1.21	1.14,1.29	0.004
Creatinina sérica, mg/dl	1.02	0.81,1.25	0.74	0.61,1.0	0.02
Bilirrubina total, mg/dl	1.47	0.63,3.90	0.68	0.45,0.98	0.003
AST, U/l	57	44,62	58	38, 78	0.55
ALT, U/l	40	24,74	38	24,69	0.63
FAL, U/l	168	140,282	170	117,217	0.55
GGT, U/l	125	77,162	116	84,156	0.95
Proteínas totales séricas, g/dl	7.50	6.88, 7.93	7.60	7.15,7.60	0.66
Albumina sérica, g/dl	3.17	2.40,3.81	3.66	3.22,4.30	0.009
Sodio mEq/l	140	137,141	138	137,141	0.41
Años evolución cirrosis, años	2	1,5	2	1,3	0.48

* Valor p. prueba de Mann-Whitney

Las plaquetas, WBC, hemoglobina, ALT, AST, GGT, y FAL no tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con y sin sarcopenia, los valores de creatinina sérica, bilirrubina total e INR fueron significativamente más altos en los pacientes con sarcopenia comparado con aquellos que no la tenían (Tabla 1).

Al realizar el análisis univariado identificamos variables relacionadas con el desarrollo de sarcopenia siendo el estado nutricional representado por el índice de masa corporal y el progreso de la enfermedad reflejado por los estadios según la clasificación de Child Pugh. En el análisis multivariado alcanzaron un OR significativo el estadiaje Child Pugh B y C y la presencia de Encefalopatía Hepática Mínima ($p < 0.05$)

Tabla No. 2
Análisis multivariado factores asociados a sarcopenia
(N = 62)

Variables del modelo	Test Wald	Valor p	OR	I.C. = 95%(OR)	
				Inferior	Superior
IMC = Normal	.000	.999	N/S		
IMC =Sobrepeso	.000	1.000	N/S		
IMC= Obesidad	.000	1.000	N/S		
Encefalopatía hepática mínima				2.1	4.2
	6.371	.012	3.3		
Estadio Child Pugh B	5.109	.024	3.1	1.6	5.5
Estadio Child Pugh C	4.495	.034	5.7	1.3	7.5
Creatinina	.000	.999	N/S		

DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

Este es el primer estudio en Guatemala que describe la prevalencia de sarcopenia en pacientes cirróticos (30.6% IC 18.3, 42.9), según varios autores ésta puede estar presente entre el 10-60% de todos los pacientes cirróticos (7); por lo que nuestros valores van de la mano con lo que ya está descrito en la literatura.

Según el grupo europeo de Sarcopenia, esta entidad se define como un síndrome caracterizado por pérdida progresiva y generalizada de masa muscular y fuerza, con el riesgo de desarrollar inhabilidad física, pobre calidad de vida y muerte (8). La TAC y RNM se consideran el Estándar de Oro para la identificación de sarcopenia, sin embargo, por el alto costo que generan se han implementado otras técnicas como el análisis de Bioimpedancia (BIA) que estima el volumen de grasa y masa muscular y parece ser que los resultados son comparables con la RNM (8) por lo que en este estudio por costo-efectividad se utilizó BIA.

La presencia de EHM en los pacientes cirróticos está relacionada fuertemente con deterioro de la calidad de vida y un pronóstico desfavorable (5). Por lo tanto un diagnóstico temprano y oportuno de la EHM puede

ser efectivo, incluso podría mejorar el pronóstico de supervivencia en éstos pacientes (4). En este estudio logramos identificar que la prevalencia de EHM es mucho mayor (84% vs 16% $p < 0.001$) en pacientes con sarcopenia comparado con aquellos que no la tienen. Estos hallazgos sugieren que sumado a los valores ya descritos (MELD, Child Pugh, niveles de amonio, hiponatremia) la sarcopenia es un factor predictor de EHM en pacientes cirróticos.

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 sarcopenia, este hallazgo es similar a otros estudios (7); en donde se demuestra que la presencia de sarcopenia se presenta en pacientes con cirrosis descompensada, siendo la sarcopenia un factor predictor de mortalidad en estos pacientes. Parece ser que la mortalidad está aumentada en estos pacientes debido a la alta tasa de infecciones que se dan y no a falla hepática como tal (9).

Se encontró que según el índice de masa corporal los pacientes con estados nutricionales normales y obesos tuvieron prevalencias altas de sarcopenia. Se ha descrito la coexistencia de sarcopenia y obesidad

visceral, por lo que el índice de masa corporal no debería ser un parámetro de evaluación nutricional en los pacientes cirróticos.

Según nuestros resultados el análisis multivariado nos dice que el riesgo de desarrollar EHM es de 3 veces mayor en los pacientes con sarcopenia, y que la presencia de estadios avanzados de la enfermedad hepática mediante el score de Child Pugh (estadios B y C) son factores predictores de desarrollar sarcopenia (OR 3.1 y OR 5.7) como podemos verlo en la tabla 2.

CONCLUSIONES: En nuestro estudio se demostró que la prevalencia de Sarcopenia en pacientes cirróticos es alta (30%), y la presencia de Encefalopatía Hepática Mínima fue mayor en estos pacientes. La presencia de sarcopenia puede estar relacionada a la progresión de la enfermedad (Child Pugh) y es un factor predictor del desarrollo de Encefalopatía Hepática Mínima. Por lo tanto la investigación de sarcopenia debería de realizarse en pacientes con cirrosis ya que los que la presentan se beneficiarían de un diagnóstico oportuno de EHM mejorando su pronóstico y calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duarte-Rojo, Validation of the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) for Identifying Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy Dig Dis Sci (2011) 56:3014–3023.
2. Koziarska et al. Mini-Mental State Examination in patients with hepatic encephalopathy and liver cirrhosis: a prospective, quantified electroencephalography study BMC Gastroenterology 2013, 13:107
3. Nardone, R., et al., Minimal hepatic encephalopathy: A review. Neurosci. Res. (2016).
4. Tatsunori Hanai, Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis
5. Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, Terakura Y. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 858-63.

6. Jalan R, Hayes PC. Hepatic encephalopathy and ascites. Lancet 1997; 350:1309-15.

7. Dasarathy, S., Merli, M., Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease, Journal of Hepatology (2016).

8. Cruz-Jentoft, Alfonso J., Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis, Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and Ageing 2010; 39: 412–423.

9. Montano-Loza, Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2012;10:166–173

CASOS INTERESANTES:

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA: REVISIÓN DE CASO CLÍNICO

Samayoa N.1, Arauz G.2, Camey E2., Pinto S2.

1Gastroenterólogo, Jefe de Gastroenterología del Hospital General de Enfermedades IGSS, 2 Médico Residente de Medicina Interna IGSS.

Resumen Clínico:

Paciente femenina de 37 años de edad, soltera, escolaridad diversificado, originaria de Ciudad de Guatemala.

Antecedentes:

- Médicos: hepatopatía crónica con seguimiento en consulta externa desde septiembre de 2015, sin determinar causa específica.
- Quirúrgicos: negados
- Traumáticos: negados
- Alérgicos: negados
- Ginecobstétricos: G: 2, P 1, C 1, AB: 0, HV: 2, HM: 0
- Toxicológicos: Niega tabaquismo, alcoholismo o toxicomanías

Consulta por malestar de quince días de evolución, asociado a fiebre no cuantificada por termómetro, dolor abdominal, prurito e ictericia generalizada. Al interrogatorio directo, refiere que desde hace un mes ha presentado cambios en los hábitos intestinales caracterizado por diarrea y estreñimiento. Al examen físico de ingreso, paciente febril, hipotensa, taquicardica, en mal estado general, con ictericia generalizada, abdomen blando y depresible, hepatomegalia 5 cm debajo del reborde costal. Puño percusión bilateral positiva, resto del examen físico dentro de los límites normales. Paciente que cursaba con estado de sepsis.

Laboratorios: a su ingreso con Leucocitos: 11.1, a expensas de neutrófilos, Plaquetas: 280 anemia macrocítica-hipercrómica con Ca: 7.10 mg/dl, Cl: 96mmol/L, K: 3.10mmol/L, Mg: 1.31 mg/dl, Na: 134mmol/L, P 1.90mmol/L, FA: 242 U/L, ALAT 73 U/L, ASAT 780 U/L, LDH 522 U/L, Bilirrubina Directa 6.20 mg/dl, Indirecta 4.70 mg/dl, Total 10.90 mg/dl, Amonio 62 mg/dl, TP 16.1, TPT 41.5 INR 1.45. Se le realiza

examen de orina simple en donde reportan nitritos positivos y leucocitos campos llenos. Posteriormente se le realizan panel de hepatitis, Zika, Dengue, campo oscuro para *Leptospira*, panel autoinmunitario, anticuerpos anti músculo liso y anticuerpos antimitocondriales los cuales fueron negativos.

Durante su estancia en el hospital, se le realiza monitoreo de pruebas de función hepática, las cuales se representan en las gráficas 1 y 2.

Estudios de gabinete: se le realiza Tomografía Abdominal en donde reportan severa hepatopatía, colecistitis crónica acalculosa y engrosamiento de las paredes del hemicolon derecho con adherencias inflamatorias. Colangiografía negativa para obstrucción o dilatación de las vías intra y extra hepáticas. Se realiza Biopsia guiada por tomografía.

Paciente presenta deterioro clínico y alteración del estado conductual, se decide traslado a Unidad de Cuidados Intensivos, en donde fallece por falla hepática aguda.

Hallazgos y diagnósticos anatomopatológicos:

Hallazgos: En los cortes histológicos se identifica hígado con infiltrado inflamatorio periportal agudo y crónico. Con colestasia moderada intra y extrahepática con formación de lagos biliares. Esteatosis macro y microvesicular severa, con fibrosis concéntrica alrededor de los conductos biliares intrahepáticos.

Diagnóstico: Colangitis esclerosante de pequeños conductos

Diagnóstico clínico de muerte: Falla hepática aguda asociada a hepatopatía crónica.

Comentario clínico patológico:

Una de las primeras definiciones de falla hepática aguda en paciente con enfermedad crónica, fue

descrita por la Asociación Asia Pacífico para el estudio del Hígado, en donde proponen que esta enfermedad se presenta en el contexto de un paciente, previamente diagnosticado o no con enfermedad hepática crónica, que sufre un insulto agudo, manifestado por ictericia y coagulopatía y que puede complicarse dentro de las primeras cuatro semanas por ascitis y/o encefalopatía (Guerra, 2016).

Por su parte, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), junto con la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD), definen esta entidad como un deterioro agudo en una hepatopatía crónica de base desencadenada por un evento precipitante que conduce a un aumento en la mortalidad a 3 meses, secundario a falla orgánica multisistémica (Guerra, 2016).

Es importante delimitar esta entidad del deterioro progresivo de la enfermedad hepática, de la que básicamente se diferencia por el marco temporal en el que se desarrolla la falla hepática aguda (generalmente corto), por la existencia de un factor precipitante y, de manera fundamental, por el carácter potencialmente reversible de ésta. Además de estos aspectos, es importante destacar que las manifestaciones clínicas de la falla hepática aguda no solamente son dependientes de la propia afectación del hígado, sino también de los cambios inducidos en otros órganos, fundamentalmente el equilibrio circulatorio, el cerebro y el riñón (Bañares, 2004).

Los factores desencadenantes de la falla hepática aguda en paciente crónico se pueden agrupar genéricamente en 2 grandes grupos: los que afectan de manera directa al hígado (tóxicos directos) y aquellos en los cuales la afección del hígado es secundaria a un acontecimiento no hepático. Entre los primeros cabe destacar la hepatitis viral sobreañadida, la ingesta de fármacos u otras sustancias hepatotóxicas y, fundamentalmente, el consumo excesivo de alcohol. La hemorragia por varices y la infección bacteriana grave (neumonía, peritonitis bacteriana espontánea, etc.) son responsables de la mayor parte de los casos asociados al segundo tipo de factores. De especial importancia es el reconocimiento y tratamiento del factor desencadenante. (Bañares, 2004).

Como se mencionó previamente, la paciente que cursaba con colangitis esclerosante primaria, y presenta falla hepática aguda, secundaria a estado de sepsis, por infección del tracto urinario.

La colitis esclerosante primaria es una enfermedad colestásica crónica, caracterizada por la inflamación

y fibrosis de las vías biliares intra y extrahepáticas (Parés, 2011). La supervivencia media sin el trasplante hepático después del diagnóstico es de 10-12 años, sin embargo ésta disminuye significativamente en pacientes que al momento del diagnóstico, se encuentren sintomáticos (Kowdley, 2017).

Por lo general, se asocia a una enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente colitis ulcerativa, aproximadamente en un 75 – 90%. Sin embargo solo 4% de estos pacientes presentan colangitis. Una complicación frecuente de la colangitis esclerosante primaria, es el desarrollo de colangiocarcinoma, a su vez, estos pacientes tienen un alto riesgo de presentar cáncer colorectal (Khurana, 2016).

En Europa, se ha establecido una incidencia de 0.9 casos por 100,000 personas/año, siendo esta mayor en países escandinavos, en donde esta enfermedad es la primera causa de trasplante hepático. Afecta más al sexo masculino, y la edad media de apareamiento es a los 40 años (Parés, 2011).

La etiología de la enfermedad es desconocida, pero se han detectado diferentes factores genéticos y adquiridos (sobre todo tóxicos e infecciosos). La hipótesis de que puede ser desencadenada por un agente tóxico o infeccioso, se ha basado en la frecuente asociación de colangitis en pacientes con colitis ulcerosa y en la aparición de cuadros de colangitis en pacientes con infección crónica de la vía biliar, especialmente por citomegalovirus (Parés, 2011).

También se ha especulado que la lesión biliar podría ser debida al paso de ácidos biliares tóxicos o la presencia de bacterias de origen intestinal (Lee, 1995). Se ha propuesto que la enfermedad se iniciaría por una respuesta inmunogénica a productos de la pared bacteriana, lo cual activaría la producción de factor de necrosis tumoral alfa. El aumento de ésta citosina a nivel peribiliar atraería neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos e iniciaría el proceso inflamatorio. Consecuentemente se produciría una fibrosis concéntrica que conduciría a una atrofia del endotelio biliar secundario a la isquémica. La pérdida paulatina de los conductos biliares abocaría a un estado de colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis biliar (Parés, 2011).

La alta prevalencia de genes HLA- B8, HLA-DR 3 y HLA- Drw52a en estos pacientes, sugiere que la enfermedad pueda ser de origen genético (Khurana, 2016).

Aproximadamente la mitad de los pacientes están

asintomáticos al momento del diagnóstico (Kowdley, 2017). Son diagnosticados ante el descubrimiento de un aumento de la fosfatasa alcalina, habitualmente en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal (Parés, 2011). Otros pacientes pueden cursar con síntomas inespecíficos e intermitentes, más o menos notorios de hepatopatía crónica. En estos pacientes puede aparecer prurito, ictericia y fatiga. También pueden presentar fiebre, escalofríos, sudoración nocturna y dolor en cuadrante superior derecho (Kowdley, 2017).

El prurito es un síntoma común, que puede incapacitar al paciente, provocando excoiaciones y afectando la vida del mismo. La patogénesis del prurito no es clara. Varias hipótesis se han planteado, incluyendo acumulación de ácidos biliares. El prurito intratable es una indicación de trasplante hepático (Kowdley, 2017).

Las pruebas de función hepática por lo general muestran un patrón colestásico, con elevación de la fosfatasa alcalina. Los valores de las aminotransferasas son menores a 300 U/l. La concentración de la albúmina sérica en estadios iniciales es normal, sin embargo en etapas avanzadas se puede presentar hipoalbuminemia. Las bilirrubinas se encuentran elevadas, en 60% de los casos éstas se pueden encontrar normales al momento del diagnóstico (Parés, 2011). Los anticuerpos antinucleares, anticardiolipina pueden estar presentes, mientras que los anticuerpos antimitocondriales, y anti músculo liso están negativos (Kowdley, 2017).

La visualización del conducto biliar es esencial para el diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria. Entre los estudios de imagen que se pueden realizar se encuentra el ERCP y la colangiografía resonancia (Lee, 1995).

El ERCP es el método colangiográfico más preciso, entre sus complicaciones se encuentran infecciones y pancreatitis. La colangiografía resonancia es el procedimiento no invasivo de elección. Los hallazgos radiológicos son característicos, apreciando estenosis difusas y zonas con dilataciones saculares que confieren un aspecto arrosariado de los conductos biliares intra y extrahepáticos. El ultrasonido tiene escaso interés para el diagnóstico (Parés, 2011).

Existe una variante exclusivamente intrahepática llamada colangitis esclerosante de pequeños conductos, en donde la afectación de los ductos biliares es tan pequeña que no se logra ser vista en la colangiografía resonancia (Lee, 1995). Ésta representa aproximadamente el 5% de los casos,

las manifestaciones clínicas son similares a los de la enfermedad clásica, y en el transcurso de los años pueden llegar a desarrollar colangitis de las grandes vías (Parés, 2011).

La biopsia de hígado ayuda al diagnóstico, pero se reserva a pacientes con sospecha de colangitis esclerosante de pequeños conductos. El dato histológico más específico es la fibrosis de los pequeños conductos, sin embargo sólo se observa únicamente en menos del 25% de las biopsias. También se observan depósitos de pigmento biliar en los hepatocitos, así como edema e infiltración portal por leucocitos polimorfonucleares (Kowdley, 2017).

La lesión que permite establecer el diagnóstico de colangitis esclerosante es el hallazgo de fibrosis concéntrica alrededor de los conductos biliares, que ocasiona una obliteración progresiva y, finalmente, la sustitución de los conductos por tejido conjuntivo (Parés, 2011).

Por lo general esta enfermedad es progresiva y eventualmente culmina con hipertensión portal, cirrosis. Si los pacientes presentan algún factor desencadenante, pueden cursar con falla hepática aguda. La media de supervivencia es aproximadamente 12 años desde el diagnóstico (Khurana, 2016).

La edad, los niveles de bilirrubina, albúmina, transaminasas, la presencia hemorragia variceal, el estado histológico avanzado y la existencia de enfermedad inflamatoria intestinal se han asociado a un mal pronóstico (Kowdley, 2017).

Ya que no hay un tratamiento médico efectivo, las metas incluyen la mejoría sintomática con ácido ursodesoxicólico, no se ha demostrado que éste aumente la supervivencia o que retrase la progresión de la enfermedad (Kowdley, 2017). El trasplante hepático está indicado con niveles de bilirrubina superiores a 6 mg/dl durante más de seis meses, o cuando el paciente curse con manifestaciones secundarias a hipertensión portal o prurito refractario al tratamiento convencional (Parés, 2011).

Figura 1: Monitorización de las pruebas de función hepática

Evolución de las pruebas de función hepática desde el momento de ser estudiada en consulta externa hasta que fallece. Fosfatasa Alcalina (FA), Alaninoaminotransferasa (ALAT), Aspartatoaminotransferasa (ASAT) Lactado Deshidrogenasa (LDH).

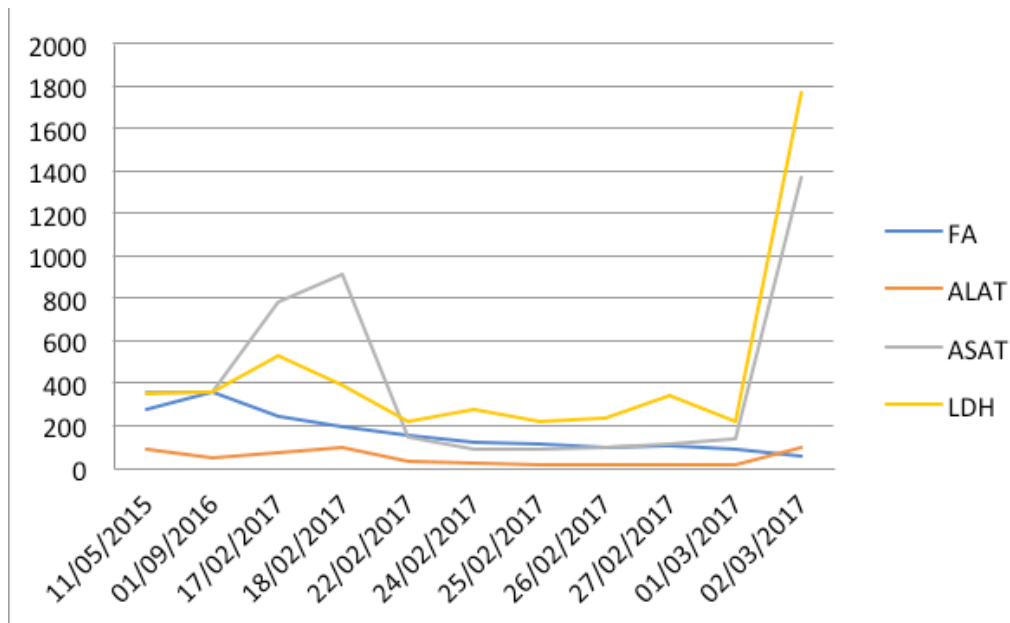
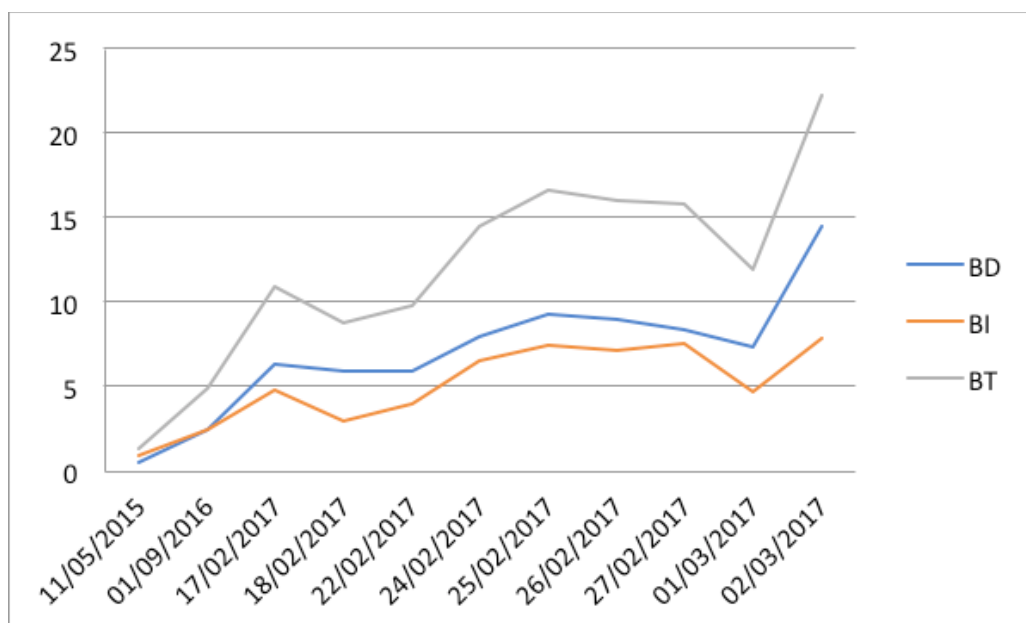


Figura 2: Monitorización de bilirrubinas

Evolución de las bilirrubinas desde el momento de ser estudiada en consulta externa hasta que fallece. Bilirrubina Directa (BD), Bilirrubina Indirecta (BI), Bilirrubina Total (BT).



ÚLCERA DUODENAL GIGANTE Y PROTRUSIÓN GÁSTRICA A ESÓFAGO

¹Dra. Rita Menéndez, ²Dr. Roberto Zuchini

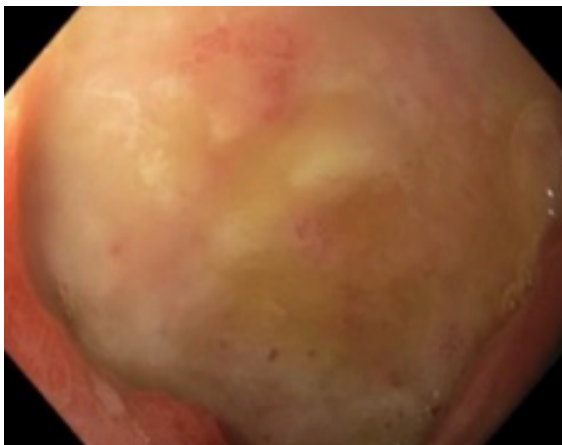
¹Hospital Centro Médico.

²Gastroenterólogo, miembro de la Asociación de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Digestiva de Guatemala.

Paciente masculino de 33 años de edad quien consultó por dolor abdominal de un mes de evolución. Refería dolor abdominal progresivo, localizado en epigastrio, de intensidad moderada, carácter urente, el cual no se irradiaba y se exacerbaba al consumo de alimentos grasos. Se asociaba además a inapetencia, náuseas, vómitos de contenido alimenticio y evacuaciones diarreicas esporádicas. Para aliviar el dolor el paciente consumía diclofenaco 50 mg cada 4 a 6 horas desde hace 2 semanas. Además consumo de alcohol tres veces por semana en más de 70 g por vez. Se realiza gastroscopía que evidencia úlcera duodenal de 7 cm con vasos visibles, sin sangrado activo y protrusión de mucosa gástrica hacia esófago a través de hernia hiatal gigante. El paciente mejoró con tratamiento médico intravenoso por 72 horas, seguido de tratamiento oral ambulatorio con inhibidores de bomba de protones. Se le indicó discontinuar diclofenaco. El dolor desapareció completamente, no presentó hemorragia



Hernia hiatal gigante con protrusión de mucosa gástrica hacia tercio inferior de esófago al tener el paciente reflejo de tos.



Úlcera de 7 cm en primera porción de duodeno con abundante fibrina con vasos visibles sin hemorragia activa que deforma el bulbo duodenal.

HEMANGIOMA ESOFÁGICO

Dr. Walter Zea.

Asociación Guatemalteca de Gastroenterología Hepatología y Endoscopia Gastrointestinal (AGGHEGI)

American Gastroenterological Association (AGA)

American College of Gastroenterology (ACG)

American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)

DG: Masculino de 39 años, mercadólogo, casado, guatemalteco.

MC: Dolor abdominal y Diarrea de 10 días de evolución

Historia Clínica: Refiere Reflujo gastroesofágico de varios años de evolución (Tx. automedicado sin seguimiento médico) hace 10 días se acompañó de dolor abdominal y diarrea sin fiebre.

Antecedentes: Médicos: Asma bronquial en la infancia, sin crisis recientes.

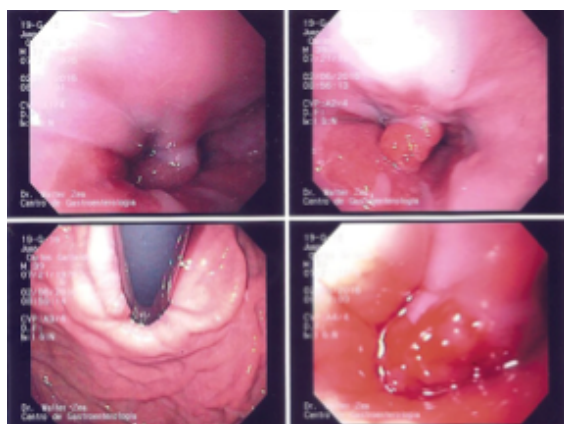
Alérgicos: Penicilina/Camarón

Examen Físico: No obeso; irrelevante excepto por ligero dolor abdominal.

Plan Dx: Laboratorios de gabinete por diarrea, gastroendoscopia por

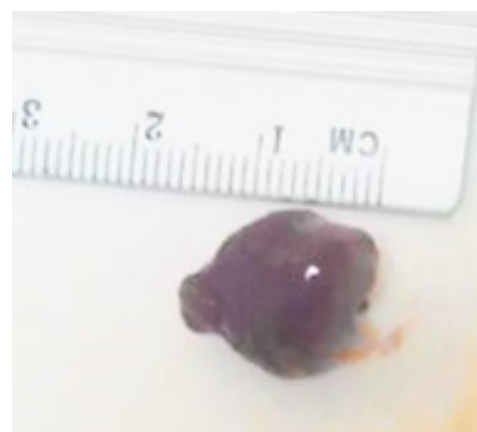
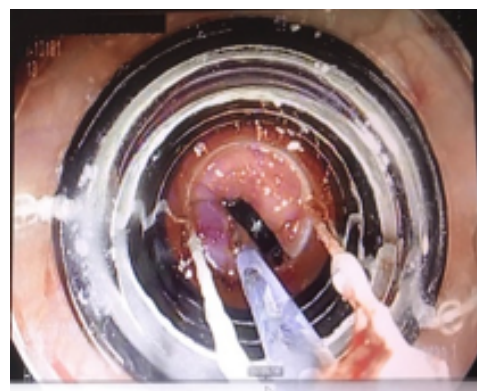
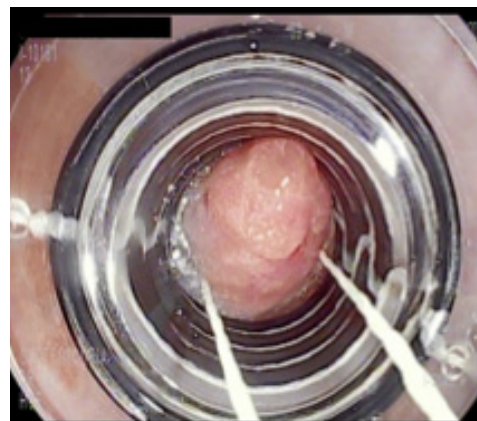
reflujo gastroesofágico.

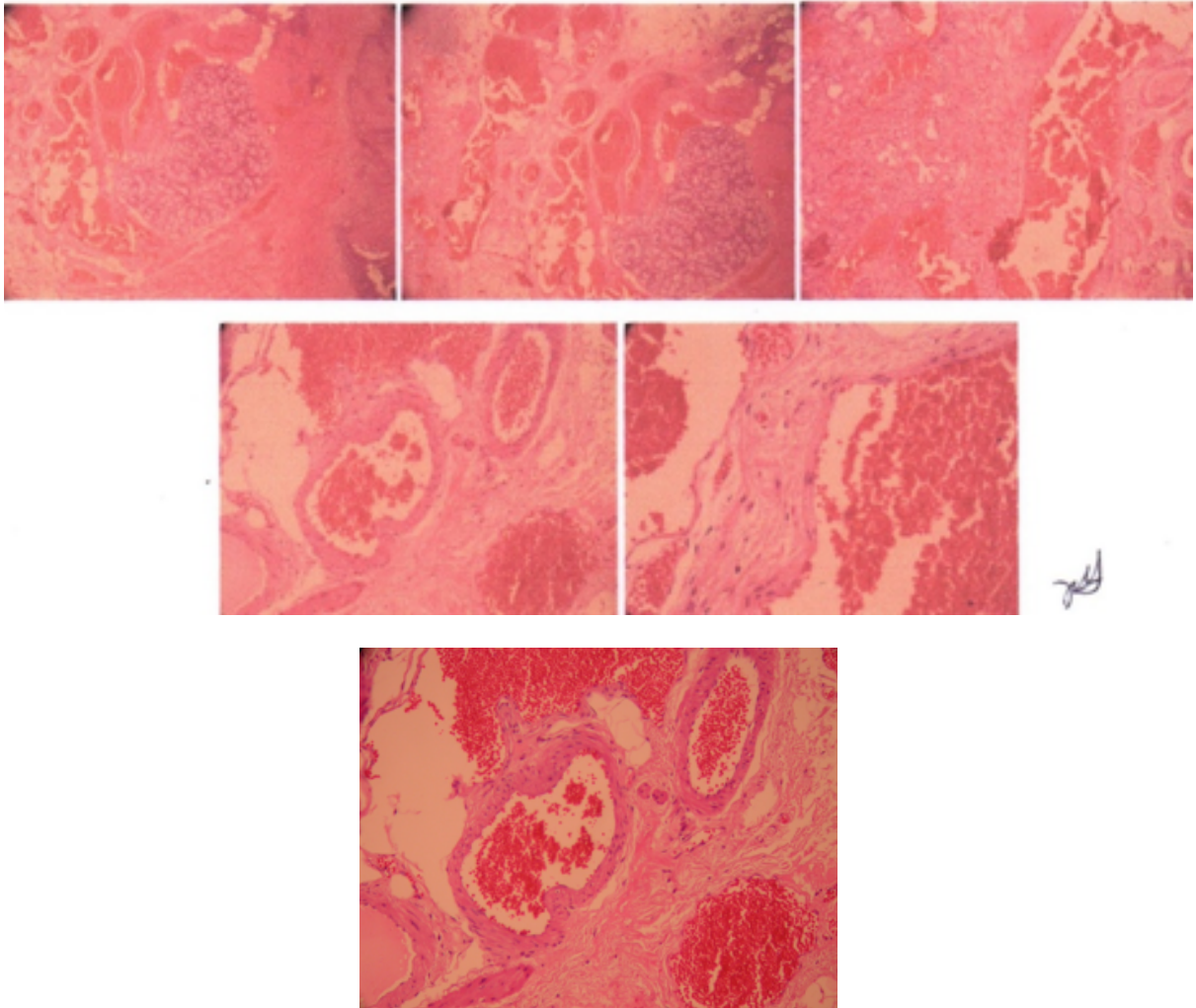
Plan Tx: Hidratación Oral y Probióticos



Plan Terapéutico Endoscópico:

Polipectomía convencional con asa caliente asistida con el aparato Duette® Multi-Band Mucosectomy (Cook Medical); 1er caso en Guatemala. No se administró inyección salina-epinefrina.



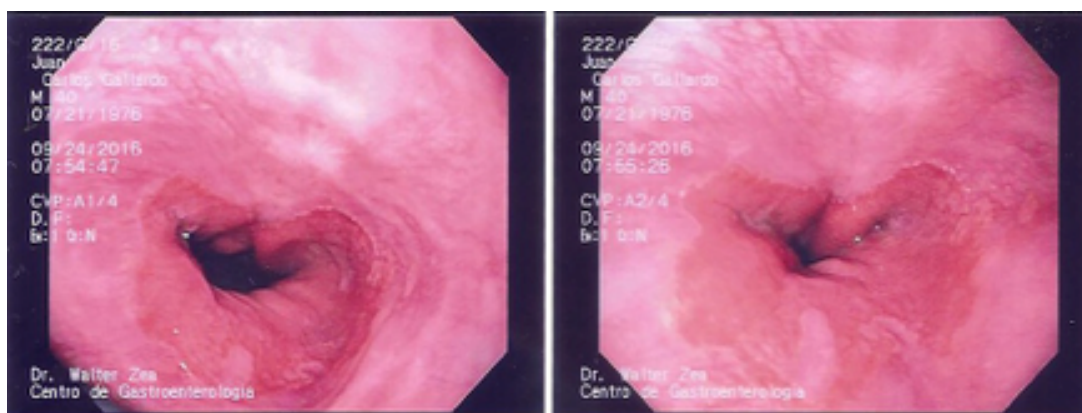


GASTROSCOPIA CONTROL

HEMANGIOMA CAVERNOSO SUBMUCOSO, NO EVIDENCIA DE MALIGNIDAD, CLÍNICAMENTE ESCISIÓN DE LESIÓN POLIPOIDE.

Dr. Miguel Garcés.

Patología. Hospital Centro Médico, Guatemala.



HEMANGIOMA ESOFÁGICO

Hemangiomas esofágicos: raros 3.3% de los tumores benignos del esófago. Plachta A. Benign tumors of the esophagus. Review of literature and report of 99 cases. Am J Gastroenterol 1962; 38: 639-652

Común en Japón, 40 años y en ambos sexos. Asintomáticos: disfagia, obstrucción y hemorragia severa, han sido descritos melena y dolor retroesternal.

Más frecuente en tercio inferior, medio y superior.

Govoni AF. Hemangiomas of the esophagus. Gastrointest Radiol 1982;7:113-7.

Clasificación según Norris: Capilares, Cavernosos y Mixtos.

Norris HT. Vascular disorders. In: Ming SC, Goldman H, editors. Pathology of the gastrointestinal tract. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 214-39.

Pathology of the gastrointestinal tract. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 214-39.

Lesiones múltiples están asociadas a, Osler-Weber-Rendu, síndrome Klippel-Trénaunay, "congenital blue rubber bleb nevus syndrome".

Darshana D Rasalkar et al. Hong Kong Med J 2010;16:230-1

Histológicamente: Numerosos espacios tapizados por células endoteliales planas, dilatados e irregulares llenos de sangre dentro de la mucosa o submucosa.

Norris HT. Vascular disorders. In: Ming SC, Goldman H, editors. Pathology of the gastrointestinal tract. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 214-39.

Diagnóstico: Radiología, endoscopia, endosonografía. Endoscopia: lesiones polipoides o submucosas, blandas típicamente con coloración azulada que palidece a la presión.

Chen Yang-Yuan et al. Endoscopic and radiologic appearance of giant esophageal hemangioma. Endoscopy 2015; 47: E45-E46

Tratamiento: Tradicionalmente quirúrgico. Endoscópico: polipectomía, EMR, EMR+banda (reportado 2006 Japón), escleroterapia (oleato de ethanolamina 5%) y laser

para lesiones pequeñas o pedunculadas, limitada a la mucosa o submucosa.

Takako Nagata-Narumiya et al. Endoscopic sclerotherapy for esophageal Hemangioma 2000;52:285-287

ESD: Utilizada con éxito por Kobara H et al. por primera vez en un pte. femenino de 41 años con disfagia, en el esófago superior.

Kobara H et al. En bloc resection of esophageal hemangioma by ESD. Endoscopy 2012; 44: E134-E135

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

PROCAPS[®]
Le soñamos, lo hacemos