

ORIGINAL

- 232** **Análisis del manejo clínico y terapéutico de los pacientes con esofagitis eosinofílica en el Hospital Virgen Del Rocío**
Analysis of the clinical and therapeutic management of patients with eosinophilic esophagitis at the Virgen Del Rocío Hospital
Álvarez de Toledo A, Garzón Benavides M, Sousa Martín C, Pizarro Moreno A

REVISIONES TEMÁTICAS

- 249** **Enteritis Microscópicas**
Microscopic enteritis
Pérez Rodríguez E, Villar Pastor C
- 258** **Nuevas guías terapéuticas en Hepatitis B y Hepatitis D**
New therapeutic approaches in Hepatitis B and Hepatitis D
Estévez Escobar M
- 269** **Terapia de vacío endoscópica en el tratamiento de defectos transmurales del tracto digestivo alto**
Endoscopic vacuum therapy role in the treatment of upper gastrointestinal tract defects
Fernández Cornax A, Gómez Rodríguez P, Bracho González M, Vázquez Pedreño L, Jiménez Pérez M

CASOS CLÍNICOS

- 279** **Una causa muy desconocida de pancreatitis aguda**
A very unknown etiology of acute pancreatitis
Bailon Gaona MC, Soler Góngora M, Moreno Barrueco M, Martín-Lagos Maldonado A

IMÁGENES DEL MES

- 282** **Volvulación gástrica aguda. Hallazgos en técnicas de imagen.**
Acute gastric volvulation. Findings in imaging techniques.
Garrido Márquez I, Olmedo Sánchez E
- 286** **Neumomediastino y enfisema subcutáneo por perforación colónica**
Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema due to colonic perforation
Gómez Sánchez J, Forneiro Pérez R, Ruíz Macías C, Mirón Pozo B

**Edición**

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.U.
Edificio Centris
Glorieta Fernando Quiñones s/n
Planta Baja Semisótano
Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)
Tif. 954 15 75 56
Email: sulime@sulime.net
Web: www.sulime.net

Depósito Legal: M-26347-1978
Registro de com. de soporte
válido: 07/2
ISSN: 1988-317X

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

DIRECTOR

Á. Pérez Aisa
FEA. Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga

SUBDIRECTOR

Á. Pizarro Moreno
FEA. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

EDITORES ASOCIADOS

M. Estévez Escobar
Hospital Torrecárdenas. Almería

J. J. Puente Gutiérrez
FEA Hospital Alto Guadalquivir, Andújar. Jaén

J.M. Rosales Zabal
FEA Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga

A. Caballero Mateos
Hospital clínico San Cecilio. Granada

COMITÉ DE REDACCIÓN

F. Argüelles Arias
FEA. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

J. A. Carnerero Rodríguez
Hospital de Alta Resolución E. la Janda. Cádiz

F. J. García Fernández
FEA. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

B. J. Gómez Rodríguez
FEA. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

C. Heredia Carrasco
FEA. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Granada

Á. Hernández Martínez
FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

C. Lara Romero
FEA. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz

J. M. Martín Guerrero
FEA Hospital Virgen de Valme. Sevilla

J. G. Martínez Cara
FEA. Hospital Universitario Virgen de las
Nieves. Granada

R.V. Olmedo Martín
Hospital Regional Carlos Haya. Málaga

E. Redondo Cerezo
FEA. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

C. Rodríguez Ramos
FEA. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

Y. Sánchez Torrijos
FEA. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

J. F. Suárez Crespo
FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

>> Junta Directiva de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva

PRESIDENTA
M. Casado Martín

VICEPRESIDENTE
J. Ampuero Herrojo

SECRETARIA
A. Bejarano García

TESORERA
M. García Cortes

DIRECTORA REVISTA RAPD ONLINE
Á. Pérez Aisa

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB
A. Viejo Almanzor

PRESIDENTE COMITÉ CIENTÍFICO
M. Rodríguez Téllez

DIRECTOR GENERAL
M. Ortega Ortega

>> Coordinadores de grupos de trabajo

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
R.V. Olmedo Martín

HEPATOLOGÍA
J. M. Rosales Zabal

CÁNCER COLORRECTAL
Á. Pizarro Moreno

TRASTORNOS FUNCIONALES
I. Grilo Bensusan

ENDOSCOPIA
P. Rosón Rodríguez

1. Objetivos y características de la RAPD
2. Contenidos de la RAPD
3. Envío de manuscritos
4. Normas de redacción de los manuscritos

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

Originales
 Revisiones Temáticas
 Documentos de consenso
 Novedades y Puesta al día en Gastroenterología
 y Hepatología
 Casos Clínicos
 Casos clínicos con video o Videoforum
 Imágenes del mes
 Cartas al Director

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas
 Referencias bibliográficas
 Figuras, Fotografías, Gráficos, Tablas y Videos
 Derechos de autor
 Conflicto de intereses
 Estadísticas
 Otros documentos y normas éticas

Descarga de documentación

Normas para autores de la RAPD Online 2017
 Carta de presentación
 Modelo de transferencia de Derechos de Autor
 Modelo de declaración de conflicto de intereses
 Modelo de permisos para uso de Fotografías

1. Objetivos y características de la RAPD: la Revista Andaluza de Patología Digestiva es la publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD), que desde 2007 se edita sólo en formato electrónico, bajo la denominación de RAPD Online. Su finalidad es la divulgación de todos los aspectos epidemiológicos, clínicos, básicos y sociológicos de las enfermedades digestivas, a través de las aportaciones enviadas a la revista desde Andalucía y desde toda la Comunidad Científica. La lengua oficial para la edición de esta revista es el español, pero algunas colaboraciones podrán ser eventualmente admitidas en el idioma original del autor en inglés, francés, o italiano. La RAPD Online se publica bimensualmente, estando uno de los números dedicado especialmente a la Reunión Anual de la SAPD y siendo decisión del Comité Editorial reservar uno o más números anuales al desarrollo monográfico de un tema relacionado con la especialidad.

Todas las contribuciones remitidas deberán ser originales y no estar siendo revisadas simultáneamente en otra revista para su publicación. La publicación de abstracts, o posters no se considera publicación duplicada. Los manuscritos serán evaluados por revisores expertos, designados por el comité editorial, antes de ser admitidos para su publicación, en un proceso cuya duración será inferior a 30 días.

2. Contenidos de la RAPD: los números regulares de la RAPD Online incluyen secciones definidas como:

- Originales sobre investigación clínica o básica.
- Revisiones temáticas sobre aspectos concretos de la Gastroenterología.
- Documentos de consenso.
- Casos clínicos.
- Casos clínicos con videos o Videoforum.
- Imágenes del mes.
- Novedades y puesta al día en gastroenterología y hepatología
- Cartas al Director.

Otras aportaciones que sean consideradas de interés por el Comité Editorial, relativas a diferentes aspectos de la práctica clínica en el pasado reciente, comentarios biográficos, u otros contenidos de índole cultural, o relacionados con actividades

científicas en cualquier ámbito territorial serán insertadas en la RAPD Online en secciones diseñadas ex profeso.

3. Envío de manuscritos: la vía preferencial para el envío de manuscritos es la página web de la SAPD (<https://www.sapd.es>), ingresando en la página de la RAPD Online y pulsando el botón "Enviar un original" situado en la misma página de acceso a la revista. A través de él se accederá al Centro de Manuscritos, desde el que será posible realizar el envío de los manuscritos y toda la documentación requerida. Para el uso de esta herramienta deberán estar previamente registrados, el acceso requiere usuario y contraseña. Si es miembro de la SAPD, podrá usar su usuario habitual, si no lo es, podrá solicitar un usuario para acceso al Centro de Manuscritos a través del formulario existente en la web. Podrán escribir a sulime@sulime.net o RAPDonline@sapd.es, para la solución de cualquier problema en el envío de los manuscritos.

4. Normas de redacción de los manuscritos: los números monográficos, las revisiones temáticas, las puestas al día y los artículos comentados serán encargados por el Consejo Editorial, pero la remisión de alguna de estas colaboraciones a instancias de un autor será considerada por la Dirección de la RAPD Online y evaluada con mucho interés para su inclusión en la revista.

Todos los manuscritos estarán sometidos a normas específicas, en función del tipo de colaboración, y a normas comunes éticas y legales.

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

Se refieren a la extensión aconsejada y a la estructura de cada tipo de manuscrito. Como unidad básica de extensión para el texto, en cualquiera de las contribuciones, se considera una página de 30-31 renglones, espaciados 1,5 líneas, con letra de tamaño 12, con 75-80 caracteres sin espacios por renglón y un total de 400-450 palabras por página. Los textos deberán enviarse revisados con el corrector ortográfico y en formato editable en todas sus aplicaciones (texto principal, figuras, leyendas o pies de figuras, tablas, gráficos, dibujos).

Originales: los originales pueden tener una extensión de hasta 12 páginas (5.100 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas. No se aconseja que las imágenes insertadas excedan el número de 10, incluyendo tablas y figuras. Las ilustraciones en color y los videos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de videos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. No es aconsejable un número superior a 9 autores, salvo en los trabajos colaborativos. En estos originales, se relacionarán los nueve primeros participantes en la cabecera del trabajo y el resto de los participantes se relacionarán al final de la primera página del manuscrito.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de un original, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español y en inglés
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras y debería estar estructurado en:

- a) Introducción y Objetivos
- b) Material y Métodos
- c) Resultados
- d) Conclusiones

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3º Texto: incluirá los siguientes apartados:

- a) Introducción
- b) Material y Métodos
- c) Resultados
- d) Discusión.
- e) Conclusiones; cada uno de ellos adecuadamente encabezado

4º Bibliografía: según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

Revisiones Temáticas: los textos sobre Revisiones Temáticas pueden tener una extensión de hasta 15 páginas (6.375 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y los capítulos correspondientes a series de Puestas al día hasta 20 páginas (8.500 palabras). En ambos casos el número de imágenes insertadas no deben exceder las 15, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores. Excepcionalmente se admitirá la inclusión de vídeos. No es aconsejable un número superior a 4 autores por capítulo.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Revisiones y Temáticas y Puestas al día, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español y en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.
- 2º Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.
- 3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 4º Agradecimientos.
- 5º Pies de figuras.
- 6º Tablas y Figuras de texto.

Documentos de consenso: los textos sobre Documentos de consenso no tienen limitación de extensión en cuanto a texto o imágenes y tablas. Excepcionalmente se admitirá la inclusión de vídeos. No es aconsejable un número superior a 10 autores por capítulo.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Revisiones y Temáticas y Puestas al día, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español y en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.
- 2º Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.
- 3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 4º Agradecimientos.
- 5º Pies de figuras.
- 6º Tablas y Figuras de texto.

Casos Clínicos: los manuscritos incluidos en esta sección incluirán 1-5 casos clínicos, que por lo infrecuente, lo inusual de su comportamiento clínico, o por aportar alguna novedad diagnóstica, o terapéutica, merezcan ser comunicados.

La extensión de los textos en la sección de Casos Clínicos no debe ser superior a 5 páginas (2.125 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 5 autores, excepto en casos concretos y razonados.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Casos Clínicos, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.
- 3º Descripción del caso clínico.

4º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.

5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

6º Agradecimientos.

7º Pies de figuras.

8º Tablas y Figuras de texto.

Casos Clínicos con Videos o Videoforum: los manuscritos incluidos en esta sección incluirán 1-5 casos clínicos, que por lo infrecuente, lo inusual de su comportamiento clínico, o por aportar alguna novedad diagnóstica, o terapéutica, merezcan ser comunicados.

La extensión de los textos en la sección de Videoforum no debe ser superior a 5 páginas (2.125 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los videos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de videos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 5 autores, excepto en casos concretos y razonados.

Los videos deberán aportarse en formato AVI, MPEG, MP4 O MOV, y a una resolución recomendada de alta calidad (720p o 1080p). No deben contener datos personales de los pacientes. Se recomienda que sean editados para reducir al máximo su edición, que no deber ser superior a 10 minutos. Si el video incorpora sonido, éste debe ser procesado en formato MP3. Si los videos a incluir están en otros formatos, puede contactar con la editorial para verificar su validez. No deben exceder de 2GB.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Casos Clínicos - Videoforum, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

1º Título completo del trabajo en español y en inglés.

2º Apellidos y Nombre de todos los autores.

3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).

4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

2º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.

3º Descripción del caso clínico.

4º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.

5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

6º Agradecimientos.

7º Pies de figuras.

8º Tablas y Figuras de texto.

9º Videos.

Enlace videos tutoriales: <https://www.sapd.es/videoteca/varios/tutoriales/>

Imágenes del mes: los manuscritos incluidos en esta sección pueden adoptar dos formatos, según la preferencia de los autores.

- **Formato A.** Imágenes con valor formativo: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, que contribuyan a la formación de postgrado y que por tanto merezcan mostrarse por su peculiaridad, o por representar un ejemplo característico.

- **Formato B.** Imágenes claves para un diagnóstico: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, junto a una historia clínica resumida, que planteen la posible resolución diagnóstica final. Esta se presentará en un apartado diferente en el mismo número de la revista.

La extensión de los textos en la sección de Imágenes del Mes no debe ser superior a 1 página (425 palabras), en el planteamiento clínico de la imagen presentada y 2 páginas (850 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas, en el comentario de la imagen (Formato A) o en la resolución diagnóstica del caso (Formato B). No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los videos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de videos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 3 autores, excepto en casos concretos y razonados.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de una Imagen del Mes, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

1º Título completo del trabajo en español y en inglés.

2º Apellidos y Nombre de todos los autores.

3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).

4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

5º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español y en inglés y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

2º Descripción de la imagen.

3º Comentarios a la imagen.

4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

5º Pies de figuras.

Novedades y puesta al día en gastroenterología y hepatología: esta sección estará dedicada al comentario de las novedades científico-médicas que se hayan producido en un periodo reciente en la especialidad de Gastroenterología y Hepatología.

En esta sección se analizará sistemáticamente y de forma periódica todas las facetas de la especialidad.

Los textos sobre "Novedades en Gastroenterología" pueden tener una extensión de hasta 5 páginas (2.125 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas añadidas. En ambos casos el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite

considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. No es aconsejable un número superior a 3 autores por capítulo.

A través del Centro de Manuscritos, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

- 1º Nombre del área bibliográfica revisada y periodo analizado.
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Descripción del material bibliográfico analizado.
- 3º Comentarios críticos sobre los resultados contenidos en los trabajos seleccionados.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo). Si se han elegido dos o más originales para el análisis, es aconsejable dividir la sección, en apartados a criterio de los autores.
- 5º Pies de figuras.
- 6º Tablas y Figuras de texto.

Cartas al Director: esta sección estará dedicada a los comentarios que se deseen hacer sobre cualquier manuscrito publicado en la RAPD Online. En esta sección se pueden incluir también comentarios de orden más general, estableciendo hipótesis y sugerencias propias de los autores, dentro del ámbito científico de la Gastroenterología. La extensión de los textos en esta sección de Cartas al Director no debe ser superior a 2 páginas (850 palabras), incluyendo las referencias bibliográficas. Se podrán incluir 2 figuras o tablas y el número de autores no debe superar los cuatro.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de una Carta al Director, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español y en inglés.
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Texto del manuscrito.
- 2º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

Se refiere al conjunto de normas obligatorias, tanto para la uniformidad en la presentación de manuscritos, como para el cumplimiento de las normas legales vigentes. En general el estilo de los manuscritos debe seguir las pautas establecidas en el acuerdo de Vancouver recogido en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.ICMJE.org>).

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

- **Unidades.** Los parámetros bioquímicos y hematológicos se expresarán en Unidades Internacionales (SI), excepto la hemoglobina que se expresará en g/dL. Las medidas de longitud, altura y peso se expresarán en unidades del Sistema Métrico decimal y las temperaturas en grados centígrados. La presión arterial se medirá en milímetros de mercurio.

Existe un programa de ayuda para la conversión de unidades no internacionales (no-SI), en unidades internacionales (SI) (<http://www.techexpo.com/techdata/techcntr.html>).

- **Nombres genéricos.** Deben utilizarse los nombres genéricos de los medicamentos, los instrumentos y herramientas clínicas y los programas informáticos. Cuando una marca comercial sea sujeto de investigación, se incluirá el nombre comercial y el nombre del fabricante, la ciudad y el país, entre paréntesis, la primera vez que se mencione el nombre genérico en la sección de Métodos.

- **Abreviaturas.** Las abreviaturas deben evitarse, pero si tiene que ser empleadas, para no repetir nombres técnicos largos, debe aparecer la palabra completa la primera vez en el texto, seguida de la abreviatura entre paréntesis, que ya será empleada en el manuscrito.

Referencias bibliográficas: las referencias bibliográficas se presentarán según el orden de aparición en el manuscrito, asignándosele un número correlativo, que aparecerá en el sitio adecuado en el texto, entre paréntesis. Esa numeración se mantendrá y servirá para ordenar la relación de todas las referencias al final del manuscrito, como texto normal y nunca como nota a pie de página. Las comunicaciones personales y los datos no publicados, no se incluirán en el listado final de las referencias bibliográficas, aunque se mencionarán en el sitio adecuado del texto, entre paréntesis, como corresponda, esto es, comunicación personal, o datos no publicados. Cuando la cita bibliográfica incluya más de 6 autores, se citarán los 6 primeros, seguido este último autor de la abreviatura *et al*.

El estilo de las referencias bibliográficas dependerá del tipo y formato de la fuente citada:

- **Artículo de una revista médica:** los nombres de las revistas se abreviarán de acuerdo con el estilo del Index Medicus/Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals?itool=sidebar>).

- Artículo ya publicado en revistas editadas en papel y en Internet:

Se reseñarán los autores (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo.

Kandulsky A, Selgras M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: A Clinical Overview. Dig Liver Dis 2008; 40:619-626.

Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31:929-938.

- **Artículo admitido, publicado sólo en Internet, pero aún no incluido en un número regular de la revista:** se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año y el mes desde el que está disponible el artículo en Internet y el DOI. El trabajo original al que se hace referencia, suele detallar cómo citar dicho manuscrito.

Stamatakis M, Sargedí C, Stefanaki C, Safi oleas C, Matthaiopoulou I, Safi oleas M. Anthelmintic treatment: An adjuvant therapeutic strategy against Echinococcus granulosus. Parasitol Int (2009), doi:10.1016/j.parint.2009.01.002

Inadomi JM, Somsouk M, Madanick RD, Thomas JP, Shaheen NJ. A cost-utility analysis of ablative therapy for Barrett's esophagus. Gastroenterology (2009), doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.062.

- **Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero ordenada de modo convencional:** se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista (puede añadirse entre paréntesis on line), el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista y tras dos puntos los números completos de la primera y última pagina del trabajo. Si el trabajo original al que se hace referencia, proporciona el DOI y la dirección de Internet (URL), se pueden añadir al final de la referencia.

Gurbulak B, Kabul E, Dural C, Citlak G, Yanar H, Gulluoglu M, et al. Heterotopic pancreas as a leading point for small-bowel intussusception in a pregnant woman. *JOP (Online)* 2007; 8:584-587.

Fishman DS, Tarnasky PR, Patel SN, Rajiman I. Management of pancreaticobiliary disease using a new intra-ductal endoscope: The Texas experience. *World J Gastroenterol* 2009; 15:1353-1358. Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/1353.asp>. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.1353>

- **Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero no está ordenada de modo convencional:** se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año de publicación y el DOI.

Rossi CP, Hanauer SB, Tomasevic R, Hunter JO, Shafran I, Graffner H. Interferon beta-1a for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease: results of a phase II dose-finding study. *BMC Gastroenterology* 2009, 9:22doi:10.1186/1471-230X-9-22.

- **Artículo publicado en resumen (abstract) o en un suplemento de una revista:** se reseñarán los autores (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), el nombre entero del manuscrito, la palabra abstract entre corchetes, la abreviatura de la revista, el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista, seguida de la abreviatura Suppl, o Supl, entre paréntesis y tras dos puntos los números completos de la primera y última pagina del trabajo.

Klin M, Kaplowitz N. Differential susceptibility of hepatocytosteo TNF-induced apoptosis vs necrosis [Abstract]. *Hepatology* 1998; 28(Suppl):310A.

- **Libros:** se reseñarán los autores del libro (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), el título del libro, la ciudad donde se ha editado, el nombre de la editorial y el año de publicación.

Takada T. *Medical Guideline of Acute Cholangitis and Cholecystitis*. Tokyo: Igaku Tosho Shuppan Co; 2005.

- **Capítulo de un libro:** se reseñarán los autores del capítulo (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), seguidos de In: los nombres de los editores del libro y tras un punto, el nombre del libro. La ciudad donde se ha editado, el nombre de la editorial, el año de publicación y tras dos puntos los números completos de la primera y última pagina del trabajo.

Siewert JR. Introduction. In: *Giuli R, Siewert JR, Couturier D, Scarpignato C, eds. OESO Barrett's Esophagus. 250 Questions. Paris: Hors Collection, 2003; 1-3.*

- **Información procedente de un documento elaborado en una reunión:** este tipo de referencia debe ser evitado, siempre que sea posible. Pero en caso de tener que ser citado, se reseñará el título del tema tratado, el nombre de la reunión y la ciudad donde se celebró. La entidad que organizaba la reunión, y el año. La dirección electrónica mediante la cual se puede acceder al documento.

U.S. positions on selected issues at the third negotiating session of the Framework Convention on Tobacco Control. Washington, D.C.: Committee on Government Reform, 2002. (Accessed March 4, 2002, at: http://www.house.gov/reform/min/inves_tobacco/index_accord.htm.)

Figuras, tablas y vídeos: la iconografía, tanto si se trata de fotografías, radiografías, esquemas o gráficos, se referirán bajo

el nombre genérico de "Figura". Las referencias a las figuras, tablas y vídeos, deberán ir resaltadas en negrita. Se enumerarán con números arábigos, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Los paneles de dos o más fotografías agrupadas se considerarán una única figura, pudiendo estar referenciadas como "Figuras 1A, 1B, 1C".

- **Fotografías:** las fotografías se enviarán en formato digital TIFF (.TIF), JPEG (.JPG) o BMP, en blanco y negro o color, bien contrastadas, con una resolución adecuada (preferentemente 150-300 puntos por pulgada). En el caso de archivos JPEG deberá usarse la compresión mínima para mantener la máxima calidad, es decir en un tamaño no reducido.

Las imágenes de radiografías, ecografías, TAC y RM, si no pueden obtenerse directamente en formato electrónico, deberán escanearse en escala de grises y guardarse en formato JPG.

Las imágenes de endoscopia y otras técnicas que generen imágenes en color, si no pueden obtenerse directamente en formato electrónico, deberán escanearse a color.

Los detalles especiales se señalarán con flechas, utilizando para éstos y para cualquier otro tipo de símbolos el trazado de máximo contraste respecto a la figura.

Los ficheros de las Figuras estarán identificadas de acuerdo con su orden de aparición en el texto, con el nombre del fichero, su número y apellidos del primer firmante (Ej.: fig1_Gómez.jpg) o título del artículo. Cada imagen debe llevar un pie de figura asociado que sirva como descripción. Los pies de figura, se deben entregar en un documento de texto aparte haciendo clara referencia a las figuras a las que se refieren. Las imágenes podrán estar insertadas en los archivos de Word/PowerPoint para facilitar su identificación o asociación a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse, además, como imágenes separadas en los formatos mencionados.

Las fotografías de los pacientes deben evitar que estos sean identificables. En el caso de no poderse conseguir, la publicación de la fotografía debe ir acompañada de un permiso escrito (Modelo Formulario permisos Fotografías).

- **Esquemas, dibujos, gráficos y tablas:** los esquemas, dibujos, gráficos y tablas se enviarán en formato digital, como imágenes a alta resolución o de forma preferente, en formato Word/PowerPoint con texto editable. No se admitirán esquemas, dibujos, gráficos o figuras escaneadas de otras publicaciones. Para esquemas, dibujos, gráficos, tablas o cualquier otra figura, deberá utilizarse el color negro para líneas y texto, e incluir un fondo claro, preferiblemente blanco. Si es necesario usar varios colores, se usarán colores fácilmente diferenciables y con alto contraste respecto al fondo. Los gráficos, símbolos y letras, serán de tamaño suficiente para poderse identificar claramente al ser reducidas. Las tablas deberán realizarse con la herramienta -Tabla- (no con el uso de tabuladores y líneas de dibujo o cuadros de texto).

- **Videos:** los videos deberán aportarse en formato AVI o MPEG, procesados con los codec CINEPAC RADIUS o MPEG y a una resolución de 720x576 ó 320x288. Se recomienda que sean editados para reducir al máximo su duración, que no debe ser superior a 2 minutos. Si el video incorpora sonido, éste debe ser procesado en formato MP3. Si los videos a incluir están en otros formatos, puede contactar con la editorial para verificar su validez. Para la inclusión de videos en los artículos, deberá obtener autorización previa del comité editorial.

Derechos de autor: los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y su reproducción total o parcial será convenientemente autorizada. En la Carta de Presentación se debe manifestar la disposición a transferir los derechos de autor a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Todos los autores deberán autorizar a través del Centro de Manuscritos la cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado por la RAPD Online. Como alternativa existe un modelo disponible para su descarga (**Modelo transferencia Derechos de Autor**). Esta carta puede enviarse firmando una versión impresa del documento, escaneada y enviada a través de correo electrónico a la RAPD Online. Posteriormente puede enviarse el original firmado por correo terrestre a **Sulime Diseño de Soluciones, Glorieta Fernando Quiñones, s/n. Edificio Centris. Planta Baja Semisótano, mod. 7A. 41940 Tomares. Sevilla.**

Conflicto de intereses: existe conflicto de intereses cuando un autor (o la Institución del autor), revisor, o editor tiene, o la ha tenido en los 3 últimos años, relaciones económicas o personales con otras personas, instituciones, u organizaciones, que puedan influenciar indebidamente su actividad.

Los autores deben declarar la existencia o no de conflictos de intereses en el Centro de Manuscritos durante el proceso de remisión artículos, pero no están obligados a remitir un Formulario de Declaración de Conflictos, cuando se envía el manuscrito. Este se requerirá posteriormente, siempre que sea necesario, cuando el manuscrito sea admitido.

Las Becas y Ayudas con que hayan contado los autores para realizar la investigación se deben especificar, al final del manuscrito en el epígrafe de Agradecimientos.

Estadísticas: no es el objetivo de la RAPD Online, una exhaustiva descripción de los métodos estadísticos empleados en la realización de un estudio de investigación, pero sí precisar algunos requisitos que deben aparecer en los manuscritos como normas de buena práctica. Si los autores lo desean pueden consultar un documento básico sobre esta materia en: Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations (http://www.sapd.es/public/guidelines_statistical_articles_medical_journals.pdf). Ann Intern Med 1988; 108:266-73.

- Los métodos estadísticos empleados, así como los programas informáticos y el nombre del software usados deben ser claramente expresados en la Sección de Material y Métodos.

- Para expresar la media, la desviación standard y el error standard, se debe utilizar los siguientes formatos: "media (SD)" y "media \pm SE". Para expresar la mediana, los valores del rango intercuartil (IQR) deben ser usados.

- La P se debe utilizar en mayúsculas, reflejando el valor exacto y no expresiones como menos de 0,05, o menos de 0,0001.

- Siempre que sea posible los hallazgos (medias, proporciones, odds ratio y otros) se deben cuantificar y presentar con indicadores apropiados de error, como los intervalos de confianza.

- Los estudios que arrojen niveles de significación estadística, deben incluir el cálculo del tamaño muestral. Los autores deben reseñar las pérdidas durante la investigación, tales como los abandonos en los ensayos clínicos.

Otros documentos y normas éticas:

- **Investigación en seres humanos:** las publicaciones sobre investigación en humanos, deben manifestar en un sitio destacado del original que: a) se ha obtenido un consentimiento informado escrito de cada paciente, b) El protocolo de estudio esta conforme con las normas éticas de la declaración de Helsinki de 1975 (<https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>) y ha sido aprobado por el comité ético de la institución donde se ha realizado el estudio.

- **Investigación en animales:** los estudios con animales de experimentación, deben manifestar en un sitio destacado del original que estos reciben los cuidados acordes a los criterios señalados en la "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" redactada por la National Academy of Sciences y publicada por el National Institutes of Health (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats>).

- **Ensayos clínicos controlados:** la elaboración de ensayos clínicos controlados deberá seguir la normativa CONSORT, disponible en: <http://www.consort-statement.org> y estar registrado antes de comenzar la inclusión de pacientes.

- **Los datos obtenidos mediante microarray:** deben ser enviados a un depósito como Gene Expression Omnibus o ArrayExpress antes de la remisión del manuscrito.

- **Protección de datos:** los datos de carácter personal que se solicitan a los autores van a ser utilizados por la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD), exclusivamente con la finalidad de gestionar la publicación del artículo enviado por los autores y aceptado en la RAPD Online. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo los autores autorizan expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección postal institucional y correo electrónico sean publicados en la RAPD Online, eventualmente en los resúmenes anuales publicados por la SAPD en soporte CD, así como en la página web de la SAPD y en Medline, u otras agencias de búsqueda bibliográfica, a la que la RAPD Online pueda acceder.

ANÁLISIS DEL MANEJO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO DE LOS PACIENTES CON ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA EN EL HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO

Analysis of the clinical and therapeutic management of patients with eosinophilic esophagitis at the Virgen Del Rocio Hospital

Álvarez de Toledo A¹, Garzón Benavides M², Sousa Martín C³, Pizarro Moreno A²

¹HOSPITAL COMARCAL DE JEREZ DE LA FRONTERA. CÁDIZ.

²HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

³DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA . FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

Resumen

La esofagitis eosinofílica (EoE) es un trastorno crónico de la mucosa esofágica que acarrea un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. Dada la diversidad en la evolución clínica y la falta de homogeneidad en la aplicación de estrategias diagnósticas y terapéuticas, este estudio pretende valorar el estado actual del manejo clínico y terapéutico de esta patología en las consultas del Hospital Virgen del Rocío.

Se realizó un estudio descriptivo, con análisis retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados en la unidad de Digestivo del Hospital Virgen

del Rocío desde enero de 2010 hasta septiembre de 2021. Se recogieron y registraron las variables analíticas de interés y posteriormente se realizó un análisis descriptivo de las mismas, considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

El 98,19% de los pacientes fueron diagnosticados por síntomas y el 99% de las endoscopias diagnósticas fueron sugestivas de EoE. Sólo el 26,2% de las biopsias estudiadas informaron del número de eosinófilos/campo. Los IBP fueron el tratamiento de primera línea más usado pero los corticoides tópicos obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con respecto al resto de terapias. Hasta el 32% de los pacientes no tenían endoscopia de seguimiento.

Dada la heterogeneidad de los resultados en cuanto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento, se confirma la necesidad de un protocolo establecido para el manejo de los



Angeles Pizarro Moreno
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.
apizarromo@gmail.com

pacientes con esofagitis eosinofílica del Hospital Virgen del Rocío que garantice la asistencia homogénea y ajustada a las Guías de Práctica Clínica.

Palabras clave: esofagitis eosinofílica, corticoide, inhibidores de la bomba de protones, dieta.

Abstract

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic disorder of the esophageal mucosa that has a significant impact on patients quality of life. Given the diversity in the clinical evolution and the lack of homogeneity in the application of diagnostic and therapeutic strategies, this study aims to assess the current state of clinical and therapeutic management of this pathology in the clinics of the Hospital Virgen del Rocío.

A descriptive study was conducted, with retrospective analysis including patients diagnosed in the Digestive Unit of the Hospital Virgen del Rocío from January 2010 to September 2021. The analytical variables of interest were collected and recorded and subsequently a descriptive analysis of these variables was performed, with a p-value of < 0.05 being considered statistically significant.

98.19% of the patients were diagnosed by symptoms and 99% of the diagnostic endoscopies were suggestive of EoE. Only 26.2% of the biopsies studied reported the number of eosinophils/field. PPIs were the most commonly used first-line treatment but topical corticosteroids were statistically significantly different from the other therapies. Up to 32% of patients had no follow-up endoscopy.

Given the heterogeneity of the results in terms of diagnosis, treatment and follow-up, we confirm the need for an established protocol for the management of patients with eosinophilic esophagitis at the Hospital Virgen del Rocío that guarantees homogeneous care in accordance with the Clinical Practice Guidelines.

Keywords: eosinophilic esophagitis, corticoid, proton pump inhibitor, diet.

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una patología inflamatoria del esófago de reciente aparición caracterizado clínicamente por síntomas de disfunción esofágica, e histológicamente por infiltración eosinofílica del epitelio esofágico con un pico de al menos 15 eosinófilos por campo de gran aumento¹. La enfermedad pertenece al espectro de trastornos gastrointestinales eosinofílicos por el cual la inflamación eosinofílica del tracto gastrointestinal ocurre en ausencia de causas secundarias¹. Los primeros informes en la literatura son de finales de 1970 pero se caracterizó por primera vez como una entidad clínica distinta por Attwood y Straumann a principios de la década de 1990¹. Desde entonces su frecuencia ha aumentado progresivamente debido al aumento en el número de pacientes diagnosticados de forma generalizada a nivel mundial^{2,9}. La prevalencia estimada hoy en día es de 22,7/100,000 pacientes/año². La EoE es una enfermedad diagnosticada a cualquier edad siendo la población de entre 30 y 40 años y la de sexo masculino la que lo hace con más frecuencia^{3,8}. La EoE constituye la causa más frecuente de esofagitis crónica después de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), siendo la principal causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes. Su creciente frecuencia, la limitante sintomatología que produce y su posible evolución al desarrollo de complicaciones fibroestenóticas, convierten a esta patología en un reto tanto a nivel clínico como a nivel de investigación, y en una obligación en su manejo y tratamiento ajustado a guías para intentar prevenir complicaciones.

Con estos antecedentes, el objetivo con esta revisión ha sido conocer el patrón clínico y endoscópico de nuestros pacientes, así como el manejo de estos en las consultas del Hospital Universitario Virgen del Rocío, (HUVR, Sevilla) como medio para implementar las mejoras necesarias para garantizar el correcto diagnóstico, tratamiento y prevención de complicaciones asociadas a esta patología.

Pacientes y Método

Se diseñó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal. Se seleccionaron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años diagnosticados

de esofagitis eosinofílica en base a criterios clínicos e histológicos de EoE¹, entre enero de 2010 y septiembre del 2021 en el HUVR, y que tuvieran al menos datos de evolución clínica recogidos en historia clínica digital. Para ello se utilizó el archivo de Anatomía Patológica del HUVR. Se estudiaron variables demográficas, clínicas, endoscópicas, terapéuticas y de respuesta a tratamiento y revisión.

Se revisaron las historias clínicas de 287 pacientes con diagnóstico histológico de la enfermedad, de los que 184 fueron excluidos por ser menores de 18 años o por falta de datos en la historia clínica digital.

Se seleccionaron 103 pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio. La edad media de los pacientes incluidos fue de 42,33 ± 10,97 años (rango = 19-83). El 78,6% (81/103) de los pacientes fueron hombres y el 21,4% (22/103) fueron mujeres. El seguimiento medio de los pacientes fue de 2,93 años (rango=260 días-10,5 años).

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 21. Las variables cuantitativas se expresaron utilizando la media (desviación estándar) y las variables categóricas se expresaron con frecuencias en porcentajes. Las comparaciones entre variables cuantitativas se realizaron con t-Student para muestras no apareadas, mientras que las comparaciones entre proporciones se realizaron con Chi-cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

1. Sintomatología, hallazgos endoscópicos e histológicos

El 98,19% (101/103) de nuestros pacientes se diagnosticaron por síntomas, el resto estaban asintomáticos al diagnóstico. Las manifestaciones clínicas estudiadas fueron disfagia, pirosis, dolor torácico, impactación alimentaria y odinofagia. La impactación alimentaria fue la manifestación más prevalente en la población de estudio seguida de la disfagia en un 69,90 % (72/103) y un 68% (70/103), respectivamente. La combinación de disfagia e impactación alimentaria apareció en el 44,66% (46/103) de los pacientes (Tabla 1).

Manifestaciones clínicas	N (%)
Disfagia	70 (68%)
Pirosis	19 (18,40%)
Dolor torácico	7 (6,80%)
Impactación alimentaria	72 (69,90%)
Odinofagia	7 (6,80%)
Disfagia e impactación alimentaria	46 (44,60%)
Disfagia y pirosisa	13 (12,60%)

Manifestaciones clínicas de los pacientes del estudio.

Tabla 1

El diagnóstico se realizó mediante endoscopia oral con biopsias en todos los pacientes. En el 99% (102/103) de las endoscopias de los pacientes se describían hallazgos sugestivos de esofagitis eosinofílica.

El hallazgo endoscópico más frecuente en nuestros pacientes fue la presencia de anillos esofágicos en el 68,90% (71/103), seguido de los surcos longitudinales, estenosis y exudados (Tabla 2). El 34,95% (36/103) de los pacientes de nuestra serie presentaron conjuntamente surcos y anillos.

Manifestaciones endoscópicas	N (%)
Surcos	53 (51%)
Anillos	71 (68,9%)
Exudados	10 (9,7%)
Estenosis	20 (19,4%)
Surcos y anillos	36 (34,95%)

Hallazgos endoscópicos de los pacientes del estudio.

Tabla 2

Otras combinaciones como anillos y estenosis aparecieron en el 13,59% (14/103) de los sujetos.

Otros hallazgos descritos en la endoscopia diagnóstica fue la presencia de hernia de hiato y/o esofagitis erosiva. Un 37,90% (39/103) de los pacientes tenían hernia de hiato y el 14,60% (15/103) de los mismos presentaban esofagitis erosiva. Es decir, casi un 40% de nuestra serie tenía una condición que favorece la presencia de reflujo gastroesofágico (RGE) y casi el 15% tenían demostración endoscópica de reflujo.

El 26,20% (27/103) de las biopsias estudiadas, aportaban información acerca del número de eosinófilos por campo. En aquellos pacientes en los que estaba disponible el número medio de eosinófilos por campo fue de $45,3 \pm 31,028$ (rango = 16-150). No hubo asociación significativa entre el número medio de eosinófilos por campo y el tipo de hallazgo endoscópico, aunque en aquellos pacientes con estenosis esofágica se apreció una tendencia a tener más eosinófilos por campo que en el resto de los pacientes con otro tipo de hallazgo endoscópico (no surcos: 43 eosinófilos/campo vs. sí surcos: 47,5 eosinófilos/campo, $p = 0,71$; no anillos: 38,5 eosinófilos/campo vs. sí anillos: 49,9 eosinófilos/campo, $p = 0,35$; no exudados: 44,9 eosinófilos/campo vs. sí exudados: 46,8 eosinófilos/campo, $p = 0,9$; no estenosis: 44,1 eosinófilos/campo vs. sí estenosis: 64,2 eosinófilos/campo, $p = 0,134$).

La mayoría de los pacientes, el 79,60% (82/103), fueron vistos conjuntamente por el gastroenterólogo y el alergólogo. El resto, el 20,40% (21/103), visitaron únicamente las consultas del gastroenterólogo. No hubo participación de otras especialidades en el diagnóstico y seguimientos de nuestros pacientes. Más de la mitad de los pacientes, el 55,30% (57/103) presentaban rinoconjuntivitis o asma. En nuestro estudio, el 79,61% (82/103) tenían pricktest hecho, siendo positivo el 84,15% (69/82) y negativo el 15,85% (13/103). Los pricktest positivos, lo fueron a neumoalérgenos en el 30,44% (21/69), a algún alimento el 14,49% (10/69) y tanto a neumoalérgeno como a algún alimento el 55,07% (38/69). Globalmente, presentaban alergia a algún alimento el 69,56% (48/69) de los pacientes con pricktest positivos, siendo más frecuente la sensibilización frente a alimentos que frente a neumoalérgenos en nuestros pacientes.

El 25,20% (26/103) de los pacientes con EoE ya tenían diagnóstico de RGE. Solamente un 8,7% (9/103) tenían

pHmetría hecha y 6,8% (7/103) tenían manometría. El resto se diagnosticaron en base a criterios clínicos, endoscópicos y respuesta a tratamiento empírico con IBP.

2. Tratamiento prescrito y respuesta a tratamiento

El 99% (102/103) de los pacientes con esofagitis eosinofílica de nuestra población de estudio recibió algún tratamiento (Tabla 3). Los inhibidores de la bomba de

Primer tratamiento de los pacientes de estudio	N (%)
IBP (inhibidor de la bomba de protones)	53 (51%)
Dieta	71 (68,9%)
Corticoide Tópico	10 (9,7%)
Corticoide Sistémico	20 (19,4%)
IBP + Dieta	36 (34,95%)
IBP + Corticoide Tópico	22 (21,40%)
Dieta + Corticoide Tópico	4 (3,90%)
IBP + Dieta + Corticoide Tópico	1 (1%)
Dilatación Endoscópica	1 (1%)
No primer tratamiento	1(1%)
Total	103 (100%)

Tabla 3

Primer tratamiento de los pacientes del estudio.

protones (IBP) en monoterapia fueron el tratamiento de primera línea más usado utilizado en el 37,9% (39/103) de los pacientes. Le siguieron en frecuencia los corticoides tópicos y la combinación de IBP y corticoide tópico, utilizados en el 22% de los pacientes.

Los dos tratamientos más utilizados fueron los IBP y los corticoides tópicos. El 41,74% (43/103) tomaron IBP en monoterapia o asociado a otro tratamiento que no fue corticoide tópico. El 25,24% (26/103) tomaron corticoide tópico en monoterapia o en combinación a otra terapia no IBP. La combinación IBP más Corticoide tópico sola o unida a

dieta se utilizó en el 22,33% (23/103) de los pacientes, y solo el 9,70% (10/103) de los pacientes usaron otra terapia sin IBP ni corticoide tópico (7 usaron dieta, 2 corticoides sistémicos y 1 dilatación) (Figura 1).

Respondieron clínicamente a este primer tratamiento el 58,82% (60/102) de los pacientes. La respuesta clínica varió según el tratamiento usado (Tabla 4).

Del 37,90% (39/103) de los pacientes con IBP en monoterapia, solo un 38,5% (15/39) respondieron clínicamente a ellos.

El uso de corticoide tópico en monoterapia alcanzó tasas de respuesta clínica del 46,46%. En cambio, cuando el corticoide se combina con otra terapia, alcanza proporciones de respuesta clínica del 100% o cercanas a las mismas. La diferencia en la respuesta clínica a tratamiento con corticoides tópicos en monoterapia frente a corticoides tópicos en

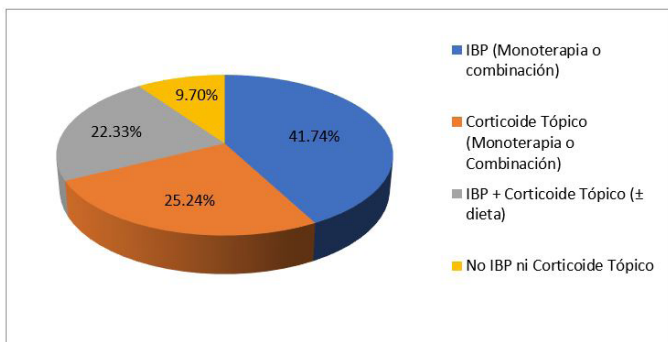


Figura 1
Primer tratamiento de los pacientes del estudio.

	Respuesta clínica		Total
	Sí	No	
IBP	15 (38,5%)	24 (61,5%)	39 (38,23%)
Dieta	5 (71,43%)	2 (28,57%)	7 (6,87%)
Corticoide Tópico	10 (46,46%)	12 (54,54%)	22 (21,57%)
Corticoide Sistémico	2 (100%)	0 (0%)	2 (1,96%)
IBP + Dieta	2 (50%)	2 (50%)	4 (3,92%)
IBP + Corticoide Tópico	20 (91%)	2 (9%)	22 (21,57%)
Dieta + Corticoide Tópico	4 (100%)	0 (0%)	4 (3,92%)
IBP + Dieta + Corticoide Tópico	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,98%)
Dilatación Endoscópica	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,98%)
Total	60 (58,8%)	42 (41,2%)	102 (100%)

Tabla 4

Relación entre primer tratamiento y respuesta clínica.

	Respuesta clínica		Total
	Sí	No	
Corticoides en monoterapia	10 (45,45%)	12 (54,54%)	22 (44,9%)
Corticoides en combinación	25 (92,6%)	2 (7,4%)	27 (55,1%)
Total	35 (71,43%)	14 (28,57%)	49 (100%)

Tabla 5

Comparación de la eficacia clínica en regímenes con corticoides en monoterapia o en combinación.

	Respuesta clínica		Total
	Sí	No	
IBP	15 (38,46%)	24 (61,54%)	39 (38,23%)
Dieta	5 (71,43%)	2 (28,57%)	7 (6,87%)
Contiene Corticoides	37 (72,55%)	14 (27,45%)	51 (50%)
IBP + Dieta	2 (50%)	2 (50%)	4 (3,92%)
Dilatación	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,98%)
Total	60 (58,8%)	42 (41,20%)	102 (100%)

Tabla 6

Comparación de la eficacia clínica en regímenes de tratamiento con corticoides frente a otras opciones.

combinación; alcanzó significación estadística demostrando una mayor eficacia de los corticoides en combinación con una $p = 0.0002$ (Tabla 5).

De igual manera aquellos tratamientos que contenían corticoides solos o en combinación obtuvieron respuesta clínica con una frecuencia significativamente superior a el resto de las posibilidades de tratamiento, con una $p = 0.01$ (Tabla 6).

La combinación de IBP más corticoide tópico obtuvo tasas de respuesta clínica significativamente superiores a el

resto de opciones de tratamiento (dieta, corticoide sistémico, IBP en monoterapia o combinación y dilatación) siendo la $p < 0,0001$ (Tabla 7).

Los corticoides sistémicos quedan reservados para los pacientes que requieren una respuesta terapéutica rápida y por lo tanto, en casos muy seleccionados¹. En nuestro estudio se usó en 2 pacientes como primer tratamiento y en otros 2 como rescate, en pacientes en los que se había usado terapia con IBP más corticoide tópico. En todos los casos se observó respuesta clínica.

	Respuesta clínica		
	Sí	No	Total
IBP	17 (39,53%)	26 (60,47%)	43 (42,15%)
Corticoide Tópico	14 (53,85%)	12 (46,15%)	26 (25,50%)
IBP + Corticoide Tópico	21 (91,3%)	2 (8,70%)	23 (22,55%)
Otros tratamientos	8 (80%)	2 (20%)	10 (9,80%)
Total	60 (58,8%)	42 (41,20%)	102 (100%)

Tabla 7

Relación entre el uso de IBP o Corticoide tópico en monoterapia y en combinaciones con respuesta clínica.

	Respuesta clínica		
	Sí	No	Total
IBP	7 (28%)	18 (72%)	25 (32,90%)
Dieta	5 (100%)	0 (0%)	5 (6,58%)
Contiene corticoides	29 (69,05%)	13 (30,95%)	42 (55,26%)
IBP + Dieta	2 (50%)	2 (50%)	4 (5,26%)
Total	43 (56,58%)	33 (43,42%)	76 (100%)

Tabla 8

Respuesta clínica al tratamiento en pacientes sin reflujo gastroesofágico.

Posteriormente evaluamos si la respuesta al tratamiento era dependiente de si el paciente tenía RGE diagnosticado previamente al diagnóstico de la EoE, se analizó la respuesta a corticoides frente a IBP, dieta y otras combinaciones en pacientes con RGE y en pacientes sin reflujo. En los pacientes sin RGE la respuesta clínica a IBP era significativamente menor, y la respuesta a corticoides tópicos significativamente superior con una $p = 0.002$ (Tabla 8).

En los 26/103 pacientes con RGE, el tratamiento inicial escogido por los facultativos incluía IBP en monoterapia o en

combinación con otros fármacos o dieta en el 80.70% (21/26) (Tabla 9). En nuestra serie apreciamos una tendencia de mayor respuesta a las pautas de tratamiento que contenían IBP, aunque no se encontraron diferencias significativas con el tratamiento con corticoides y la dieta ($p = 0,18$).

También exploramos si había diferencias en la respuesta clínica en función de si el paciente tenía o no antecedentes atópicos. Los pacientes con antecedentes de rinoconjuntivitis alérgica o asma presentaron una respuesta a los tratamientos con corticoides tópicos significativamente superior al resto de tratamientos con una $p = 0,04$ (Tabla 10).

	Respuesta clínica		
	Sí	No	Total
Contiene IBP	15 (71,43%)	6 (28,57%)	21 (80,77%)
Dieta	0 (0%)	2 (100%)	2 (7,70%)
Corticoide sin IBP	1 (50%)	1 (50%)	2 (7,70%)
Dilatación	1 (100%)	0 (0%)	1 (3,83%)
Total	17 (65,4%)	9 (34,6%)	26 (100%)

Tabla 9

Respuesta clínica al tratamiento en pacientes con reflujo gastroesofágico.

	Respuesta clínica		
	Sí	No	Total
IBP	7 (36,84%)	12 (63,16%)	19 (33,3%)
Dieta	4 (66,67%)	2 (33,33%)	6 (10,60%)
Contiene corticoides	23 (76,67%)	7 (23,33%)	30 (52,60%)
IBP + Dieta	1 (50%)	1 (50%)	2 (3,50%)
Total	35 (61,4%)	22 (38,6%)	57 (100%)

Tabla 10

Respuesta clínica al tratamiento en pacientes con rinoconjuntivitis o asma.

La respuesta histológica solo se pudo analizar en aquellos individuos que tenían endoscopia de control, es decir, en el 68,63% (70/102) de los pacientes, ya que el 31,70% (32/102) de nuestra serie no tuvo control histológico tras el tratamiento. Los pacientes sin endoscopia control se habían diagnosticado todos al menos doce semanas antes de su inclusión en el estudio. El 48,57% (34/70) respondieron histológicamente al primer tratamiento, mientras que el resto no lo hicieron (Tabla 11). No se establecieron diferencias

significativas entre ningún tratamiento y la respuesta histológica.

Investigamos si la realización o no de la endoscopia de control había sido determinada por la presencia de respuesta clínica en el paciente, y se observó que se hizo control histológico al 58,3% (35/60) de los que habían tenido respuesta clínica a tratamiento frente al 83,4% (35/42) de los

	Respuesta histológica			Total
	Sí	No	No endoscopia de control	
IBP	12 (30,7%)	16 (41%)	11 (28,3%)	39 (38,2%)
Dieta	4 (51,1%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)	7 (6,9%)
Corticoide Tópico	8 (36,4%)	7 (31,8%)	7 (31,8%)	22 (21,6%)
Corticoide Sistémico	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (1,94%)
IBP + Dieta	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	4 (3,9%)
IBP + Corticoide Tópico	4 (18,2%)	7 (31,8%)	11 (50%)	22 (21,6%)
Dieta + Corticoide Tópico	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (3,9%)
IBP + Dieta + Corticoide Tópico	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,98%)
Dilatación Endoscópica	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,98%)
Total	34 (33,3%)	36 (35,3%)	32 (31,4%)	102 (100%)

Tabla 11

Relación entre primer tratamiento y respuesta histológica.

Respuesta histológica	Respuesta clínica		Total
	Sí	No	
Sí	19 (55,9%)	15 (44,1%)	34 (33,33%)
No	16 (44,4%)	20 (55,6%)	36 (35,3%)
No endoscopia de control	25 (78,1%)	7 (21,9%)	32 (31,37%)
Total	60 (58,8%)	42 (41,2%)	102 (100%)

Tabla 12

Relación entre respuesta clínica e histológica.

Tratamiento de mantenimiento (tipo)	N (%)
IBP	21 (20,4%)
Dieta	20 (19,4%)
Corticoide Tópico	4 (3,9%)
IBP + Dieta	32 (31,1%)
IBP + Corticoide Tópico	15 (14,6%)
Dieta + Corticoide Tópico	2 (1,9%)
IBP + Dieta + Corticoide Tópico	5 (4,9%)
Biológicos	0 (0%)
No tratamiento de mantenimiento	4 (3,9%)
Total	103 (100%)

Tratamiento de mantenimiento de la población de estudio.

Tabla 13

Tratamiento de rescate (tipo)	N (%)
Corticoide Tópico	41 (89,13%)
Corticoide Sistémico	2 (4,35%)
Dilatación Endoscópica	3 (6,52%)
Total	46 (100%)

Tratamiento de rescate de la población de estudio

Tabla 14

que no obtuvieron dicha respuesta, siendo estas diferencias estadísticamente significativas con una $p = 0,007$ (Tabla 12).

No encontramos asociación significativa entre la respuesta clínica previa y la respuesta histológica de la esofagitis con una $p = 0,33$ (Tabla 12).

3. Tratamiento de mantenimiento

El 96,1% (99/103) tenían tratamiento de mantenimiento siendo la combinación IBP y dietas la más usada en la población de estudio con un 31,1% (32/103), seguido de la monoterapia con IBP y el uso de dieta en un 20,4% (21/103) y 19,4% (20/103), respectivamente (Tabla 13). Los corticoides tópicos se usaron en el tratamiento de mantenimiento en el 25,5% (26/102) de los pacientes frente al 50% (51/102) como tratamiento inicial.

Necesitaron tratamiento de rescate el 46,46% (46/99) de los pacientes. El tratamiento de rescate más utilizado fueron los corticoides tópicos en el 89,13% (41/46) de los pacientes (Tabla 14). La necesidad de tratamiento de rescate dependía del tipo de mantenimiento y fue más frecuente en aquellos pacientes que estaban en mantenimiento sin corticoides (Tabla 15).

Aquellas combinaciones de tratamiento que incluían corticoides tópicos tenían una probabilidad significativamente inferior de precisar tratamiento de rescate ($p < 0.000$) (Tabla 16).

Respecto a los 59 pacientes que estaban con dietas en el mantenimiento el 81,36% (48/59) tenían dietas IgE guiadas y el resto, 18,64% (11/59), tenían dieta de exclusión a alimentos. El 35,42% (17/48) de los pacientes respondieron a la dieta basada en *pricktest* frente a un 54,55% (6/11) de los tratados con dieta de eliminación empírica (Tabla 17). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, ($p=0,24$), aunque se apreció cierta tendencia a mejor respuesta con dieta de eliminación empírica.

En nuestros pacientes la dilatación endoscópica como primer tratamiento sólo se llevó a cabo en un paciente y en 3 ocasiones como tratamiento de rescate (Tablas 3 y 14), lo que sorprende dada la prevalencia de estenosis esofágica,

	Tipo de Mantenimiento	Necesidad de Rescate
IBP	21 (21,2%)	8 (38%)
Dieta	20 (20,2%)	10 (50%)
Corticoide Tópico	4 (4%)	0 (0%)
IBP + Dieta	32 (32,3%)	26 (81,2%)
IBP + Corticoide Tópico	15 (15,2%)	2 (13,3%)
IBP + Corticoide Tópico + Dieta	5 (5,1%)	0 (0%)
Dieta + Corticoide Tópico	2 (2%)	0 (0%)
Biológicos	0 (0%)	0 (0%)
Total	99 (100%)	46 (46,46%)

Tabla 15

Relación entre el tipo de mantenimiento y la necesidad de rescate.

Mantenimiento con Corticoide Tópico	Necesidad de tratamiento de rescate		
	Sí	No	Total
Sí	2 (7,7%)	24 (92,3%)	26 (26,26%)
No	44 (60,3%)	29 (39,7%)	73 (73,74%)
Total	46 (46,46%)	53 (53,54%)	99 (100%)

Tabla 16

Relación entre mantenimiento con corticoide tópico y necesidad de rescate.

19,40%(20/103). En todos los pacientes, se informó que hubo respuesta clínica al procedimiento.

4. Seguimiento endoscópico de los pacientes

El 32% (33/103) de pacientes no tenían una primera endoscopia de seguimiento, es decir no se comprobó

respuesta histológica al tratamiento establecido. Al analizar si los pacientes presentan una segunda o tercera endoscopia de control, tenían una segunda endoscopia de control el 33% (34/103) de los pacientes, y solo un 18,4% (19/103) de los pacientes tenían una tercera endoscopia de control (Figura 2).

Tipo de dieta	Necesidad de tratamiento de rescate		
	Sí	No	Total
Dieta basada en pricktest	31 (64,58%)	17 (35,42%)	48 (81,36%)
Dieta de exclusión a alimentos	5 (45,45%)	6 (54,55%)	11 (18,64%)
Total	36 (61%)	23 (39%)	59 (100%)

Tabla 17

Relación entre el tipo de dieta de mantenimiento y necesidad de rescate.

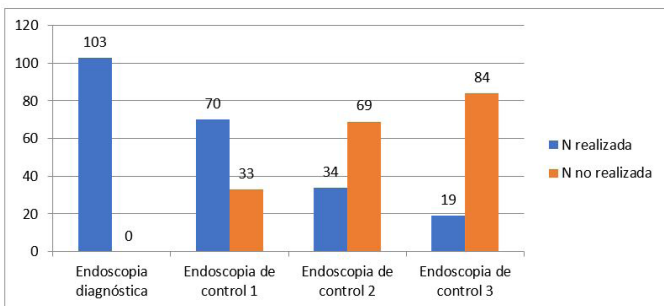


Figura 2

Seguimiento endoscópico de los pacientes del estudio.

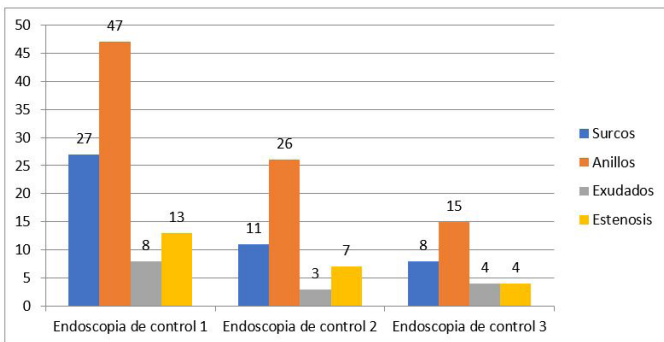


Figura 3

Hallazgos endoscópicos en el seguimiento de los pacientes del estudio.

La distribución de los hallazgos endoscópicos en las sucesivas endoscopias realizadas fue siempre similar, anillos, surcos estenosis y exudados (Figura 3).

Solo se describieron complicaciones endoscópicas en el 4,85% (5/103) de los pacientes y en todos los casos la complicación fue un desgarro superficial.

DISCUSIÓN

La EoE es un trastorno inflamatorio crónico caracterizado por síntomas de disfunción esofágica e inflamación con predominio de infiltrado de eosinófilos en el epitelio escamoso esofágica. La enfermedad en ausencia de tratamiento evoluciona produciendo un engrosamiento epitelial, la formación de fibrosis y la hipertrofia del músculo liso esofágico; lo que puede dar lugar a estenosis y a pérdida de distensibilidad esofágicas que deterioran la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, EoE es una entidad que requiere tratamiento de mantenimiento y vigilancia clínica para garantizar que se frena dicha evolución. A pesar de su frecuencia en ascenso sigue siendo una patología compleja y con incertidumbre en su manejo. El objetivo de este trabajo ha sido revisar lo que ocurre en nuestro medio, qué características tienen nuestros pacientes y cual está siendo su manejo en nuestras consultas, habiendo encontrado importantes áreas de mejora en este sentido que son necesarias en nuestro entorno hospitalario.

En nuestra serie las manifestaciones clínicas son similares a las que aparecen en la literatura, salvo por la elevada frecuencia (69,90%) de pacientes que consultan por impactación alimenticia, que contrasta con el 25% aproximadamente referido en otros estudios². Esto puede estar traduciendo un retraso diagnóstico en nuestros pacientes, bien por la demora de consultas especializadas

o por la adaptación progresiva de los pacientes a la disfagia, con el consiguiente riesgo que esto implica. En esta misma línea la frecuencia de pacientes sin alteraciones endoscópicas sugestivas de EoE en nuestra serie es menor de la descrita, pudiendo también orientar a un diagnóstico más tardío en nuestro medio¹⁴.

Tal y como se ha descrito previamente los surcos longitudinales y la presencia de anillos concéntricos fueron hallazgos los endoscópicos más frecuentes en nuestros pacientes¹³.

Un dato importante es que solo el 26.20% de los informes de la histología contenían información sobre el número de eosinófilos por campo de gran aumento. Esto es un problema en el manejo del paciente con EoE. Aunque se asume que el diagnóstico histológico implica la presencia de al menos 15 eosinófilos por campo², la ausencia de este dato limita el seguimiento histológico tras el tratamiento. La mejoría histológica en los pacientes con EoE se traduce en una disminución del número de eosinófilos por campo y no siempre en una desaparición completa del infiltrado eosinófilo, ni en su caída por debajo del límite diagnóstico. No disponer de la cifra inicial de eosinófilos por campo puede sesgar la valoración de la eficacia de los distintos tratamientos disponibles.

La presencia de infiltrado inflamatorio eosinófilo persistente tiene descrita la aparición de complicaciones fibroestenóticas. En este sentido, esperábamos encontrar infiltrados inflamatorios más intensos en los pacientes con estenosis esofágica; desgraciadamente en nuestra serie solo un 25% de los pacientes con estenosis esofágicas tenían información del número de eosinófilos por campo en sus biopsias y por tanto el escaso tamaño muestral pudo condicionar que no encontráramos significación estadística para esta asociación.

Numerosos datos demuestran la capacidad de los alérgenos para desencadenar y/o exacerbar la EoE. Teniendo esto en cuenta es razonable evaluar la presencia de sensibilización a alérgenos en los pacientes con EoE, y educar a los mismos sobre las medidas de evitación simples y estrategias de tratamientos⁴. En nuestra serie más del 50 % de los pacientes tenían síntomas atópicos y más del 80 % de los estudiados con pricktest estaban sensibilizados frente a un neuroalérgeno o un alimento. Sin embargo, no podemos

pasar por alto que casi el 20% de los pacientes no fueron valorados en Alergología y no tienen hechos pricktest y por tanto, no tienen identificadas posibles alergias conocidas para las que quizás un tratamiento hubiera contribuido al control de su EoE.

La cuarta parte de nuestros pacientes tenía un diagnóstico de RGE previa al de EoE. Inicialmente para realizar un diagnóstico de EoE se exigía descartar el diagnóstico de eosinofilia esofágica secundaria a reflujo (15); sin embargo, en las últimas guías de práctica clínica se considera que el RGE no excluye el diagnóstico de EoE, de hecho, la alta prevalencia de RGE en la población general hace inevitable que coexistan con frecuencia. Se considera además que hay un porcentaje de EoE que responden a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y se considera a los IBP como tratamientos de primera línea al mismo nivel que los corticoides tópicos o a las dietas de evitación¹⁶. Sin embargo, es difícil saber si el efecto del tratamiento con IBP sobre el epitelio esofágico es un efecto directo y no un efecto secundario a la disminución de la secreción ácida gástrica y de la consiguiente exposición de la mucosa esofágica a la misma. Los IBP tienen por un lado descritos efectos antiinflamatorios directos en el epitelio esofágico a nivel experimental¹⁷, pero por otro lado está descrito un porcentaje de pacientes con RGE que no es detectable con estudios convencionales y también hay un 5% del día que en condiciones normales el esófago distal está expuesto al ácido. Por lo tanto, existen una serie de mecanismos mediante los cuales el reflujo ácido podría contribuir a la eosinofilia esofágica, lo cual justifica que los pacientes que tienen EoE sin diagnóstico previo de ERGE, podrían beneficiarse de la supresión de ácido para controlar su reflujo ácido normal con la consiguiente repercusión clínica e histológica^{18,19}.

Nuestros pacientes fueron tratados con IBP en primera línea en casi el 40% de casos lo que coincide con las recomendaciones de la American Gastroenterological Association Join Task Force on Allergy and Immunology (AGA-JTF)²⁰, obteniendo una respuesta clínica a los mismos aproximadamente el 40% de los tratados. Aunque la AGA-JTF informe de tasas de respuesta de hasta el 60% según series⁵, el porcentaje de respuesta clínica a IBP en nuestros pacientes fue también considerable. Así, por su perfil de seguridad, facilidad de administración y tasas de respuesta obtenidas parece razonable que hayan sido utilizados como fármacos de primera línea⁸. No obstante,

en los pacientes que no tenían diagnóstico previo de reflujo gastroesofágico la respuesta clínica a IBP en monoterapia fue inferior al 30%, en nuestra opinión, estos resultados sugieren considerar que el tratamiento con IBP de primera línea en monoterapia en pacientes con EoE sin diagnóstico previo de reflujo puede no ser apropiado.

Lo más efectivo en el tratamiento de nuestros pacientes fue el uso de corticoides tópicos, principalmente en combinaciones con otro tratamiento. La respuesta a corticoide en monoterapia fue aproximadamente del 45%, inferior a la referida por Lucendo *et al.*⁹. Sin embargo, en nuestros pacientes el corticoide tópico junto a otra terapia fue significativamente más potente que la monoterapia obteniendo una respuesta clínica en más del 90% de los pacientes. La combinación de corticoides con IBPs obtuvo respuestas significativamente superiores a cualquier otra opción de tratamiento. Estos resultados podrían estar determinados por el hecho de que más del 50% de nuestros pacientes tenían antecedentes de atopia, y un 25% más de ellos tenían un diagnóstico de RGE y la pauta combinada va dirigida a la fisiopatología de ambas entidades, aunque no puede descartarse un efecto sinérgico de ambos tipos de fármacos.

Los pacientes con reflujo gastroesofágico de nuestra serie se trataron mayoritariamente con IBP siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas¹⁴, aunque está descrito que, aproximadamente, una quinta parte de los pacientes con RGE manifiestan una respuesta subóptima a la terapia con IBP²³. Solo 5 de los pacientes con reflujo fueron tratados sin IBP, por tanto, con esta muestra tan reducida no pudimos evaluar diferencias de respuesta entre los IBP y los corticoides en este grupo.

Los pacientes atópicos respondieron mejor a pautas que contenía corticoides ya que son eficaces en el control clínico de la esofagitis eosinofílica y también lo son en el control de la condición atópica en este grupo de pacientes, por lo que se postulan como la terapia de elección en este tipo de pacientes dada, además, la relación fisiopatológica entre la atopia y la EoE.

Es llamativo que menos del 10% de nuestros pacientes fueron tratados de entrada con dieta de exclusión de alimentos, probablemente porque el tratamiento dietético es tanto más difícil de cumplir por el paciente como más difícil de

controlar por los facultativos, y por tanto estos se decantan por ofertar de primera línea tratamiento farmacológico.

Menos de un 70 % de nuestros pacientes tenían control histológico tras tratamiento a pesar de que todos los incluidos en el estudio llevaban más de 9 meses de evolución tras el mismo. Los pacientes que habían tenido una respuesta clínica al tratamiento fueron los que con menos frecuencia tenían control histológico posterior, y por tanto parece que la realización de control histológico en nuestra serie estaba condicionada a la falta de respuesta clínica. Esto no es lo recomendado en la literatura; ya que la reducción o desaparición del infiltrado eosinófilo, no es valorable sin control endoscópico. Tal y como está descrito, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre la respuesta clínica e histológica. No obstante, esto podría estar condicionado por la falta de control endoscópico en los pacientes que responden clínicamente habiendo un sesgo en esta valoración. Desconocemos por qué, en un porcentaje tan alto de pacientes de nuestra serie no se toman biopsias de control tras tratamiento.

Por otra parte, la mayor parte de nuestros pacientes realizaron tratamiento de mantenimiento, pero estas pautas contenían con menos frecuencia corticoides, probablemente por la reticencia de los clínicos a mantener los corticoides a largo plazo a pesar de su formulación tópica. Sin embargo, la necesidad de tratamiento de rescate o la recurrencia clínica fueron significativamente menos frecuentes cuando se utilizaban corticoides en el tratamiento de mantenimiento es decir que la terapia con corticoides ofrece los mejores resultados cuando se utiliza como primer tratamiento o en el mantenimiento y además en la práctica clínica es la más utilizada el rescate de los pacientes que fracasan a IBP, dieta o la combinación IBPs más dieta.

El tratamiento de mantenimiento con dieta se utilizó en más del 50% de nuestros pacientes, fundamentalmente la dieta de exclusión basada en prick test y controlada por Alergología. Aproximadamente, un tercio de estos pacientes, obtuvieron respuesta frente a algo más de la mitad de los tratados con dietas de eliminación empírica de alimentos. Estudios previos¹² describen una respuesta mejor a la nuestra a la dieta guiada por prick test pero igualmente insuficiente y sugieren al igual que nuestros resultados considerar otras alternativas médico-dietéticas para el control de la enfermedad (68%).

Solo 11 de nuestros pacientes realizaron dieta de eliminación empírica de alimentos. Este tipo de dieta está considerada de elección en los pacientes con EoE por su tasa de respuesta histológica que en estudios previos es del 68%¹². En nuestra serie también observamos una tendencia a una mejor respuesta a las dietas de eliminación frente a las guiadas por pricktest, aunque las diferencias entre los dos abordajes dietéticos no fueron estadísticamente significativas.

Ninguno de nuestros pacientes fue tratado con dieta elemental, eran todos pacientes adultos con probable mala aceptación de este tipo de dietas; esto además de la falta de experiencia en las mismas tanto en el Servicio de Gastroenterología como en el Servicio de Alergología¹².

El tratamiento con dilatación esofágica es un tratamiento eficaz en más del 90% de los casos de pacientes con complicaciones estenóticas con baja tasa de complicaciones mayores⁹. Sin embargo, ha sido utilizado con muy poca frecuencia en nuestros pacientes a pesar de que casi un 20% de la serie tenían complicaciones fibroestenóticas. Es difícil explicar este hecho, pero las comunicaciones iniciales de su alta tasa de desgarro esofágico e incluso de riesgo de perforación esofágica secundaria a la toma de biopsias, pueden haber motivado la infrautilización de este recurso terapéutico e incluso pueden haber condicionado el hecho de que en nuestra serie haya un porcentaje tan elevado de pacientes sin revisiones endoscópicas^{21,22}.

A pesar de la eficacia de las formulaciones de esteroides y restricciones dietéticas, una proporción considerable de pacientes no logran ni mantienen la remisión clínico-histológica, especialmente a largo plazo. Los agentes biológicos podrían ser una alternativa de tratamiento eficaz^{6,24}, sin embargo, en nuestro medio, no hay experiencia en el tratamiento de la EoE con fármacos biológicos, ninguno de nuestros pacientes recibió este tipo de tratamiento. En nuestra serie, además, en un importante número de pacientes no se conoce si existe respuesta histológica al tratamiento, y por tanto los facultativos pueden no ser conscientes de la necesidad de dar otra alternativa terapéutica a sus pacientes.

La literatura no indica un intervalo establecido de revisión endoscópica e histológica pero la mayoría de autores recomienda un control de 2 a 3 meses después de una

intervención terapéutica aunque con ajustes individuales¹⁰. Todos nuestros pacientes tenían una evolución diagnóstica suficientemente como para haberse hecho uno o más controles histológicos. Sin embargo, menos del 20% de los mismos tienen una tercera endoscopia de control, estos datos deben hacernos reflexionar sobre el seguimiento de esta patología en nuestras consultas y sugiere la necesidad de instauración de un protocolo claro de manejo de estos pacientes en las Unidades de Digestivo que garantice la continuidad del seguimiento.

Nuestra tasa de complicaciones endoscópicas fue muy baja, en todos los casos fue un desgarro esofágico superficial, no hubo hemorragias ni perforaciones esofágicas. Por tanto, la frecuencia y gravedad de las complicaciones endoscópicas no deben limitar el seguimiento endoscópico de estos pacientes.

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo. Aunque la intención del estudio fuese revisar el manejo real en nuestro medio de los pacientes, la revisión retrospectiva de los historiales clínicos implica problemas secundarios a la falta de datos o la difícil interpretación de estos. Por otro lado, hemos detectado heterogeneidad en la estructura y contenido de los informes de endoscopia y en los informes de Anatomía Patológica que ha podido incidir en los resultados. Finalmente, el amplio periodo de inclusión en el estudio, 11 años, necesario para obtener información de un número adecuado de pacientes ha podido condicionar una evolución temporal en la forma de tratar a los pacientes en nuestro medio que puede estar incidiendo en los resultados.

Conclusiones

1. La sintomatología que motiva el diagnóstico de nuestros pacientes de EoE concuerda con la descrita en la literatura, así como los hallazgos endoscópicos.
2. Más de la mitad de los pacientes afectados de EoE en nuestro hospital tienen antecedentes atópicos y un cuarto de ellos antecedentes de RGE. Ambas condiciones deben ser tratadas adecuadamente por su posible influencia en la respuesta al tratamiento de la EoE.

3. Es necesario incluir el número de eosinófilos por campo en los informes de Anatomía Patológica por su importancia en la valoración de la posterior respuesta a tratamiento.
4. El tratamiento inicial utilizado con más frecuencia en nuestro medio fueron los IBP, seguidos de los corticoides tópicos y la combinación de ambos, siendo los corticoides tópicos solos o en combinación los tratamientos más eficaces en primera línea y en terapia de rescate.
5. Una minoría de los pacientes de nuestra serie fueron tratados con dieta de eliminación empírica de alimentos, de elección en la literatura, mientras que un porcentaje considerable fueron tratados con dietas guiadas según pricktest no recomendadas y con pobres resultados en nuestra serie.
6. La evaluación de la respuesta terapéutica de la enfermedad en nuestro medio es pobre puesto que un tercio de la serie no tiene valoración inicial de respuesta histológica, y en el resto existe una pérdida en el seguimiento endoscópico ya que en su mayoría no tienen controles posteriores sucesivos.
7. La falta de evaluación de respuesta histológica impide la valoración de tratamientos alternativos como la terapia biológica.
8. *Los resultados obtenidos confirman una información histológica insuficiente, un manejo heterogéneo y no ajustado a Guías de Práctica Clínica de la EoE en nuestro medio que hace necesario consensuar un algoritmo de manejo entre Alergología y Aparato Digestivo para garantizar la calidad asistencial a los pacientes, y evitar complicaciones futuras de la enfermedad.*

3. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373:1640-1648. doi:10.1056/NEJMra1502863.

4. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):1-7. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.011.

5. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:840-851. doi:10.1053/j.gastro.2019.09.052.

6. Greuter T, Hirano I, Dellon ES. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:38-45. doi:10.1016/j.jaci.2019.10.027.

7. Choudhury S, Baker S. Eosinophilic Esophagitis: the Potential Role of Biologics in its Treatment. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2020; 59: 150-159. doi: 10.1007/s12016-019-08749-6.

8. Surdea-Blaga T, Popovici E, Fadgyas Stănculete M, Dumitrascu DL, Scarpignato C. Eosinophilic Esophagitis: Diagnosis and Current Management. *J Gastrointest Liver Dis* 2020; 29: 85-97. doi: 10.15403/jgld-768.

9. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2019; 25:4598-4613. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4598.

10. Patel RV, Hirano I. New Developments in the Diagnosis, Therapy, and Monitoring of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018; 16:15-26. doi: 10.1007/s11938-018-0167-1.

11. Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P. Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol* 2021; 43:319-335. doi: 10.1007/s00281-021-00855-y.

12. Chen JW. Management of Eosinophilic Esophagitis: Dietary and Nondietary Approaches. *Nutr Clin Pract* 2020; 35:835-847. doi: 10.1002/ncp.10571.

13. Yoon HJ, Youn YH, Park JC, Park H. Reversibility of Endoscopic Features after Treatment for Eosinophilic Esophagitis. *Yonsei Med J* 2021; 62:487-493. doi: 10.3349/ymj.2021.62.6.487.

14. Yadlapati R, DeLay K. Proton Pump Inhibitor-Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am* 2019; 103:15-27. doi: 10.1016/j.mcna.2018.08.002.

Bibliografía

1. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018; 154:319-332 e313.

2. Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic Esophagitis. *Med Clin North Am* 2019; 103:29-42. doi:10.1016/j.mcna.2018.08.009.

15. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133:1342–1363.

16. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology* 2018; 115:1022–1033

17. Franciosi JP, Mougey EB, Dellon ES, Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Venkatesh RD, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: History, Mechanisms, Efficacy, and Future Directions. *J Asthma Allergy* 2022; 15:281–302

18. Cheng E., Souza R. F., Spechler S. J. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 243–256

19. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1301–1306.

20. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 158:1776–1786.

21. Straumann A, Rossi L, Simon HU, Heer P, Spichtin HP, Beglinger C. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc* 2003; 57:407–412.

22. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2019. 28; 25:4598–4613

23. Patel A, Yaslapati R. Diagnosis and Management of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2021; 17:305–315.

24. Feo-Ortega S, Lucendo AJ. Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Ther Adv Gastroenterol* 2022;15: 1–19

ENTERITIS MICROSCÓPICAS

Microscopic enteritis

Pérez Rodríguez E, Villar Pastor C

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Resumen

Las lesiones mínimas de la mucosa del intestino delgado son cambios caracterizados por un incremento del número de linfocitos intraepiteliales, con o sin hiperplasia críptica y con arquitectura vellosa conservada. Se asocian a múltiples condiciones, desde intolerancias alimentarias a infecciones, fármacos, problemas autoinmunes, y otros, con diferentes perfiles clínicos y manifestaciones que pueden complicar la formulación de un diagnóstico diferencial.

Es necesario tener en cuenta la historia del paciente, la evaluación sintomática, y el estudio histológico, con una estrecha colaboración del clínico con el patólogo.



Esperanza Pérez Rodríguez
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
espeperezr@gmail.com

El objetivo de esta revisión es caracterizar estas lesiones, habitualmente consideradas como inespecíficas, para obtener una visión de conjunto de su relevancia clínica.

Palabras clave: enteritis microscópica, enteritis linfocítica, linfocitosis duodenal.

Abstract

Minimal lesions of the mucosa of the small intestine are characteristic changes due to an increase in the number of intraepithelial lymphocytes, with or without cryptic hyperplasia and with preserved villous architecture. They are associated with multiple conditions, from food intolerances to infections, drugs, autoimmune problems, and others,

with different clinical profiles and manifestations that can complicate the formulation of a differential diagnosis.

It is necessary to take into account the history of the patient, the symptomatic evaluation, and the histological study, with close collaboration between the clinician and the pathologist.

The objective of this review is to characterize these lesions, usually considered non-specific, in order to obtain an overview of their clinical relevance.

Keywords: microscopic enteritis, lymphocytic enteritis, duodenal lymphocytosis.

Introducción

Las condiciones inflamatorias microscópicas que afectan el tracto gastrointestinal incluyen las lesiones eosinofílicas, linfocíticas, colágenas, y otras alteraciones autoinmunes.

La enteritis microscópica (EM en adelante), es una categoría diagnóstica descrita por primera vez en 2009¹. Clínicamente se caracteriza por malabsorción sintomática o deficiencias más sutiles. A nivel histológico, la arquitectura vellositaria está conservada pero el epitelio presenta infiltración variable de linfocitos pequeños, y puede haber hiperplasia criptica. Estas anomalías pueden extenderse a cambios microvellositarios a nivel submicroscópico, con incrementos en células plasmáticas, eosinófilos y otras células inflamatorias. Las etiologías más relevantes incluyen la enfermedad celiaca (EC), la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) con cambios microscópicos o submicroscópicos, la inmunodeficiencia variable común, enteropatía parcheada, infecciones parasitarias, infección por *H. Pylori*, drogas incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI).

El concepto de Enteritis Microscópica ha surgido de la clasificación de Marsh aludiendo a las lesiones calificadas como no específicas (Marsh 0-2). La mucosa intestinal normal contiene normalmente 11-25 linfocitos intraepiteliales (LIE) por cada 100 enterocitos. Marsh vio que la técnica empleada para el recuento, y factores como el peso, la presión arterial,

la secreción ácida entre otros influyen en su número, por lo que no se puede hablar de un valor de corte normal, sino de su variación en función de un tratamiento específico, como la dieta sin gluten (DSG) en el caso de la EC. El significado clínico de la EM está siendo mejor conocido en la enfermedad de Crohn, en donde puede observarse pérdida de peso no relacionada con la severidad del daño de la mucosa duodenal.

En 2012 se propuso celebrar un consenso con el objetivo de caracterizar esta entidad de forma adecuada. Se configuró un grupo de estudio formado por expertos patólogos y gastroenterólogos y en 2015 se publicó un documento (Consenso de Bucarest)² cuyas conclusiones permanecen vigentes y se expondrán a lo largo de esta revisión. Se establecieron 5 grados de consenso. Se consideró unanimidad cuando había grados de concordancia mayor de 75%. Según ello, la EM es una condición histopatológica que afecta al intestino delgado caracterizada por cambios microscópicos y submicroscópicos que pueden conducir a deficiencias de micronutrientes. Representaría también el estadio inicial de anomalías mucosas en varias condiciones inflamatorias.

Recientes avances en las técnicas de tinción inmunohistoquímica han incrementado la detección de otras anomalías descritas previamente por Marsh y otros (Figura 1). Los daños mucosos previamente definidos como funcionales y no específicos afectan al duodeno, yeyuno y/o íleon. Es bien sabida la ausencia de correlación entre la gravedad clínica y los cambios histológicos, por ejemplo en la EC. Si bien sigue siendo válida la descripción y clasificación de Marsh para describir estas lesiones, se pueden presentar otros cambios no descritos por él, como alteración en la tasa de receptores de células T alfa, beta y gamma delta o sobreexpresión del receptor de IL -2 con activación linfocitaria, y que en muchos casos se incluirían en el estadio Marsh 0. Por tanto una mucosa normal no excluye un proceso subyacente, y además el término “inespecífico” de las fases tempranas de la EC sería inapropiado ya que cada biopsia reflejaría cambios patológicos y fisiológicos particulares limitados al momento de la misma.

Etiología

Existe un consenso absoluto en afirmar que la EM es un proceso inflamatorio multifactorial. Los factores etiológicos que inician el reclutamiento y activación

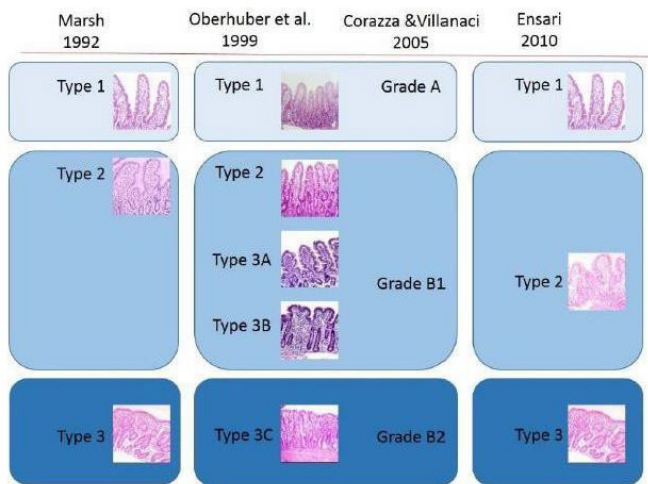


Figura 1

Alteraciones histológicas en la enfermedad celíaca según clasificaciones de diversos autores (Grupo de trabajo de Ensari et al.³).

de LIE, se han enumerado, y posiblemente suponen un perfil único proinflamatorio de citoquinas y de antígenos desencadenantes.

Aziz y Brown^{4,5} encontraron alguna causa evidente de afectación en al menos dos tercios de los pacientes. Hasta en 44% se hallaron múltiples causas coexistentes⁶.

Trastornos relacionados con el gluten

Las alteraciones relacionadas con el gluten con enteritis microscópica incluyen la enfermedad celíaca con cambios microscópicos mínimos, alergia al trigo/cebada y sensibilidad al gluten no celíaca. Son una de las causas etiológicas mayores de EM, afectando al intestino delgado y otros órganos de diferentes formas. El factor desencadenante es la exposición a proteínas componentes del trigo y especies asociadas de centeno y cebada. La avena es segura en la mayoría de los pacientes. Las respuestas inmunes innatas y adaptativas conducen a varias anomalías y síntomas en personas genéticamente susceptibles.

Hay diferentes mecanismos en los subtipos de intolerancia al gluten. En el caso de la celiaquía la ingesta de gluten y prolaminas relacionadas estimula la inmunidad adaptativa por deamidación de la transglutaminasa tisular, formación del complejo HLA – DQ2 y activación de células T. En cambio, la alergia al trigo resulta de una reacción mediada

por IgE con activación celular principalmente mastocitaria frente a estas proteínas en la luz intestinal. La naturaleza y tiempo de reacción que siguen a la exposición epicutánea al gluten son la base del diagnóstico. La sensibilidad al gluten no celíaca se considera una condición que no cumple los criterios para celiaquía o alergia pero responde a dieta sin gluten. Su patogénesis no es bien conocida aún pero implica una respuesta innata exacerbada, que necesita aún investigarse.

La EM es un hallazgo frecuente en la enfermedad celíaca, sin que exista correlación de los síntomas con el grado de enteropatía hallado. El reconocimiento de hallazgos muy sutiles es muy importante para no atribuir los síntomas a un trastorno funcional. Debe recalcarse que la atrofia vellositaria puede darse en sujetos asintomáticos o persistir a pesar de mejoría clínica tras tratamiento. Además, la evolución de una enteropatía leve a una atrofia vellositaria franca no tiene por qué asociarse a un deterioro clínico o una deficiencia de micronutrientes.

Infección

Además de causar la úlcera péptica, la gastritis no autoinmune, el linfoma MALT y el cáncer gástrico, la infección por *H. Pylori* es también una causa prominente de EM. Mirbagheri et al.⁷ encontraron que esta infección se asoció con la presencia y severidad de duodenitis microscópica en pacientes con dispepsia funcional. Un estudio prospectivo con 90 pacientes encontró como única causa de EM a la infección por *H. Pylori* en una cuarta parte de ellos. Además se ha postulado como la etiología más frecuente en pacientes con duodenitis linfocítica que cursan con dolor abdominal.

Santolaria et al.⁸ encontraron sobrecrecimiento bacteriano en 22% de los pacientes con DL. La carga bacteriana en el intestino delgado puede causar EM deplecionando nutrientes necesarios para el funcionamiento normal de la mucosa, o generando productos tóxicos metabólicos.

El esprúe tropical, la malabsorción postinfecciosa y las infecciones parasitarias incluyendo la giardiasis y los oxiuros son causas menos prevalentes en nuestro medio.

Terapias medicamentosas

Los tratamientos con AAS y AINE son causas ampliamente reconocidas de EM, informándose de

prevalencias de hasta de 14% de los pacientes con linfocitosis duodenal. El daño epitelial puede deberse a exposición local a la droga ingerida o recirculación entero hepática y/o acciones sistémicas tras su absorción. Aunque los mecanismos in vitro del daño intestinal inducido por AINE requieren más investigación, en modelos murinos se ha identificado isquemia causada por el enlentecimiento del flujo sanguíneo y daños microvasculares superficiales. Previa a la ulceración mucosa se ha observado acortamiento vellositario y edematización endotelial que pueden representar daños precoces inducidos por estos medicamentos.

El Olmesartan se ha implicado también en una enteropatía semejante al esprúe, severa, que podría en sus fases iniciales producir este tipo de cambios^{9,10}.

Los fármacos inhibidores de punto de control inmunitario recientemente se han visto también relacionados con cambios en la mucosa intestinal similares a la enfermedad celiaca¹¹.

Condiciones inflamatorias sistémicas

Las anomalías microscópicas podrían ser la presentación o al menos la fase temprana de algunas enfermedades inflamatorias incluyendo la enfermedad inflamatoria crónica intestinal y la colitis microscópica. También la sarcoidosis se ha visto que puede estar implicada en EM⁴. Vidali et al.¹² identificaron duodenitis microscópica en 26,6% de pacientes con colitis ulcerosa e incremento significativo de linfocitos intraepiteliales CD3+ y CD8+ y células mononucleares en la lámina propia comparada con pacientes control sanos. En ocasiones la EM puede ser un hallazgo no específico que conduce al diagnóstico de una condición inflamatoria crónica.

Enfermedades autoinmunes

Varias condiciones autoinmunes se han asociado con EM, tales como la artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, psoriasis y esclerosis múltiple. Los cambios mucosos pueden ser el resultado de una enteropatía autoinmune asociada, caracterizada por elevación de anticuerpos contra células epiteliales. Por otra parte, la incidencia de EC es mayor en pacientes con enfermedad autoinmune, por lo que es necesaria en estos casos una evaluación cuidadosa.

Enteritis microscópicas y malabsorción

La malabsorción es debida a la activación de citoquinas sistémicas o locales que producen inhibición en la captación de micronutrientes. Brar et al.¹³ encontraron que la presentación clínica en la enfermedad celiaca no se correlaciona con el grado de daño mucoso. El factor de necrosis tumoral alfa y la interleukina -1, (IL-1), citoquinas pro inflamatorias clave, pueden actuar directamente en la mucosa intestinal causando malabsorción. Esto se ha observado por ejemplo en procesos malignos no intestinales en los que las citoquinas sistémicas están incrementadas¹⁴. De forma parecida la IL- 6 puede alterar el transporte de hierro en los enterocitos por acción directa local o indirectamente vía inducción de hepcidina. Esto se ha visto en pacientes con EC activa comparados con controles inactivos.

Estudios futuros clarificarán el papel de las citoquinas en la función absorbiva.

Aunque, tal como se ha reiterado, no se ha visto correlación de la presentación clínica con el grado de atrofia vellositaria, Brar et al. también encontraron en su estudio retrospectivo de 499 pacientes que los pacientes con atrofia parcial tenían mayores niveles de hemoglobina y densidad mineral ósea que los pacientes con atrofia subtotal o total. Esto se puede explicar por la progresión de la inflamación con daño acumulativo. Los síntomas gastrointestinales podrían ser la manifestación aguda de malabsorción de micronutrientes que se correlaciona con la severidad de la inflamación en ese preciso momento, aunque la tasa de absorción de micronutrientes puede no correlacionarse con el grado de atrofia vellositaria pues no refleja la duración de la inflamación.

Se precisan más estudios para probar esta teoría y confirmar que la capacidad de absorción de micronutrientes no se relaciona con el grado de daño macroscópico en el intestino delgado.

DIAGNÓSTICO

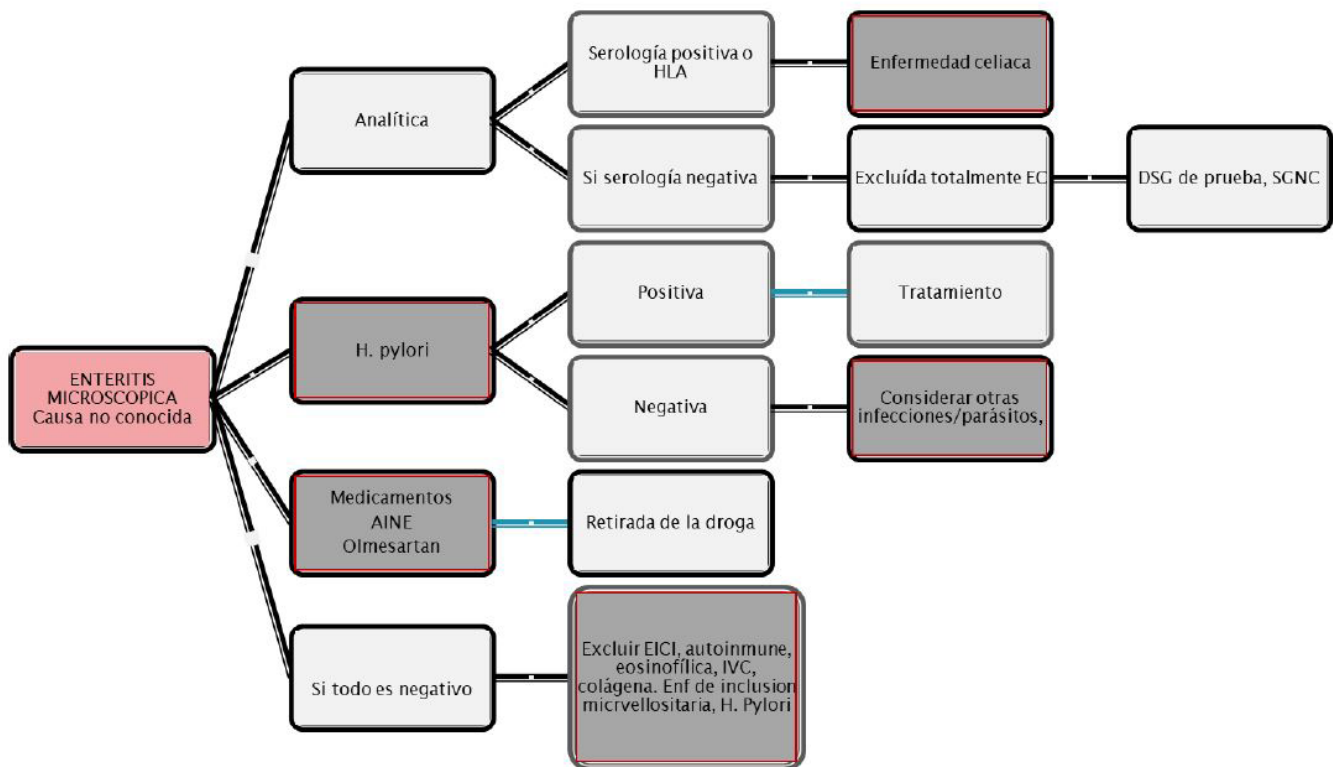
Existe unanimidad en cuanto a que el término de Enteritis Microscópica puede proponerse en casos de cambios Marsh 0 – II con datos clínicos, serológicos, genéticos e histológicos

concluyentes o no de una etiología específica. Se propone para la investigación en casos en que inicialmente no se encuentra una causa conocida el algoritmo que se presenta (Figura 2).

El diagnóstico de la etiología subyacente se basa en una historia cuidadosa, exploración detallada, e investigación en casos sospechosos. Los hallazgos iniciales suscitarán las sucesivas investigaciones. La historia clínica y exploración física deben prestar atención especial a cualquier condición inflamatoria, drogas, y variación de los síntomas por determinados alimentos. Se debe investigar sobre la presencia de posibles manifestaciones extraintestinales de una enfermedad inflamatoria crónica intestinal oculta, tales como artritis, enfermedad ocular inflamatoria y alteraciones dérmicas. Los medicamentos recientes y actuales se deben revisar, incluyendo AINE, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y otros. No está claro el tiempo

necesario para que la mucosa se normalice tras la exposición a fármacos. Muchos pacientes han probado diferentes dietas para mejorarse ya sea por indicación médica o por propia iniciativa, o han modificado sus hábitos dietéticos para perder peso, siendo útil cualquier información sobre el efecto de estas modificaciones en los síntomas. La mejoría con la supresión del gluten o la lactosa sugiere una intolerancia subyacente a gluten. Además, hay que tener en cuenta que la supresión del gluten influye en los resultados de los test de anticuerpos o biopsias intestinales previas.

Los síntomas intestinales pueden incluir malestar, flatulencia, esteatorrea, diarrea crónica o estreñimiento. Puede haber manifestaciones sistémicas como letargia o fatiga y pérdida de peso. Pueden observarse en la analítica elevación de transaminasas y las deficiencias de diferentes micronutrientes. Algunos estudios, como el de Fritscher-Ravens *et al.*¹⁵ sugieren que el síndrome de



Algoritmo diagnóstico propuesto en la enteritis microscópica Adaptado de Rostami . Consenso Bucarest².

Figura 2

intestino irritable puede presentarse con enteropatía leve y se ha visto que casos etiquetados como tal presentaban cambios como incremento de los espacios intercelulares, de linfocitos intraepiteliales y de la permeabilidad intestinal con la exposición a antígenos alimentarios, siendo los síntomas idénticos a los que se asocian a daño grave de la mucosa.

También se coincide unánimemente en que el estudio en caso de sospecha debe incluir analítica rutinaria con hemograma, perfil renal, hepático y óseo, hierro, folato, B12 y TSH, inmunoglobulinas séricas, serología de celiaquía, investigación de *H. Pylori*, y tipado HLA. Estas investigaciones iniciales pueden ayudar a establecer la etiología y evaluar la deficiencia de micronutrientes, detectar anemia, alteraciones hidroelectrolíticas o en el perfil hepático que apunten a patologías autoinmunes, colestasis por cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante asociada a enfermedad inflamatoria crónica intestinal, o enfermedad tiroidea. Varios estudios han demostrado que la sensibilidad de los anticuerpos para la celiaquía es pobre en casos de enteropatía leve¹⁶, pudiendo ser útil por ello el tipado genético de los alelos HLA de riesgo. El HLA DQ2 y DQ8 está presente también en 25- 40% de la población general sana, por lo que tiene más valor para excluir esta enfermedad en caso de ser negativo. Evaluar una EC concomitante es especialmente importante en pacientes con enfermedad autoinmune preexistente, dada su prevalencia aumentada en estos casos y las múltiples etiologías de EM coexistentes. Cuando la serología es negativa y no hay causa clara se suele recomendar una prueba con dieta sin gluten para descartar una posible sensibilidad al mismo no celiaca subyacente. En un estudio se vio que más de una tercera parte de los pacientes con duodenitis linfocítica y genotipo negativo responden a la supresión de gluten¹⁵. Sin embargo otros proponen comenzar DSG en lesiones Marsh I y II sólo si la serología se hace positiva. Para el diagnóstico y manejo de la SGNC se ha propuesto el protocolo de Salerno¹⁷.

Otras pruebas que se recomiendan incluyen la colonoscopia, idealmente con intubación del íleon y biopsias múltiples aleatorias para descartar colitis microscópica (CM) (consenso 80%). Esta última puede tener síntomas similares y además ser alguna vez precursora de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Una detección precoz y un tratamiento específico pueden minimizar complicaciones a largo plazo.

En la Enteritis Microscópica es necesaria la endoscopia alta con múltiples biopsias duodenales, al menos 4 de segunda porción y dos de la primera porción en casos de alto riesgo de EC, además de biopsias adicionales para investigación de infección por *H. Pylori* y de gastritis linfocítica. En un estudio retrospectivo de 132.352 pacientes sin EC conocida, un mínimo de 4 biopsias fue significativamente más efectivo para llegar a ese diagnóstico, definiéndolo como hallazgo de alteraciones Marsh estadio III a/b/c, comparado con un menor número de biopsias. (1.8% vs 0.7%, $P < 0.0001$)¹⁶. Se encontraron lesiones Marsh I y II en 4,5% de los pacientes aunque la causa no fue informada. En presencia de atrofia parcheada puede haber una ventaja adicional si se incluyen biopsias de bulbo. En un estudio en población pediátrica se observó incluso que los cambios pueden manifestarse únicamente en esta localización hasta en 31% de los casos. Las muestras deben ser examinadas por un patólogo experto en patología gastrointestinal. Deben poder valorarse un mínimo de 3-5 vellosidades bien orientadas (consecutivas si es posible). El recuento de linfocitos intraepiteliales se debe realizar en 300-500 enterocitos, en 3-5 áreas seleccionadas al azar, de las células epiteliales en la mitad o tercio distal de las vellosidades, considerándose como límite de la normalidad cuando es superior a 25 linfocitos por 100 enterocitos (Figura 3).

Las biopsias gástricas de antro y cuerpo para detectar gastritis linfocítica y test para *H. Pylori* están indicadas para el diagnóstico de esta causa tan común de EM, al igual que los estudios de síntomas de dispepsia.

La EM puede progresar a enfermedad celiaca franca en pacientes genéticamente predispuestos. El seguimiento regular tras el diagnóstico de esta patología es vital para detectar las causas tratables silentes y las deficiencias nutricionales¹⁸.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EM depende de la etiología.

Evidentemente el tratamiento cardinal en la EC es la DSG, siendo esta recomendación menos estricta en la SGNC. Cuando no hay mejoría puede requerirse repetir la serología y las biopsias. El intervalo recomendado para repetir la biopsia

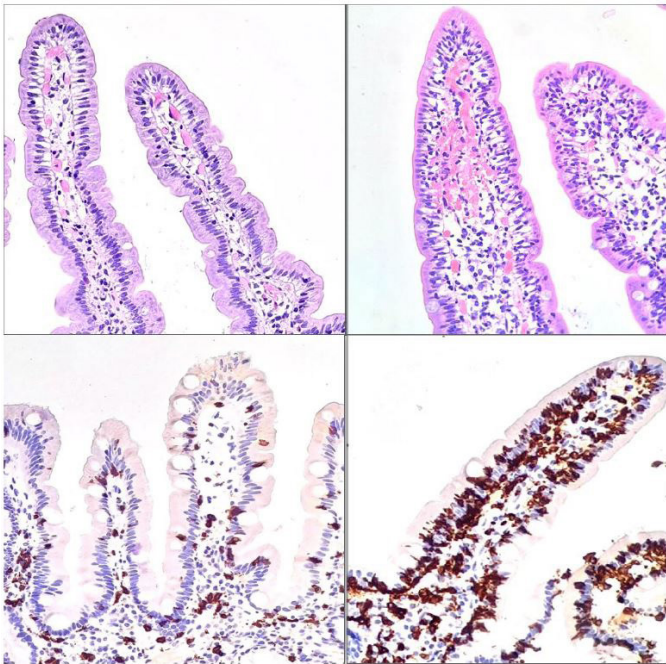


Figura 3

Izquierda mucosa normal. Derecha Linfocitosis intraepitelial. Arriba tinción hematoxilina- eosina. Abajo tinción CD3.

alivio sintomático, aunque algunos pacientes pueden requerir terapia con corticosteroides.

Las patologías sistémicas inflamatorias o autoinmunes deben tratarse de forma específica por sus especialistas adecuados.

Es importante revisar la progresión y repetir la endoscopia alta para confirmar la respuesta. Esto es especialmente relevante en pacientes con múltiples etiologías potenciales, en donde puede hacerse un enfoque terapéutico escalonado. La duración de un tratamiento no eficaz debe minimizarse en lo posible.

En los casos idiopáticos no hay un tratamiento específico. Aunque muchas veces la linfocitosis intraepitelial puede autolimitarse espontáneamente, siendo esto más frecuente en la población pediátrica no siempre ello conlleva la resolución de los síntomas. Se necesitan más estudios para definir mejor la historia natural y significado clínico de la enteritis microscópica particularmente si representa un precursor de otras patologías como el linfoma, que si se sabe asociado a la EC, motivo por el cual, mientras, se recomienda su seguimiento.

no está bien establecido, pero deben transcurrir al menos seis semanas para observar los cambios.

Las infecciones entéricas detectadas, incluyendo *H. Pylori* deben erradicarse. Esto es importante tanto para el manejo de la EM como para reducir comorbilidades solapadas. La terapia erradicadora de *H. pylori* debe realizarse conforme a las guías actualizadas y las resistencias locales. Algunas infecciones entéricas pueden producir también colitis microscópica. La giardiasis se trata empíricamente con metronidazol, y otras infecciones parasitarias pueden requerir mebendazol o piperazina.

Siempre que sea posible deben suspenderse drogas asociadas a EM como AAS, AINE, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) u Olmesartan. Si no pueden retirarse las drogas más frecuentemente asociadas con esta patología, hay que realizar un seguimiento estrecho con reposición de las deficiencias de nutrientes.

En la enteritis eosinofílica, caracterizada por eosinofilia intestinal inexplicada, la eliminación de alérgenos alimentarios o incluso una dieta elemental puede ser necesaria para un

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En los últimos años se ha incrementado el número de informes anatomopatológicos que identifican EM, de la mano de los avances en técnicas inmunohistoquímicas y el incremento de casos de pacientes que se someten a estudios endoscópicos. Esto ha creado incertidumbre a la hora de interpretar los hallazgos en la práctica clínica. El consenso de expertos de Bucarest emitió una serie de recomendaciones basadas en la evidencia con idea de ayudar en el diagnóstico, la investigación y el manejo de las EM.

- Las enteritis microscópicas son una condición que afecta al intestino delgado, caracterizada por cambios microscópicos y submicroscópicos (Estadios 0-II) de Marsh.
- Incluso las anomalías submicroscópicas pueden dar lugar a deficiencias de micronutrientes y síntomas.

- La EM se asocia con varias entidades etiológicas reconocidas, que incluyen la intolerancia al gluten, infecciones gastrointestinales, alergias, terapias medicamentosas, enfermedades inflamatorias sistémicas como la EICI, y autoinmunes.
- Ni la severidad de los síntomas en la enfermedad celiaca ni la malabsorción se relacionan con el grado de daño mucoso o la longitud del intestino afectado.
- En presencia de síntomas gastrointestinales o evidencia de malabsorción deberían tenerse en cuenta las lesiones mínimas según la clasificación de Marsh.
- Una evaluación clínica, serológica, genética, e histológica, y en algunos casos con técnicas de imagen pueden ser necesarias para determinar la etiología. Ésta incluye historia y exploración física cuidadosas, serología completa, endoscopia alta con biopsias gástricas, test de *H. Pylori*, biopsias intestinales (4 de segunda porción y 2 de bulbo), en pacientes de alto riesgo, y colonoscopia con biopsias de colon izquierdo y derecho en pacientes seleccionados.
- El tratamiento debe ser dirigido a la etiología subyacente que se sospeche.
- Es importante también una reevaluación periódica, especialmente si los síntomas persisten y mientras la historia natural de la EM permanezca sin conocerse.
- Las investigaciones futuras deberían ir dirigidas a la evaluación del significado clínico, patogénesis de etiologías específicas, historia natural, biomarcadores específicos y secuelas a largo plazo, y las características patológicas /inmunológicas de cada causa que contribuye.

Bibliografía

1. Rostami K, Villanacci V. Microscopic enteritis: novel prospect in coeliac disease clinical and immuno-histogenesis. Evolution in diagnostic and treatment strategies. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 245-252 [PMID: 18657490 DOI: 10.1016/j.dld.2008.06.008]
2. Rostami K, Aldulaimi D, Holmes G, Johnson MW, Robert M, Srivastava A et al. Microscopic enteritis: Bucharest consensus. *World J Gastroenterol* 2015 March 7; 21(9): 2593-2604 [PMID: 25759526 ; doi: 10.3748/wjg.v21.i9.2593]
3. Özakıncı H, Kırmızı A, Savaş B, Kalkan Ç, Soykan I, Çetinkaya H, et al. Classification chaos in coeliac disease: Does it really matter? *Pathol Res Pract* 2016; 122(12): 1174-1178 [doi.org/10.1016/j.prp.2016.08.012].
4. Aziz I, Evans KE, Hopper AD, Smillie DM, Sanders DS. A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1392-1397 [PMID: 21050242 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04477.x]
5. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1020-1025 [PMID: 16831028]
6. Rosinach M, Esteve M, González C, Temiño R, Mariné M, Monzón H, Sainz E, et al. Lymphocytic duodenitis: aetiology and long term response to specific treatment. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 643-648 [PMID: 22497904 DOI: 10.1016/j.dld.2012.03.006]
7. Mirbagheri SA, Khajavirad N, Rakhshani N, Ostovaneh MR, Hoseini SME, Hoseini V. Impact of *Helicobacter pylori* infection and microscopic duodenal histopathological changes on clinical symptoms of patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2012;57(4):967-72. [doi: 10.1007/s10620-011-1960-z].
8. Santolaria S, Dominguez M, Alcedo J, Abascal M, Garcia Prats MD, Marigil M, et al. Lymphocytic duodenitis: etiological study and clinical presentations]. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:565-573 [PMID: 24007857 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.06.003].

9. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 732-738 [PMID: 22728033 DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.06.003].
10. Villanacci V, Del Sordo R. Angiotensin II receptor antagonist (Olmesartan) associated gastro-entero-colopathy. The multiform expressions of damage due to this class of drugs. *Dig. Liver Dis*, 2021;53(1260-61) . [DOI:https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.07.035].
11. (Del Sordo R, Volta U, Lougaris V, Parente P, Sidoni A, Facchetti M, et al. Histological Features of Celiac-Disease-like Conditions Related to Immune Checkpoint Inhibitors Therapy: A Signal to Keep in Mind for Pathologists. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 3;12(2):395. [PMID: 35204486; doi: 10.3390/diagnostics12020395].
12. Vidali F, Di Sabatino A, Broglio F, Cazzola P, Biancheri P, Vieira FT, et al. Increased CD8+ intraepithelial lymphocyte infiltration and reduced surface area to volume ratio in the duodenum of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 684-689 [PMID: 20201621; doi: 3109/00365521003663662].
13. Brar P, Kwon GY, Egbuna II, Holleran S, Ramakrishnan R. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39(1): 26-29; discussion 30-32 [PMID: 16982222 DOI: 10.1016/j.dld.2006.07.014].
14. Suzuki S, Goncalves CG, Meguid MM. Catabolic outcome from non-gastrointestinal malignancy-related malabsorption leading to malnutrition and weight loss. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 419-427 [PMID: 15930968 DOI: 10.1097/01.mco.0000172583.25009.ab].
15. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Röken C, Brasch J, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 2014;147:1012-1020.e4 [PMID: 25083606 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.046].
16. Losurdo G, Di Leo M, Santamato E, Giangaspero A, Rendina M, Luigiano C, et al. May Antitransglutaminase Levels Predict Severity of Duodenal Lesions in Adults with Celiac Disease?. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 5;57(11):1212. [PMID: 34833430. doi: 0.3390/medicina57111212].
17. Sergi, C., Villanacci, V. Carroccio, A. Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review. *BMC Gastroenterol* 6;21(1):5 [PMID: 33407153 doi.org/10.1186/s12876-020-01568-6].
18. Volta U, Caio G, Ghirardi C, Lungaro L, Mansueto P, et al. Minimal Lesions of the Small Intestinal Mucosa: More than Morphology. *Dig Dis Sci*. 2020; 65(10):2761-2768. [doi: 10.1007/s10620-020-06571-1].

NUEVAS GUÍAS TERAPÉUTICAS EN HEPATITIS B Y HEPATITIS D

New therapeutic approaches in Hepatitis B and Hepatitis D

Estévez Escobar M

HOSPITAL UNIVERSITARIO TORRECÁRDENAS. ALMERÍA.

Resumen

El virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis D ocasionan un espectro variable de enfermedades hepáticas, desde cuadros asintomáticos hasta hepatitis fulminante o hepatitis crónica. Debido a que, en su forma crónica, la enfermedad puede tener consecuencias fatales sobre el huésped por desarrollo de cirrosis, disfunción hepática y desarrollo de hepatocarcinoma, es importante el diagnóstico precoz para iniciar un tratamiento que cambie la historia natural de la enfermedad, mejorando así el pronóstico del sujeto. En la actual revisión, se recorren las opciones disponibles de tratamiento en hepatitis B así como las novedades terapéuticas que persiguen obtener, no solo

la supresión viral, sino la curación funcional. Además, se describe el actual escenario terapéutico en hepatitis D y el impacto que podrán tener sobre su manejo las nuevas moléculas en investigación, especialmente, Bulevirtide.

Palabras clave: hepatitis, delta, cirrosis, bulevirtide, interferon.

Abstract

The hepatitis B virus and the hepatitis D virus are the cause of a variable spectrum of liver diseases, from asymptomatic conditions to fulminant hepatitis or chronic hepatitis. Since this disease, in its chronic form, can have fatal consequences on the host due to the development of cirrhosis, liver dysfunction, and the development of



Matías Estévez Escobar
Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería.
matiasesteveze@gmail.com
@CastroAIAParato

hepatocellular carcinoma, early diagnosis is important to start a treatment that changes the natural history of the disease, thus improving individual's prognosis. In the current review, the available treatment options for hepatitis B are covered, as well as the therapeutic novelties that attempt to obtain, not only viral suppression, but also functional cure. In addition, the current therapeutic scenario in hepatitis D is also described, and the impact that the new molecules under investigation, especially Bulevirtide, may have on its management.

Keywords: hepatitis, delta, cirrhosis, bulevirtide, interferon.

Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus que pertenece a la familia Hepadnaviridae, con un DNA parcialmente bicatenario, circular, que codifica 7 proteínas¹. Una vez en el núcleo hepatocitario, el DNA en su forma relajada se replica mediante una transcriptasa inversa, y en su forma circular covalente cerrada (cccDNA), servirá de patrón para la síntesis de proteínas virales. Las nuevas partículas se liberan del hepatocito mediante un mecanismo no citolítico².

Por su parte, el virus de la hepatitis D (VHD), de la familia Kolmioviridae, posee una cadena única RNA, y es el virus humano más pequeño, considerado defectuoso porque precisa de la presencia del VHB (concretamente del antígeno S, HBsAg) para pasar a infectar al huésped, dado que no codifica proteínas estructurales. Por mecanismos poco conocidos, es característico que exista una supresión de la replicación VHB en estas circunstancias. El VHD, a través del HBsAg que lo envuelve, puede entrar en el hepatocito, donde codificará una proteína única, el antígeno Delta, con dos isoformas: una pequeña esencial para la replicación viral, y una grande esencial para el ensamblaje de nuevas partículas virales³. Se sugiere que el daño hepático viene mediado por la respuesta inmune del huésped, con especial participación de los linfocitos T-CD4+, y citoquinas inflamatorias como el interferón gamma, pero también existen dudas sobre una posible actividad citopática directa del virus en el hepatocito⁴.

Se estima que 296 millones de personas a nivel mundial tienen hepatitis crónica B, y que el número de nuevas infecciones por año es de 1,5 millones⁵ (82%

de casos incidentes en población pediátrica), con una incidencia decreciente en especial en países desarrollados fundamentalmente por la vacunación en neonatos⁶.

La prevalencia estimada de VHD entre pacientes HBsAg+ es de 4,5% con diferente distribución mundial⁷ y diferentes implicaciones clínicas, siendo el genotipo 1 el más frecuente, el 3 el más implicado en casos fulminantes, y el 5 el menos agresivo y con mejor respuesta a tratamiento⁸. En España, el perfil epidemiológico del VHD ha cambiado en las últimas décadas⁹, ya que se pasó de un número mayor de formas clínicas agudas en los años 80s (sobre todo en usuarios de drogas inyectables), a un descenso de éstas manteniéndose no obstante el número de diagnósticos de formas crónicas estable en los años subsiguientes, y experimentándose incluso una tendencia al aumento de casos, en relación con población inmigrante de áreas endémicas.

Existen discrepancias con respecto a la estimación real de prevalencia de VHD entre infectados por VHB, debido a que, aunque las recomendaciones generales en las últimas guías son el cribado universal a todos los HBsAg+^{1,10-12} (EASL, APASL y AEEH, siendo la AASLD la única que lo recomienda solo en determinados perfiles), estudios retrospectivos que analizan grandes cohortes de pacientes en seguimiento, arrojan tasas de cribado en vida real de 19-30%¹³.

La infección por VHB cursa de forma asintomática en la mitad de casos, pero puede ser fulminante en un 1% de cursos con ictericia especialmente en adultos. La persistencia del virus en forma crónica sucede en un 5% de adultos inmunocompetentes, pero hasta en un 90% en casos perinatales¹¹. Una vez en fase crónica, la progresión a cirrosis es de un 2-10% anual¹⁴ y, dentro de éstos, el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma, de un 2-5% anual¹⁵.

La historia natural del VHD viene influenciada por la cronología de la infección respecto al VHB, con dos escenarios diferentes. En la coinfección, definida como la infección simultánea de ambos agentes, la cronicidad es menor del 5% aclarándose ambos virus generalmente de forma espontánea, pero los casos fulminantes alcanzan un 39%, con mayor mortalidad por hepatitis aguda que en VHB. En la sobreinfección, definida como infección VHD sobre paciente con VHB crónica conocida o no, la cronicidad se produce hasta en un 70-90% de pacientes, con un curso

rápidamente progresivo que conduce a la cirrosis hepática a un 80% de pacientes en 5-10 años¹⁶. En este curso más agresivo, se ha comprobado que a mayor replicación viral, más rápida evolución a cirrosis. El riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma es también mayor, concretamente el doble en VHB-VHD que en mono infectados VHB, y hasta 6 veces mayor en triple infectados por VHB, VHD y virus de la inmunodeficiencia humana¹⁷.

Recientes observaciones, como contrapartida, identifican un curso más leve en pacientes con VHD crónica en los últimos años, con negativización espontánea del virus hasta en un 20% en un seguimiento a 3 años, algo que se atribuye al perfil actual de paciente VHD, generalmente procedente de países endémicos¹⁸.

Tratamiento VHB

El objetivo del tratamiento VHB es el descenso de la carga viral con el fin de disminuir los eventos y la mortalidad a largo plazo, disminuir el riesgo acumulado de hepatocarcinoma, y permitir que revierta la fibrosis en algunos casos. A pesar de dicha supresión de replicación, se sabe que el DNA viral en su forma cccDNA persiste por tiempo indeterminado en el interior del hepatocito.

Previo a conocer las opciones terapéuticas, es importante definir conceptos relacionados con la respuesta, subdividida en cuatro tipos¹¹:

- **Respuesta virológica:** Se obtiene con la indetectabilidad del DNA viral durante la terapia con análogos de nucleós(t)idos (ANs), o con el descenso por debajo de 2000UI/ml en semanas 24 y 48 de terapia con interferón pegilado alfa (IFN-a). La respuesta se considerará parcial si tras un año con ANs, el DNA sigue detectable pero ha descendido >1log. El rebrote virológico es el aumento de DNA >1log con respecto al mínimo registrado, en dos determinaciones. Por último, si el DNA es <2000UI/ml durante un año tras la suspensión de terapia (ANs o IFN-a), se considera que hay respuesta sostenida.

- **Respuesta serológica:** La respuesta serológica HBe viene definida por la desaparición del HBeAg y desarrollo de HBeAc. La respuesta serológica HBs es la desaparición del HBsAg en dos determinaciones separadas en el tiempo.
- **Respuesta bioquímica:** Es la normalización de las cifras de GPT.
- **Respuesta histológica:** Es descender al menos 2 puntos la actividad necroinflamatoria en la clasificación de Ishack.

La indicación de tratamiento varía entre las guías de práctica clínica pero, en general, el resumen de escenarios en los que se recomienda es^{1,10-12}:

Pacientes VHB con cirrosis hepática (si es compensada, algunos autores lo consideran opcional si viremia indetectable o baja).

Pacientes con actividad necroinflamatoria evidente, manifestada por GPT>2xVN y viremia elevada (>20.000 UI/ml).

Pacientes que no presentan actividad necroinflamatoria evidente pero presentan viremia >2000 UI/ml, si cumplen alguno de los siguientes: GPT elevada, Actividad grado 2, Fibrosis estadio 2 (Scheuer), o Elastografía >9kPa con GPT normal.

Pacientes inmunotolerantes (infección AgE+ con GPT normal) si son mayores de 30 años.

Pacientes con viremia detectable y alguna de las siguientes: antecedentes familiares de hepatocarcinoma, manifestaciones extrahepáticas de VHB, o elevado riesgo de transmisión (por conductas de riesgo o motivos laborales).

Opciones actuales de tratamiento VHB

Interferón pegilado alfa

El tratamiento con IFN-a obtiene una respuesta basada en la actividad antiviral e inmunorreguladora de esta citoquina; es de administración subcutánea, durante 48 semanas, y presenta una elevada tasa de efectos adversos.

Tras su suspensión, se obtiene DNA < 60-80 UI/ml en un 7-19% de pacientes y normalización de GPT en un 32-59%, que por lo general es transitoria. La pérdida de HBsAg se produce en un 3-7% de pacientes, y la seroconversión HBe en un 29-32% de los HBeAg+, siendo ésta duradera a largo plazo (>80% a 5 años)¹. Estos modestos resultados, sumados a su complejidad posológica que se resume en **Figura 1**, hacen que el IFN-a haya caído en desuso en favor de los ANs.

Análogos de los nucleósidos y nucleótidos

Aunque han existido moléculas precedentes, en la actualidad, son tres los fármacos orales utilizados para el tratamiento^{1,11,12}:

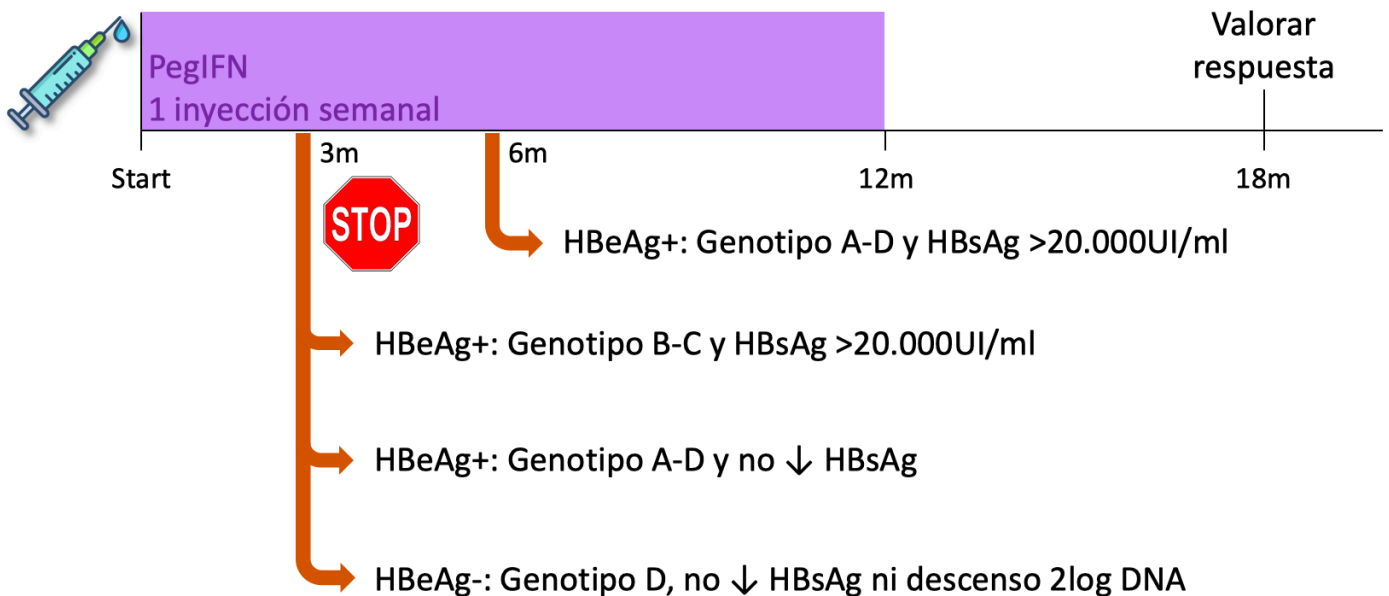
- Entecavir (ETV, análogo nucleósido)
- Tenofovir disoproxil fumarato (TDF, análogo nucleótido)
- Tenofovir alafenamida (TAF, análogo nucleótido)

Los tres son fármacos orales de fácil posología, toma única diaria, y obtienen una supresión mantenida de la replicación viral por su efecto inhibidor de la acción de la

DNA-polimerasa, con el inconveniente de precisar terapia prolongada, en muchos casos por tiempo indefinido. Dicha supresión reduce significativamente el daño necroinflamatorio, así como la fibrosis, pudiendo en algunos casos revertir la cirrosis hepática¹⁹. Debido a su alta barrera de resistencia, la aparición de resistencias es anecdótica, y el perfil de seguridad es excelente incluso en pacientes cirróticos, destacando tan solo la posibilidad de insuficiencia renal y pérdida de densidad ósea con TDF (ambos efectos no se producen con TAF).

La indetectabilidad del DNA se da en 94-96% HBeAg+ y 98-99% HBeAg-, a 5 años. La normalización de transaminasas se produce en un 73-80% HBeAg+ y 85-95% HBeAg-, a 5 años. La seroconversión HBe se registra en un 40-41% de pacientes HBeAg+, a 5 años, y en este perfil la pérdida de HBsAg se puede dar hasta en un 5-10% de casos. Dicha pérdida de antígeno S es registrada, por el contrario, en <1% de pacientes HBeAg- a 5 años²⁰.

Nuevas estrategias de tratamiento VHB



Pauta de tratamiento con Interferón pegilado en Hepatitis B, con recomendaciones de parada guiadas por la respuesta.

Figura 1

Ante la eficacia de los ANs, pero su baja tasa de seroconversión HBs, se han estudiado diferentes estrategias alternativas.

Retirada de ANs en HBeAg-

En pacientes HBeAg+, un objetivo secundario del tratamiento es la seroconversión HBe, la cual supone un criterio de suspensión del tratamiento tras un periodo de consolidación de 12 meses una vez desarrollado el HBeAc, en pacientes sin cirrosis.

En pacientes HBeAg-, las guías recogen la opción de retirada de ANs en pacientes sin cirrosis que presentan respuesta virológica de al menos 3 años. En estos pacientes, se indica un seguimiento estrecho en especial el primer año, para detectar posible recaída clínica (definida por DNA>2.000UI/ml y GPT>2xVN) o virológica (DNA>2.000UI/ml). Afortunadamente, solo se han comunicado casos anecdóticos de hepatitis grave tras esta estrategia²¹, siendo en general segura y con una respuesta a retratamiento, en caso de recaída, similar a la del tratamiento en primera línea^{22,23}. El 31,3% de pacientes muestran respuesta virológica en un seguimiento a 3 años²⁴.

Son muchos los trabajos que intentar precedir la respuesta al cese del tratamiento. Liu Y. y cols describieron en un meta-análisis que eran los niveles de HBsAg previos a inicio del tratamiento el elemento independientemente relacionado con la respuesta sostenida tras la retirada²⁵, y en un estudio multicéntrico sobre más de 1.500 pacientes se identificó el punto de corte de 1.000 UI/ml en pacientes caucásicos para la toma de decisiones (los pacientes con >1.000 UI/ml alcanzaban a 4 años hasta un 41% de pérdida de HBsAg, frente a un 5% en los pacientes con >1.000 UI/ml)²⁶.

Combinaciones terapéuticas

Dados el efecto antiviral y el inmunomodulador de ANs e IFN- α , respectivamente, son muchos los estudios que han intentado encontrar la combinación de ambos que obtuviese mayor pérdida de HBs, optimizando así los beneficios del tratamiento. Los resultados se reflejan en la **Figura 2**, y como puede verse, las estrategias se resumen en tres:

Combinación, es decir, ambos fármacos se administran de forma concomitante.

Añadir (“add-on”), es decir, comenzar el segundo tratamiento cuando el paciente ya lleva un tiempo con el primero.

Cambiar (“switch-to”), lo que significa comenzar el segundo tratamiento coincidiendo con la finalización del primero.

De éstas, los resultados más prometedores se obtienen con la combinación, con RR de pérdida de HBsAg de 15,5 frente a la monoterapia con ANs, y también del cambio de ANs a IFN- α , con un RR de pérdida de HBsAg de 12,1, frente a monoterapia con ANs²⁷.

A pesar de estos datos, estas estrategias no han prosperado fundamentalmente por la mala tolerancia clínica a IFN- α .

Nuevos fármacos para VHB

Las moléculas en actual experimentación para el tratamiento del VHB intervienen bien en el ciclo replicativo del virus, o bien en la respuesta inmune del huésped²⁸. La **Tabla 1** resume las características de los fármacos en estudio, y su mecanismo de acción^{29,30}.

De todos ellos, destacan los resultados preliminares con Bepirovirsen y con los polímeros de ácidos nucleicos (NAP).

Bepirovirsen es un oligonucleótido de sentido inverso que actúa sobre el RNA mensajero del VHB disminuyendo los niveles de proteínas virales; se administra de forma semanal, en inyección subcutánea. En el ensayo fase 2b en el que participaron 457 individuos, la mitad recibió el fármaco en monoterapia y la otra mitad, con ANs, durante 24 semanas. Un 10% de los pacientes en monoterapia y un 9% de los pacientes con ANs alcanzaron el objetivo primario de pérdida de HBsAg y DNA indetectable mantenidos en semana 24^a tras fin de tratamiento. Un 3% (n=17) de pacientes tuvo que suspender el protocolo por efectos adversos. Los secundarismos clínicos más comunes fueron locales en zona de inyección, y en laboratorio la hipertransaminasemia, la trombopenia y la insuficiencia renal generalmente leves, presentando efectos adversos graves menos de un 10% de pacientes³¹.

Los NAP inhiben el ensamblaje y liberación de las partículas subvirales. Las moléculas REP-2139 y REP-2165 han demostrado en un ensayo fase 2 incrementar la curación

Inh de la replicación viral	Moduladores del ensamblaje de la cápside	JNJ-6379 ABI-H0731 (Vebicorvir) RG-7907 GLS-4 AB-836	Fase 1/2
	INH DE LA ENTRADA	Bulevirtide	Fase 2
Inh de antígenos virales	Interferencia RNA: • siRNA • Oligonucleótidos de sentido inverso	JNJ-3989 AB-729 VIR-2218 GSK3228836 (Bepirovirsen)	Fase 2/3
	Inh de la liberación HBsag: Polímeros de AcNucleicos	REP-2139 REP-2165	Fase 1/2
	Agonistas del receptor toll-like	Vesatolimod Selgantolimod	Fase 2
Immunomoduladores	Vacunas terapéuticas s terapéuticas	JNJ-0535 VTP-300 VBI-2601 GS-4774	Fase 1/2
	Inhibidores del Inhibidores del checkpoint	ASC22 (Enfamilimab) Nivolumab	Fase 1/2
	Anticuerpos monoclonales	VIR-3434	Fase 1

Tabla 1

Mecanismo de acción y nombre de los fármacos en actual investigación para VHB.

Meta-análisis, 49 estudios (33 RCT, 16 NRSI)

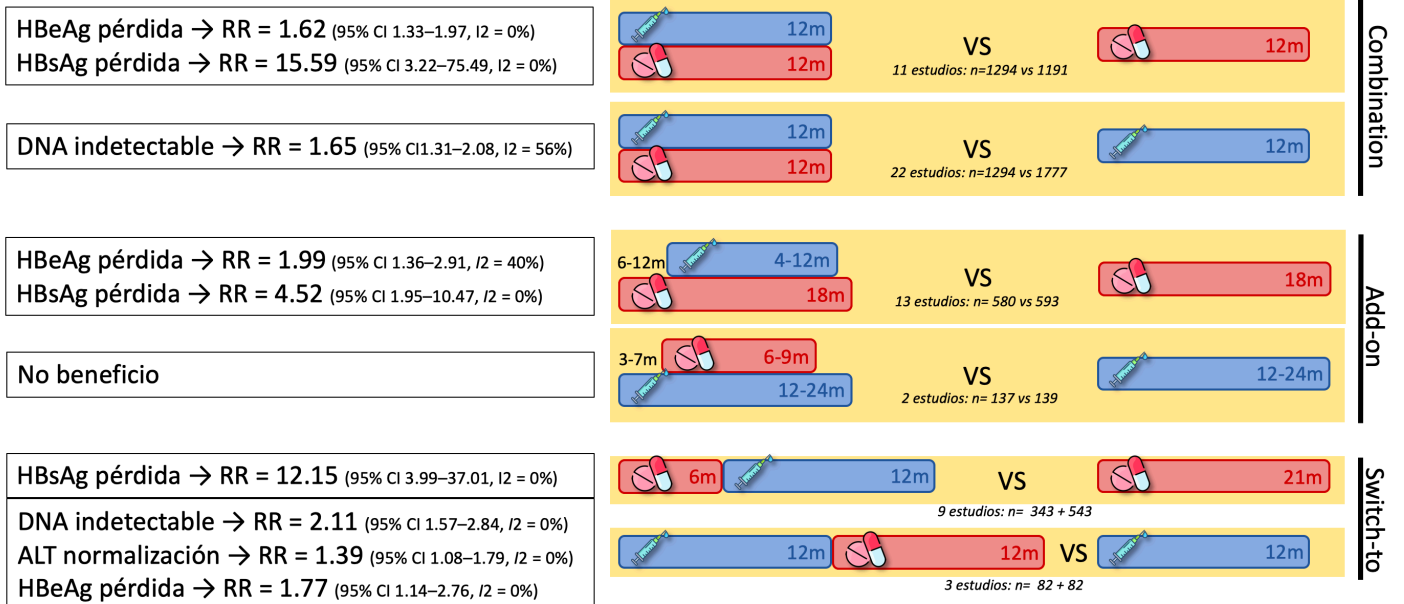


Figura 2

Esquemas terapéuticos que han sido estudiados, empleando Interferón Pegylado y Análogos de Nucleó(s)tidos, y sus resultados.

funcional con una buena tolerancia. Su administración es intravenosa, semanal, y se asoció a IFN- α y a TDF durante 48 semanas, en 40 pacientes que habían recibido 24 semanas previas de terapia con TDF (la mitad, de forma inmediata, y la mitad tras otras 24 semanas con IFN- α y TDF). Al final del tratamiento, 24/40 pacientes obtuvieron HBsAg indetectable, siendo esta respuesta duradera (seguimiento 48 semanas) en 13/40, un 32,5%. Los efectos adversos propios del IFN- α (plaquetopenia, leucopenia) no se vieron incrementados al asociar NAP, sí la hipertransaminasemia, que se resolvió espontáneamente en el seguimiento³².

Tratamiento VHD

Opciones actuales de tratamiento VHD

La única molécula aprobada para VHD hasta el pasado año había sido IFN- α , con un perfil de tolerancia bajo, que en monoterapia o en combinación con ANs obtiene un 29% de respuesta (RNA indetectable)³³. Además de ser un fármaco mal tolerado, presenta el inconveniente de que las recaídas del VHD son, a veces, tardías, comprobándose en observaciones posteriores que dicha respuesta viral se mantenía tan solo en un 12% en un seguimiento a 4,3 años³⁴. Su administración es subcutánea, semanal, durante 48 semanas, con una regla de parada en semana 24^a para pacientes que no obtienen un descenso de 3log RNA-VHD, ya que la probabilidad de respuesta en dicho caso se reduce al 5%³⁵.

Por todo ello, su indicación en las guías de práctica clínica es solo en pacientes compensados (1,11), restringiéndose la recomendación de tratamiento en las guías americanas a pacientes que además presenten RNA elevado e hipertransaminasemia¹².

Aunque se sabe que los ANs no tienen eficacia frente al VHD, se recomienda su uso concomitante en pacientes con signos de replicación viral (DNA > 2000UI/ml).

Nuevas dianas terapéuticas para VHD

Bulevirtide

La molécula Bulevirtide (BLV), de administración subcutánea diaria, es el único fármaco aprobado para el

tratamiento VHD tras varios años con IFN- α como única opción terapéutica. Aunque tiene la aprobación de FDA y EMA, no se encuentra aún disponible en España más allá de prescripciones en uso compasivo, a espera de Informe de Posicionamiento Terapéutico, que se espera en los próximos meses. Su mecanismo de acción es la unión a una proteína transportadora de la membrana del hepatocito, el polipéptido cotransportador del taurocolato de sodio (NTCP), inactivándola, impidiendo así la normal entrada del virus mediante la unión del HBsAg al NTCP³⁶.

En los ensayos fase 2, BLV se ha estudiado en combinación con ANs en terapias de 24 semanas, obteniendo respuesta virológica (en adelante, definida como indetectabilidad de RNA del VHD) a fin de tratamiento en porcentaje variable, pero con recidiva en el seguimiento en el 100% de pacientes³⁷.

También se ha estudiado en monoterapia y en diferentes dosis combinado con IFN- α en el ensayo MYR-203, con 4 brazos de 15 pacientes, tratados 48 semanas. A las 24 semanas tras fin de tratamiento, solo en el brazo de BLV a dosis de 2mg con IFN- α se observaron pacientes con respuesta virológica³⁸.

En el MYR-204, un total de 175 pacientes se dividieron en 4 brazos (IFN- α 48s, IFN- α +BLV2mg 48s seguidas de otras 48s con BLV, IFN- α +BLV10mg 48s seguidas de otras 48s con BLV, y BLV10mg 96s). Aunque la respuesta virológica en semana 24^a tras fin de tratamiento fue mayor en los brazos de terapia combinada (24% con BLV2mg y 34% con BLV10mg), la respuesta combinada definida como indetectabilidad de RNA-VHD y normalización de transaminasas, se produjo especialmente en el grupo en monoterapia con BLV (50% frente a 13% en IFN- α , 30% en combinación con BLV2mg y 24% en combinación con BLV10mg).

Los datos pivotaes más recientes provienen del ensayo en fase 3 MYR-301, en el que 150 pacientes VHD (la mitad, con cirrosis hepática) se distribuyen en 3 grupos de tratamiento en monodosis de BLV: 10mg durante 96s, 2mg durante 144s y 10mg durante 144s. Los resultados en semana 48 muestran que la respuesta viral es de un 12% y 20% en dosis de BLV 2mg vs BLV 10mg, respectivamente, y la respuesta combinada, de un 45% y 48%³⁹.

Gracias al acceso precoz disponible en algunos países, contamos con resultados en vida real. Todos ellos están realizados con BLV a dosis de 2mg, única aprobada por EMA.

La cohorte francesa incluye 146 pacientes (64% con fibrosis avanzada o cirrosis), 77 de los cuales recibieron BLV en monoterapia, y 56 tratamiento combinado con IFN-a durante 48 semanas. En semana 48, obtuvieron respuesta virológica el 39% de pacientes con BLV frente a 85% de los pacientes con IFN-a+BLV, mientras que la normalización de transaminasas se produjo en un 49% y 36%, respectivamente⁴⁰.

La cohorte alemana incluye 121 pacientes coinfectados (52% de cirróticos) que recibieron BLV 2mg en monoterapia o bien junto a ANs, realizándose un seguimiento medio de 38±17 meses. Se produjo un descenso ³log RNA en 87/114 pacientes (76,3%) y, entre éstos, indetectabilidad en 25/114 (21,9%). Sobre un subgrupo de 33 pacientes, se dataron los resultados en semanas 12 y 24, y se vio que en semana 12^a, el 34,6% de los pacientes con hipertransaminasemia, había normalizado GPT (9/26 pacientes), algo que mantuvo en semana 24^a en el 19,2% de estos pacientes (5/26 pacientes)⁴¹.

Tanto en fase 3 como en vida real, BLV fue bien tolerado, sin efectos adversos graves, predominando cefalea, astenia, reacción local en punto de inyección, y prurito (12-16% de casos), sin que se precisaran suspensiones de tratamiento

por secundarismos. En laboratorio, el hallazgo más común es el ascenso de ácidos biliares, en >90% de pacientes³⁹⁻⁴¹.

Quedan incertidumbres sobre la duración del tratamiento, predictores de respuesta y posibles reglas de parada, pero a la espera de su aprobación nacional, BLV se dibuja como una terapia segura, apta en cirróticos, y con claros beneficios para el paciente respondedor.

Otros fármacos en desarrollo

Dada la dependencia que el VHD tiene del HBsAg para su ciclo replicativo, muchos de los fármacos en investigación de los mencionados en el apartado de VHB, que obtienen la curación funcional con la pérdida del HBsAg, se están investigando como posibles dianas terapéuticas indirectas para VHD. En la **Figura 3**, se resumen los principales fármacos en desarrollo más allá de Bulevirtide.

Los NAP, de forma similar a como sucedía con el VHB, impiden el ensamblaje viral y la posterior liberación, con resultados prometedores en fase 2, sobre un pequeño número de pacientes. Su perfil de tolerancia es aceptable, con

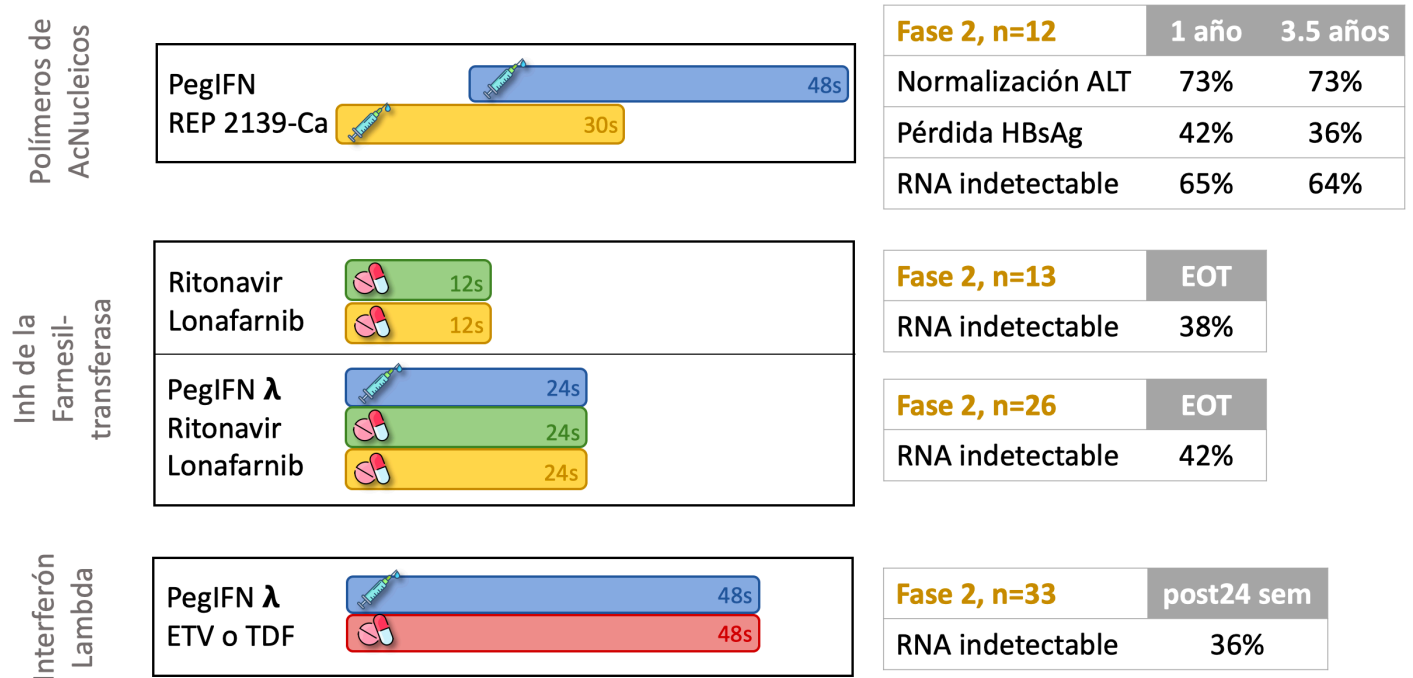


Figura 3

Mecanismo de acción y datos de eficacia en nueva moléculas en investigación para VHD.

elevaciones de transaminasas que parecen correlacionarse con la posterior respuesta viral de VHB y VHD⁴².

Lonafarnib es un inhibidor de la farnesil-transferasa que impide la prenilación, mecanismo por el cual se une una molécula hidrofóbica a una proteína vírica (HDAG en su forma grande), para así poder unirse a la membrana celular para la liberación. En los estudios fase 2, sobre pocos pacientes, se obtienen un 38% y 42% de indetectabilidad de RNA al fin del tratamiento, en combinación con Interferón Lambda (IFN- λ) o no, respectivamente. Se administra con Ritonavir como potenciador, al inhibir a la familia 3 del Citocromo P-450, y su posología es oral, con un elevado número de efectos adversos, en especial gastrointestinales^{43,44}. Actualmente, está en marcha el ensayo en fase 3 para valorar su eficacia y eventos adversos (NCT03719313).

El IFN- λ actúa de modo similar al IFN- α , inhibiendo la replicación viral y especialmente como inmunomodulador, pero sus receptores tienen menor expresión tisular, lo cual orienta el efecto sobre el hepatocito, lo que implica un menor número de efectos adversos, y por tanto, mejor tolerancia. Con similares datos de eficacia, se convierte así en una excelente alternativa al IFN- α ⁴⁵. Hay en marcha un ensayo en fase 3 (NCT05070364), administrado durante 48 semanas junto a ANs.

Conclusiones

En resumen, contamos con excelentes tratamientos para el control virémico del VHB, pero aún no se ha encontrado la estrategia terapéutica que, a la respuesta virológica, añada la curación funcional con pérdida del HBsAg. En VHD, por contra, contaremos en breve con un nuevo tratamiento subcutáneo que, empleado con o sin IFN- α , mejorará la respuesta a la terapia actual, lo que cambiará el manejo y, con suerte, el pronóstico de pacientes coinfectados VHB-VHD.

Bibliografía

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398.
2. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res.* 2020 Oct;182:104925.
3. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol.* 2019 Aug 28;25(32):4580-4597.
4. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut.* 2021 Sep;70(9):1782-1794.
5. CDA Foundation Polaris Observatory. Prevalence of HBsAg. <https://cdafound.org/premium-dashboard/>. (Acceso Marzo 2023).
6. Razavi-Shearer, D. The incidence of chronic HBV by age at the global and regional level, 2022. *The liver meeting, AASLD 2022. Oral 30.*
7. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):523-532.
8. Le Gal F, Bricler S, Drugan T, Alloui C, Roulot D, Pawlotsky JM, Dény P, Gordien E. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology.* 2017 Dec;66(6):1826-1841.
9. Buti M, Homs M, Rodríguez-Frias F, Funalleras G, Jardí R, Sauleda S, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat.* 2011 Jun;18(6):434-42.
10. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016 Jan;10(1):1-98.
11. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;43(9):559-587.

12. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-1599.
13. Robert J, Wong, Bolin N, Yi Z, Mae T. High prevalence of Hepatitis Delta Virus infection among ethnically diverse, urban, safety-net populations with chronic Hepatitis B infection. AASLD Liver Meeting 2022, Washington DC. Abstract 20, Oral.
14. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-52.
15. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016;36:1239-1251.
16. Hercun J, Koh C, Heller T. Hepatitis Delta: Prevalence, Natural History, and Treatment Options. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Jun;49(2):239-252.
17. Kamal H, Fornes R, Simin J, Stål P, Duberg AS, Brusselsaers N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2021 Oct;28(10):1431-1442.
18. Palom A, Sopena S, Riveiro-Barciela M, Carvalho-Gomes A, Madejón A, Rodríguez-Tajes S, et al. One-quarter of chronic hepatitis D patients reach HDV-RNA decline or undetectability during the natural course of the disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Aug;54(4):462-469.
19. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381:468-75.
20. Roade L, Riveiro-Barciela M, Esteban R, Buti M. Long-term efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B. *Ther Adv Infect Dis*. 2021 Feb 5;8:2049936120985954.
21. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology*. 2000 Sep;32(3):635-9.
22. He D, Guo S, Chen W, et al. Long-term outcomes after nucleos(t)ide analogues discontinuation in chronic hepatitis B patients with HBeAg-negative. *BMC Infect Dis*. 2013;13:458.
23. Kranidioti H, Manolakopoulos S, Khakoo SI. Outcome after discontinuation of nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B: relapse rate and associated factors. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):173-181.
24. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology*. 2016 May;63(5):1481-92.
25. Liu Y, Jia M, Wu S, Jiang W, Feng Y. Predictors of relapse after cessation of nucleos(t)ide analog treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2019 Sep;86:201-207.
26. Hirode G, Choi HSJ, Chen CH, Su TH, Seto WK, Van Hees S, et al. Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study). *Gastroenterology*. 2022 Mar;162(3):757-771.e4.
27. Liu J, Wang T, Zhang W, Cheng Y, He Q, Wang FS. Effect of combination treatment based on interferon and nucleos(t)ide analogues on functional cure of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020 Dec;14(6):958-972.
28. Tang Y, Liang H, Zeng G, Shen S, Sun J. Advances in new antivirals for chronic hepatitis B. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Feb 2;135(5):571-583.
29. Degasperi E, Anulli MP, Lampertico P. Towards a Functional Cure for Hepatitis B Virus: A 2022 Update on New Antiviral Strategies. *Viruses*. 2022 Oct 29;14(11):2404.
30. Jeng WJ, Lok ASF. What will it take to cure hepatitis B? *Hepatol Commun*. 2023 Mar 24;7(4):e0084.
31. Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, Tsuji K, Janssen HLA, Pojoga C, et al; B-Clear Study Group. Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection. *N Engl J Med*. 2022 Nov 24;387(21):1957-1968.
32. Bazinet M, Pântea V, Placinta G, Moscalu I, Cebotarescu V, Cojuhari L, et al. Safety and Efficacy of 48 Weeks REP 2139 or REP 2165, Tenofovir Disoproxil, and Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients With Chronic HBV Infection Naïve to Nucleos(t)ide Therapy. *Gastroenterology*. 2020 Jun;158(8):2180-2194.

33. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, et al; HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011 Jan 27;364(4):322-31.
34. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al; HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2014 Jul;60(1):87-97.
35. Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec;13(13):2342-49.e1-2.
36. Petersen J, Dandri M, Mier W, Lütgehetmann M, Volz T, von Weizsäcker F, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope protein. *Nat Biotechnol.* 2008 Mar;26(3):335-41.
37. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, Blank A, Voronkova N, Stepanova T, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jan;23(1):117-129. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00318-8.
38. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. 48 weeks of high dose (10 mg) bulevirtide as monotherapy or with peginterferon alfa-2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J Hepatol.* 2020;73(suppl 1):S52-3.
39. Wedemeyer H., Aleman S., Andreone P., Blank A., Brunetto M., Bogomolov P., et al. Bulevirtide Monotherapy at Low and High Dose in Patients with Chronic Hepatitis Delta: 24 Weeks Interim Data of the Phase 3 Myr301 Study. *J. Hepatol.* 2021;75:S294-S803.
40. De Ledinghen V, Hermabessiere P, Metivier S, et al. Bulevirtide with or without peginterferon in HDV infected patients in a real-life setting: two-year results from the French multicenter early access program. *Hepatology.* 2022;76(Abstract):28.
41. Dietz-Fricke C, Tacke F, Zöllner C, Demir M, Schmidt HH, Schramm C, et al. Treating hepatitis D with bulevirtide - Real-world experience from 114 patients. *JHEP Rep.* 2023 Mar 15;5(4):100686. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.
42. Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Anderson M, et al. Persistent Control of Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus Infection Following REP 2139-Ca and Pegylated Interferon Therapy in Chronic Hepatitis B Virus/Hepatitis Delta Virus Coinfection. *Hepatology Commun.* 2020 Nov 13;5(2):189-202.
43. Yurdaydin C, Keskin O, Yurdcu E, Çalışkan A, Önem S, Karakaya F, et al. A phase 2 dose-finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis. *Hepatology.* 2022 Jun;75(6):1551-1565.
44. Koh C, Hercun J, Rahman F, et al. A phase 2 study of peginterferon lambda, lonafarnib and ritonavir for 24 weeks: end-of-treatment results from the LIFT HDV study. *J Hepatol.* 2020;73(suppl):S130.
45. Hamid S, Etzion O, Lurie Y, et al. A phase 2 randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of pegylated interferon lambda monotherapy in patients with chronic hepatitis delta virus infection: interim results from the LIMT HDV Study. *AASLD 2017; 2017.*

TERAPIA DE VACÍO ENDOSCÓPICA EN EL TRATAMIENTO DE DEFECTOS TRANSMURALES DEL TRACTO DIGESTIVO ALTO

Endoscopic vacuum therapy role in the treatment of upper gastrointestinal tract defects

Fernández Cornax A, Gómez Rodríguez P, Bracho González M, Vázquez Pedreño L, Jiménez Pérez M

HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA. MÁLAGA.

Resumen

Los defectos transmurales del tracto gastrointestinal superior suponen una situación clínica compleja, asociando una elevada morbilidad.

El desarrollo de la endoscopia en los últimos años ha reducido progresivamente la necesidad de intervención quirúrgica en estos casos. Se han descrito diversas técnicas endoscópicas utilizadas en el cierre de estos defectos, destacando la colocación de stents metálicos recubiertos.

La Terapia de vacío endoluminal (TVE) es una técnica emergente en el tratamiento endoscópico de

fístulas, dehiscencias y otros defectos transmurales del tracto gastrointestinal superior. Consiste en la aplicación intracavitaria o intraluminal de presión negativa continua para favorecer el cierre del defecto.

Este nuevo método destaca por su seguridad, su baja tasa de eventos adversos y su eficacia respecto a otras técnicas aplicadas en este contexto. Su principal inconveniente es la necesidad de revisión endoscópica repetida para el recambio del sistema utilizado.

En esta revisión se abordan los aspectos básicos de la TVE, sus potenciales aplicaciones en la práctica clínica y la evidencia científica que existe actualmente para su indicación respecto a otras terapias endoscópicas utilizadas en este contexto.



Alberto Fernández Cornax
Hospital Regional Universitario de Málaga
albertocornax@hotmail.es
@DrCornax

Palabras clave: terapia de vacío, fistula, dehiscencia, perforación, endoscopia.

Abstract

Transmural defects of the upper gastrointestinal tract are complex clinical events due to his great morbimortality.

The progressive development of endoscopy during these late years have progressively decreased the need of surgical intervention in these cases. Several endoscopic techniques have been described for the closure of these defects, being the placement of metallic covered stents one of the most important methods.

Endoscopic vacuum therapy is an emergent technique for the endoscopic treatment of fistules, leakages and other transmural defects of the upper gastrointestinal tract. It consists of the intracavity or intraluminal application of a negative pressure in order to help the closure of the defect.

This new technique has proven to be safe, with infrequent adverse events and it could be more effective compared to other techniques applied in this context. His main inconvenience is the need of several endoscopic procedures in order to recharge the vacuum system.

In this review we are analyzing the basics of the endoscopic vacuum therapy, their potential applications in clinical practice and the evidence about his indication face to other endoscopic therapies.

Keywords: endoscopic vacuum therapy, fistule, leakage, endoscopy.

Introducción

Los defectos transmurales del tracto digestivo alto suponen una situación clínica compleja debido a la alta morbimortalidad asociada a su aparición, principalmente en relación a las complicaciones sépticas derivadas de la mediastinitis y/o peritonitis secundarias a la fuga de contenido digestivo^{1,2}.

Esta patología generalmente tiene lugar en relación con iatrogenia secundaria a tratamiento quirúrgico o endoscópico. Podemos clasificar los defectos transmurales de la siguiente manera:

- **Perforación:** defecto agudo de la pared gastrointestinal. Puede tener lugar de manera iatrogénica al realizar un procedimiento endoscópico, o tener su origen en otra patología gastrointestinal asociada (Síndrome de Boerhaave, úlcera péptica...).
- **Dehiscencia o fuga anastomótica:** comunicación entre la luz gastrointestinal y el espacio extraluminal producida por la disrupción de una anastomosis quirúrgica. Esta complicación es relativamente frecuente en el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago, con tasas de dehiscencia de hasta el 20% en diversos estudios³.
- **Fistula:** comunicación anómala entre el tracto gastrointestinal y otros órganos o cavidades epitelizadas, proceso producido frecuentemente tras el mantenimiento de una fuga anastomótica.

Tradicionalmente la cirugía era la única opción terapéutica en estos pacientes. Actualmente el abordaje endoscópico se posiciona como una alternativa considerable en la resolución de estos defectos, principalmente debido a la menor invasividad de la endoscopia respecto a la cirugía⁴.

Entre las herramientas endoscópicas utilizadas actualmente para la resolución de esta situación destacan:

- Clips endoscópicos “through the scope” (TTS): perforaciones agudas <10mm.
- Clips premontados sobre capuchón (sistema OVESCO): perforaciones o fugas de pequeño tamaño (10-20mm).
- Prótesis metálicas autoexpandibles “self-expanding metal stents” (SEMS): defectos superiores a los 20mm. Se pueden utilizar tanto prótesis totalmente recubiertas como parcialmente recubiertas en el cierre de estos defectos.

- Otros: sistemas de sutura endoscópica, pegamentos...

La SEMS se ha impuesto como el tratamiento endoscópico de elección en estos casos, permitiendo obtener una tasa de éxito en el cierre del defecto superior al 80% en diversos estudios^{4,5}.

Respecto a la elección del tipo de prótesis, hay que tener en cuenta las características de cada dispositivo. Mientras que en las **SEMS completamente recubiertas** destaca como principal complicación la posibilidad de migración de la prótesis, en las SEMS parcialmente recubiertas se produce una mayor fijación a la mucosa al provocar una reacción de crecimiento hiperplásico del tejido subyacente, reduciendo así la posibilidad de migración.

Como desventaja, en las **SEMS parcialmente recubiertas** se puede producir una inclusión de la prótesis en la mucosa, condicionando dificultad o incluso imposibilidad para su retirada. Por este motivo, se recomienda el recambio o retirada de este tipo de prótesis en las cuatro semanas siguientes a su colocación. En caso de inclusión de la prótesis e imposibilidad en su retirada, se ha descrito la colocación coaxial de otra prótesis para favorecer una necrosis tisular que ayuda a la retirada de ambos dispositivos en los días posteriores a su colocación.

En la actualidad, contamos con una nueva herramienta emergente en el tratamiento de esta patología, la terapia de vacío endoluminal (TVE).

Mecanismo de acción

El principio fundamental sobre el que se sustenta la TVE es la producción de una presión negativa en el interior de la cavidad a tratar, generalmente entre -75 y -125 mmHg.

La aplicación de una presión negativa uniforme produce un colapso en las paredes de la cavidad infectada, estimulando la formación de tejido de granulación y el desbridamiento de la zona, así como la eliminación de secreciones y detritus celulares. Asimismo, reduce el edema intersticial y mejora la vascularización de la cavidad, ayudando en última instancia al drenaje activo del foco séptico y al cierre de la cavidad.

Materiales y dispositivos

Para generar la presión negativa, se debe colocar un material poroso sobre el defecto o la cavidad. Este material se conectará a través de un tubo plástico externalizado a una bomba de presión negativa. Al ejercer la presión negativa, las propias paredes de la cavidad colapsan alrededor del material, aislando la zona deseada. Los materiales empleados son:

Espojas de poliuretano: presentan mayor tamaño, aunque se adaptan mejor a la cavidad y tienen una mayor capacidad de desbridamiento.

Films o membranas permeables de poro abierto: tienen un tamaño menor, lo que facilita su colocación en cavidades más pequeñas.

La colocación de la esponja puede realizarse a nivel endoluminal, en el caso de defectos pequeños, o de forma intracavitaria en el caso de defectos de mayor tamaño, introduciendo la esponja dentro de la cavidad.

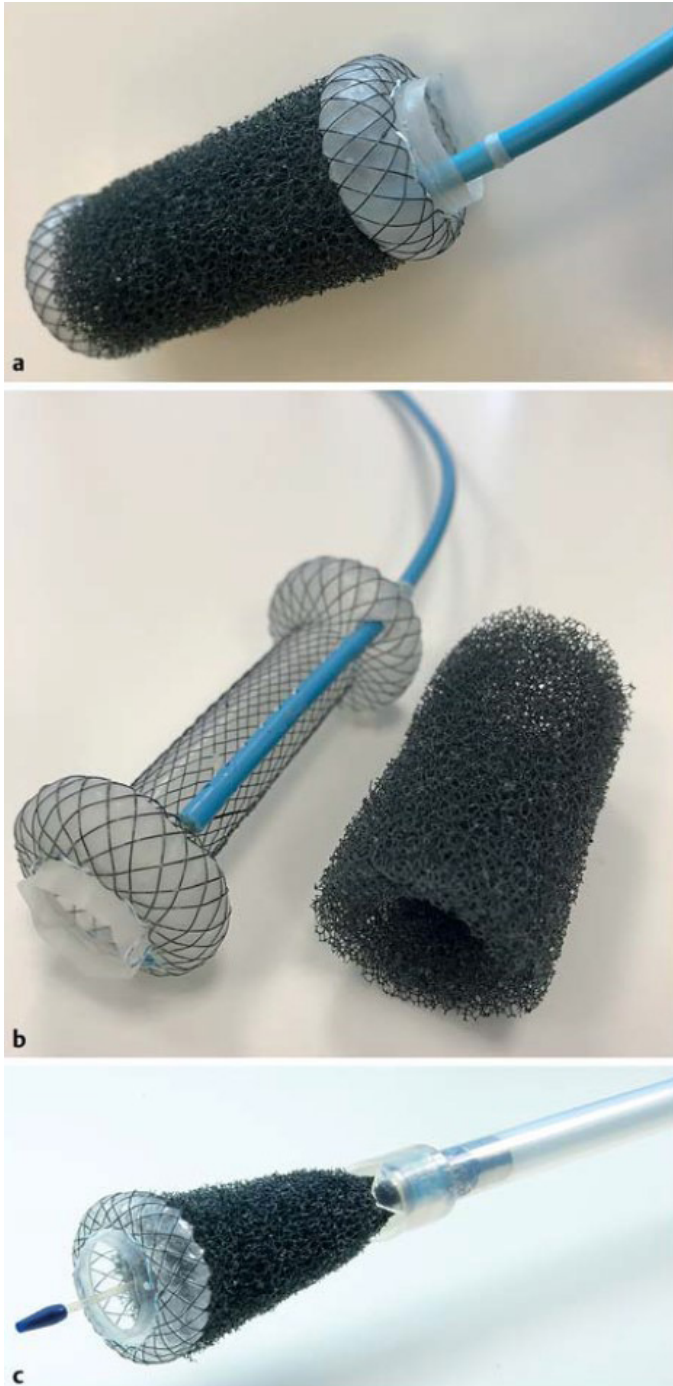
No existe consenso claro respecto a cuál es el valor de presión negativa óptimo para configurar el sistema de bomba. En diversos estudios se ha descrito eficacia en el procedimiento aplicando presión negativa de 75 mmHg⁶, alcanzando en algunos casos presiones negativas de hasta 125mmHg sin aparición de complicaciones significativas¹.

Hasta hace poco, no existían dispositivos pre-fabricados para la utilización de la TVE, siendo necesaria su fabricación manual. Este escenario ha cambiado recientemente con la comercialización de kits con material preparado para el procedimiento, que utilizan esponjas de poliuretano en la producción de la presión negativa. Destacan la EsoSponge[®], ya comercializado en España, y el VACStent[®], pendiente de comercialización en España durante 2023⁶.

Stent sobre esponja. VACSTENT

La técnica de stent sobre esponja consiste en la combinación de ambas técnicas (SEMS y TVE), mediante la colocación de una esponja de poliuretano recubriendo la prótesis metálica.

El **VACStent®** consta de un stent autoexpansible metálico recubierto de una esponja cilíndrica de Poliuretano, que se conecta mediante un catéter a una bomba de presión negativa (**Figura 1**).



VAC-Stent. Se observa la esponja de poliuretano recubriendo la prótesis metálica.

Figura 1

Mediante este procedimiento, la prótesis mantiene la permeabilidad de la luz esofágica, permitiendo la ingesta oral. Se consigue así el sellamiento de la esponja, aislándola de secreciones y asegurando su posición.

Existen varios inconvenientes ligados a esta técnica, siendo una de ellas su alto coste y la necesidad de proceder al recambio completo del sistema al menos cada siete días. También cabe destacar que esta técnica solo es aplicable a nivel endoluminal, no siendo posible la colocación de la esponja de manera intracavitaria.

Existen escasos estudios acerca de la eficacia de VACStent® en la práctica clínica para el cierre de estos defectos:

- Seung-Hun Chon *et al.*⁷, describen en su estudio retrospectivo la utilización de VAC-Stent en el tratamiento de defectos transmurales en tracto gastrointestinal alto. Un total de 10 pacientes fueron sometidos a esta intervención, predominando como indicación la fuga anastomótica postquirúrgica (50%).

El 60% de los pacientes no precisaron recambio del VACStent® por resolución del defecto, en el resto de casos se realizó el recambio entre 2 y 4 días, con una breve duración del tratamiento (mediana de 5 días). En todos los casos se aplicó una presión negativa estándar de 125mmHg.

Se consiguió el éxito clínico, definido como la desaparición del defecto, en el 70% de los pacientes, destacando como complicación más frecuente la ausencia de expansión completa del dispositivo, solucionada de manera sencilla mediante dilatación con balón. No se produjeron otras complicaciones mayores como migración de la prótesis o perforación.

Cabe destacar que el 40% de los pacientes pudieron tolerar la ingesta de líquidos durante la duración del tratamiento.

- Lang *et al.*⁸; incluyen en su estudio a tres pacientes con diferente patología de base, en los que se decidió la colocación de VAC-Stent®, consiguiéndose el cierre del defecto en dos de

los casos. En el caso restante fue necesaria la colocación de ESO-Sponge® por persistencia del defecto, consiguiendo así su resolución.

Se procedió a la retirada del dispositivo cada 3-7 días en los casos necesarios y no se produjo migración del sistema VAC-Stent® ni otras complicaciones mayores en los casos descritos.

ESO-ESPONGE®

La ESO-Sponge® permite la colocación de una esponja de poliuretano a nivel endoluminal o intracavitario, ayudándose de un sobretubo y un empujador incluidos en el kit (Figuras 2 y 3).

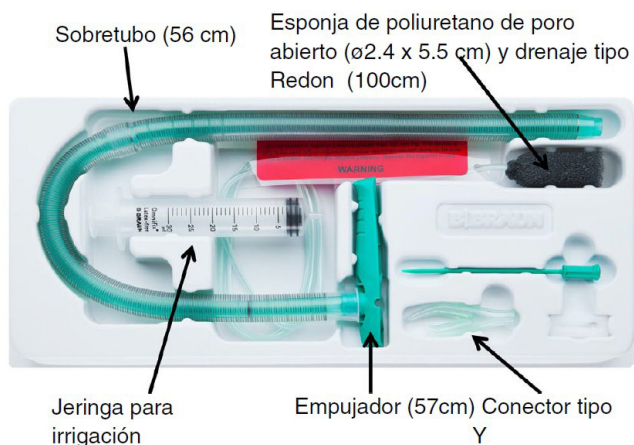


Figura 2

ESO-Sponge. Kit completo de ESO-Sponge, visualizando la esponja, el sobretubo y el empujador.

El procedimiento para su colocación, puede resumirse en los siguientes pasos:

- Confirmar y estudiar mediante endoscopia convencional y tomografía computarizada el defecto esofagogástrico candidato a tratamiento, midiendo adecuadamente las dimensiones de la cavidad.
- Posteriormente, procedemos al montaje del sobretubo sobre el endoscopio e introducimos el mismo hasta el interior de la cavidad, en caso de

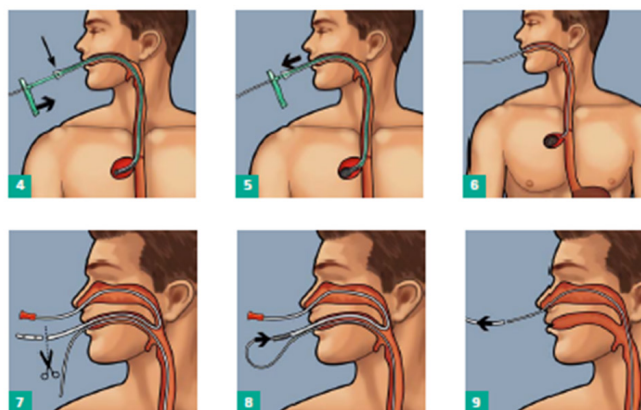


Figura 3

ESO-Sponge. Modo de colocación.

aplicar la técnica a nivel intracavitario o junto a la misma, en caso de realizarla a nivel intraluminal.

- Ayudándonos del empujador incorporado en el sistema, avanzamos la esponja hasta la cavidad. Retiramos finalmente el sobretubo y el empujador, dejando posicionada la esponja.
- Comprobamos mediante endoscopia la correcta colocación de la esponja y pasamos el drenaje de la esponja (redón), desde la cavidad oral a la nariz, conectando finalmente el sistema de bomba de vacío para realizar la presión negativa (75-125 mmHg).

En caso de presentar un orificio de pequeño calibre, es posible realizar la dilatación con balón hasta 12-15mm, facilitando el paso del sobretubo a través del defecto.

El recambio de este sistema debe hacerse cada 5 días (en el caso de colocación endoluminal) o cada 48-72h (si la colocación es intracavitaria), recortando la esponja manualmente antes de su introducción. El objetivo de la TVE en la mayoría de casos no será el cierre completo del defecto, siendo frecuente la persistencia de un remanente de escasos centímetros, que no precisaría la aplicación de una nueva sesión de TVE.

Indicaciones

En general, la aplicación de TVE encuentra su indicación en todo el espectro de defectos transmurales de pared del esófago y la unión esófago-gástrica. En la mayoría de estudios publicados se ha aplicado de forma segura y eficaz la TVE en:

- Dehiscencias de sutura tras cirugía oncológica del tracto g-i superior: esofagectomía en tres tiempos (McKeown), en dos tiempos (Ivor-Lewis) o gastrectomía.
- Dehiscencia de sutura tras cirugía bariátrica.
- Perforaciones iatrogénicas o espontáneas: (Síndrome de Boerhaave).

La TVE no se encuentra indicada en perforaciones duodenales tras CPRE, pancreatitis necrotizante o en el tratamiento de pseudoquistes infectados.

Una indicación novedosa de la TVE sería la utilización profiláctica de esta técnica en pacientes seleccionados con alto riesgo de dehiscencia postquirúrgica para su prevención. Dicho riesgo se evaluaría mediante comprobación endoscópica de datos de isquemia en el área de la anastomosis quirúrgica.

En el estudio dirigido por Gublet et al.⁹, proceden a la colocación de ESO-Sponge® para la prevención de dehiscencias quirúrgicas en pacientes sometidos a cirugía oncológica esofágica de alto riesgo. Para ello se procedió a la colocación de la esponja a nivel de la anastomosis con una presión negativa de 75 mmHg durante 4-6 días, evaluando posteriormente el estado de la anastomosis.

Se observó un buen estado de la anastomosis, con ausencia de fuga en un 95% de los pacientes (n total=20), apareciendo un defecto milimétrico en un único paciente, con cierre posterior tras tratamiento conservador en los días posteriores. No se produjeron complicaciones mayores ni mortalidad en los pacientes incluidos.

Este procedimiento podría favorecer el cierre profiláctico de defectos de menor tamaño, previniendo la formación de dehiscencias anastomóticas de mayor entidad. No obstante, esta indicación se enfrenta a

muchas limitaciones debido a la ausencia de parámetros estandarizados acerca de la duración ideal del tratamiento, así como el desconocimiento sobre cuáles serían los criterios de selección de los pacientes que se beneficiarían de este abordaje.

Discusión: TVE vs SEMS

Existen escasos estudios, la mayoría de ellos series de casos o cohortes retrospectivas con muestras pequeñas, que comparen la eficacia, la duración del tratamiento y los efectos adversos de ambas técnicas.

No obstante, nos hemos centrado en 2 meta-análisis que tratan de evaluar y comparar ambas técnicas respecto a los resultados previamente mencionados:

- Berth et al², llevan a cabo un meta-análisis, en el que se analizan 5 estudios de cohorte retrospectivos, con una muestra total de 274 pacientes; comparando el cierre de dehiscencias anastomóticas en cirugía oncológica de alto riesgo mediante TVE respecto a SEMS (Tabla 1). En este meta-análisis, se evalúa:
 - * Como objetivo primario: el éxito en el cierre, definido como la no evidencia de defecto en visualización endoscópica directa y la ausencia de extravasación de contraste en pruebas de imagen. Se detectó un incremento del éxito del 21% en la TVE con respecto al SEMS.
 - * Como objetivos secundarios, se evaluaron:
 - La mortalidad, objetivándose un 12% de reducción de la misma en los pacientes tratados mediante TVE respecto a SEMS.
 - Respecto a la duración del tratamiento se demostró una reducción en la media de días del 14% en el grupo tratado con TVE, respecto al SEMS.
 - Los días de estancia hospitalaria no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Autores	Año de publicación	Nº de pacientes	Stent	EVT	Tasa de éxito en el cierre del defecto	Mortalidad	Duración del tratamiento	Días de hospitalización	Efectos adversos
Berth et al	2018	111	77	34	EVT>SEMS	EVT<SEMS	EVT<SEMS	Sin diferencias estadísticamente significativas	EVT<SEMS
Hwang et al	2016	18	11	7	EVT>SEMS	EVT<SEMS	EVT<SEMS	No evaluado	EVT<SEMS
Mennigen et al.	2015	45	30	15	EVT>SEMS	EVT<SEMS	EVT<SEMS	Sin diferencias estadísticamente significativas	EVT<SEMS
Brangewit et al.	2013	71	39	32	EVT>SEMS	EVT<SEMS	EVT<SEMS	Sin diferencias estadísticamente significativas	EVT<SEMS
Schniewind et al.	2013	29	12	12	Sin diferencias estadíst. significativas	EVT<SEMS	Sin diferencias estadíst. significativas	Sin diferencias estadísticamente significativas	No evaluado

Tabla 1

Metaanálisis y revisión sistemática: Terapia endoscópica de vacío (EVT) vs Stent (SEMS) en el cierre de defectos transmurales del tracto digestivo superior (Berth et al.).

- En cuanto a los efectos adversos se probó una reducción del 24% en TVE respecto al Stent.

En este meta-análisis se observa que la terapia de vacío endoscópica presenta mejores resultados respecto al Stent en lo referido al éxito en el cierre del defecto transmural, la mortalidad, la tasa de efectos adversos y la duración del tratamiento.

El segundo meta-análisis¹⁰, llevado a cabo por Jun DH *et al.*, engloba un total de 29 estudios incluyendo a un total de 498 pacientes. En dicho meta-análisis se recogieron los datos de los estudios que comparaban TEV con Stent respecto a una serie de objetivos:

- * Como objetivo primario: el éxito en el cierre, definido como el cierre del defecto mediante endoscopia y la ausencia de extravasación de contraste en pruebas de imagen, demostrándose una tasa de éxito significativamente más alta en el grupo de TVE.
- * Como objetivos secundarios: determina una menor mortalidad y una menor duración del tratamiento (diferencia media de 11.90 días). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a duración de la estancia hospitalaria, siendo mayor el número de intervenciones endoscópicas en el grupo de TVE.

Se determina por tanto una **mayor tasa de éxito** en el cierre de los defectos transmurales, una menor duración del tratamiento y una menor mortalidad.

No obstante, existen varios **inconvenientes** destacables a la hora de elegir la TVE en el abordaje de esta patología. La principal desventaja de la ESO-Sponge radica en la necesidad del recambio del dispositivo, en ocasiones durante un período prolongado de tiempo y con necesidad de varias intervenciones, provocando una gran servidumbre endoscópica respecto a la SEMS.

Otro inconveniente de la ESO-Sponge, es que limita o incluso imposibilita la alimentación oral del paciente, especialmente en el caso de su colocación endoluminal. Estos pacientes van a requerir, por lo general, alimentación por nutrición enteral (sonda nasoyunal), o incluso parenteral.

Así mismo, la aplicación de TVE debe realizarse por un endoscopista experimentado y requiere, en la mayoría de casos, aplicar anestesia general y ventilación mecánica al paciente, lo cual dificulta los progresivos recambios del dispositivo y produce una importante sobrecarga de trabajo.

La principal limitación en estos estudios es la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que prueben dichos resultados, siendo necesaria la aparición progresiva de nuevos estudios que refuercen estas afirmaciones.

Complicaciones

Las diferentes terapias endoscópicas aplicadas en el cierre de estos defectos transmurales han demostrado un buen perfil de seguridad, con una baja tasa de efectos adversos.

Respecto a las SEMS, los efectos secundarios leves más frecuentemente descritos son la presencia de dolor retroesternal o la sensación de cuerpo extraño a nivel faríngeo, siendo menos frecuentes otras complicaciones mayores como la aparición de neumonía aspirativa, perforación iatrogénica o hemorragia severa⁵.

Cabe destacar la elevada tasa de migración del stent en muchos estudios presentes en la literatura, produciéndose hasta en un 20% de los casos². Se ha propuesto la fijación de la prótesis mediante clips y sutura endoscópica para la prevención de esta complicación⁴.

Aunque la TVE presenta complicaciones similares a la SEMS, se ha descrito una menor tasa de efectos adversos y una disminución en la mortalidad en metaanálisis recientes al comparar ambos procedimientos^{2,10}.

Entre sus potenciales complicaciones, aunque de manera infrecuente, destaca la posibilidad de sangrado masivo en relación con el desarrollo de una fístula entre la cavidad y grandes vasos adyacentes a la misma¹¹. La realización de pruebas de imagen como la tomografía computarizada ayuda a excluir a pacientes que presenten mayor riesgo para el procedimiento mediante la detección de fístulas, pseudoaneurismas y otras anomalías vasculares.

Se ha descrito también la aparición de estenosis tras el tratamiento con TVE, no obstante, la mayoría de los casos presentes en revisiones y series de casos fueron resueltos definitivamente mediante la aplicación de terapia de dilatación endoscópica convencional⁹.

La migración de la esponja o la adherencia de la misma a las paredes de la cavidad son complicaciones menores que pueden ser prevenidas mediante el recambio ajustado en el tiempo del dispositivo.

Conclusiones

La TVE constituye un método seguro y eficaz en el tratamiento de fístulas, dehiscencias y otros defectos transmurales del tracto gastrointestinal superior, constituyendo una nueva opción en el abordaje de esta patología respecto a otras terapias descritas previamente. En la **Tabla 2**, se resumen los diferentes tratamientos descritos en el cierre de estos defectos, sus indicaciones, así como sus principales ventajas e inconvenientes.

	Indicaciones	Ventajas	Inconvenientes
Clips TTS*	Perforaciones agudas de pequeño tamaño (<10mm)	Buena disponibilidad Procedimiento sencillo	Escasa utilidad en defectos mayores Solo aplicable en defectos agudos
Clips OSTC*	Perforaciones o fugas de pequeño tamaño (10-20mm)	Aceptable disponibilidad	Dificultad en su colocación No aplicable en defectos de mayor tamaño
SEMS* Totalmente recubiertas (TR)	Defectos de mayor tamaño (>20mm)	Alimentación oral precoz	Migración de prótesis (TR)
SEMS parcialmente recubiertas (PR)		Tratamiento de elección en la mayoría de casos (mayor evidencia científica)	Posibilidad de inclusión en mucosa (PR) Cierre ineficaz en algunos casos
ESO-Sponge VAC-Stent	Cierre de defectos de mayor tamaño (Dehiscencia tras cirugía, endoscopia, perforaciones iatrogénicas o espontáneas...)	Seguridad del procedimiento Cierre en la mayoría de defectos disminución de complicaciones (migración, estenosis...)	Necesidad de nutrición enteral/ parental (ESO-Sponge intra-cavitaria) Escasa evidencia Curva de aprendizaje Servidumbre endoscópica, alto coste
Otros: sutura endoscópica, pegamentos...		Poca evidencia respecto a su utilización Elevado coste Curva de aprendizaje complicada	

TTS: Through the scope, OSTC:Over the scope clip, SEMS: self-expanding metal stents

Tabla 2

Resumen de tratamientos disponibles en el cierre de defectos del tracto gastrointestinal superior. Indicaciones, ventajas e inconvenientes.

La aparición de nuevos dispositivos prefabricados como la ESO-Sponge o el VAC-Stent, facilitan la realización de estos procedimientos. La aplicación intracavitaria de TVE mediante ESO-Sponge podría tener especial interés en el cierre progresivo de defectos de mayor tamaño dada su acción directa a nivel local y a la posibilidad de ajustar el tamaño de la esponja según el cierre progresivo de la cavidad.

El recambio de la esponja debe realizarse de forma sistemática en periodos cortos de tiempo para evitar la aparición de complicaciones derivadas del procedimiento, con intervalos de un máximo de 72h en el caso de aplicación de ESO-Sponge intracavitario.

Existe escasa evidencia científica que compare los procedimientos endoscópicos tradicionales respecto a la TVE en la resolución de esta patología, por lo que son necesarios más estudios para concluir cuales son las potenciales ventajas de una técnica respecto a la otra y en qué casos cobra especial relevancia la aplicación de TVE.

Bibliografía

1. Sendino O, Loras C, Mata A, Momblán D, Andujar X, Cruz M, Cárdenas A, Marquez I, Uchima H, Cordova H, de Lacy AM, Espinós J. Safety and efficacy of endoscopic vacuum therapy for the treatment of perforations and anastomotic leaks of the upper gastrointestinal tract. *Gastroenterol Hepatol*. 2020; 43(8):431-438.
2. Do Monte Junior ES, De Moura DTH, Ribeiro IB, Hathorn KE, Farias GFA, Turiani CV, Medeiros FS, Bernardo WM, de Moura EGH. Endoscopic vacuum therapy versus endoscopic stenting for upper gastrointestinal transmural defects: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc*. 2021; 33(6):892-902.
3. Berlth F, Bludau M, Plum PS, Herbold T, Christ H, Alakus H, Kleinert R, Bruns CJ, Hölscher AH, Chon SH. Self-Expanding Metal Stents Versus Endoscopic Vacuum Therapy in Anastomotic Leak Treatment After Oncologic Gastroesophageal Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23(1):67-75.
4. Spaander MCW, van der Bogt RD, Baron TH, Albers D, Blero D, de Ceglie A, Conio M, Czakó L, Everett S, Garcia-Pagán JC, Ginès A, Jovani M, Repici A, Rodrigues-Pinto E, Siersema PD, Fuccio L, van Hooft JE. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. 2021 Jul;53(7):751-762.
5. Rosianu CG, Hoara P, Abdullah A, Achim F, Birla R, Constantinoiu S. The Role of Esophageal Stenting in the Management of Anastomotic Leaks after Esophageal and Esophago-Gastric Cancer Resections. Literature Review. *Chirurgia (Bucur)*. 2022 Apr;117(2):175-179.
6. Gustchow CA, Schlag C, Vetter D. Endoscopic vacuum therapy in the upper gastrointestinal tract: when and how to use it. *Langenbecks Arch Surg*. 2022; 407(3): 957-964.
7. Chon SH, Töx U, Lorenz F, Rieck I, Wagner BJ, Kleinert R, Fuchs HF, Goeser T, Quaas A, Bruns CJ. A Novel Hybrid Stent with Endoscopic Vacuum Therapy for Treating Leaks of the Upper Gastrointestinal Tract. *Visc Med*. 2021 Oct;37(5):403-409.
8. Lange J, Dormann A, Bulian DR, Hügler U, Eisenberger CF, Heiss MM. VACStent: Combining the benefits of endoscopic vacuum therapy and covered stents for upper gastrointestinal tract leakage. *Endosc Int Open*. 2021 Jun;9(6):E971-E976.
9. Gubler C, Vetter D, Schmidt HM, Müller PC, Morell B, Raptis D, Gutschow CA. Preemptive endoluminal vacuum therapy to reduce anastomotic leakage after esophagectomy: a game-changing approach? *Dis Esophagus*. 2019; 32(7).
10. Jung DH, Yun HR, Lee SJ, Kim NW, Huh CW. Endoscopic Vacuum Therapy in Patients with Transmural Defects of the Upper Gastrointestinal Tract: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021; 27;10(11):2346.
11. Virgilio E, Ceci D, Cavallini M. Surgical Endoscopic Vacuum-assisted Closure Therapy (EVAC) in Treating Anastomotic Leakages After Major Resective Surgery of Esophageal and Gastric Cancer. *Anticancer Res*. 2018;38(10):5581-5587.

UNA CAUSA MUY DESCONOCIDA DE PANCREATITIS AGUDA

A very unknown etiology of acute pancreatitis

Bailon Gaona MC, Soler Góngora M, Moreno Barrueco M, Martin-Lagos Maldonado A

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA.

Resumen

La infección por virus de Epstein Barr (VEB) es frecuentemente asintomática y se resuelve espontáneamente sin complicaciones. La afectación del sistema digestivo suele manifestarse como elevación asintomática de enzimas hepáticas. Sin embargo, se han notificado algunos casos de pancreatitis aguda asociada a este virus. Se debe sospechar cuando un paciente con infección por VEB desarrolla un dolor abdominal inexplicable. Ocurre fundamentalmente en niños y adultos jóvenes y tiene un pronóstico excelente con tratamiento conservador. A continuación exponemos un nuevo caso de esta complicación por VEB tan infrecuente.

Palabras clave: pancreatitis aguda, virus de Epstein Barr, serología.



Maria Cristina Bailon Gaona
Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.
mbailon97@gmail.com

 @m4cri

Abstract

Epstein Barr virus (EBV) infection is frequently asymptomatic and resolves spontaneously without complications. Digestive system involvement usually manifests as asymptomatic elevation of liver enzymes. However, a few cases of acute pancreatitis associated with this virus have been reported. It should be suspected when a patient with EBV infection develops unexplained abdominal pain. It occurs mainly in children and young adults and has an excellent prognosis with conservative treatment. Below we report a new case of this rare EBV complication.

Keywords: acute pancreatitis, Epstein Barr virus, serology.

Introducción

La infección por virus de Epstein Barr (VEB) tiene lugar en más del 90% de la población. La mayor parte de estos

pacientes son asintomáticos, pero una pequeña minoría puede presentar malestar general, cefalea, faringitis y fiebre. Se trata de una infección autolimitada en dos o tres semanas que solo precisa de tratamiento sintomático.

Sin embargo, en algunas ocasiones el sistema digestivo puede verse afectado, manifestándose con elevaciones asintomáticas de enzimas hepáticas en el contexto de hepatitis viral. Tras revisar la literatura, a continuación exponemos el caso de una paciente con infección aguda por virus de Epstein Barr complicada con hepatitis y pancreatitis aguda asociada, esta última una complicación muy infrecuente de este virus.

Caso clínico

Mujer de 21 años sin antecedentes médicos de interés que ingresa por cuadro compatible con síndrome mononucleósico (fiebre de 38°C, cefalea tensional y artromialgias) de una semana de evolución, con desarrollo de epigastralgia irradiada a ambos hipocondrios y espalda con completa intolerancia alimentaria. Niega toma de productos de herbolario o consumo de tóxicos. Niega tatuajes recientes, lesiones cutáneas o genitales de nueva aparición o adenopatías palpables. Niega relaciones sexuales de riesgo, viajes recientes o excursiones al campo. Niega contacto con animales de forma reciente.

Analíticamente destaca elevación marcada de enzimas de citolisis (aspartato transaminasa 402 U/L; alanina transaminasa 519 U/L) y enzimas pancreáticas (amilasa 406 U/L), si bien leve elevación de reactantes de fase aguda a expensas de linfomonocitosis (10.810 leucocitos por microlitro de sangre, con un 77,5% de linfocitos y un 7,3% de monocitos) Se realiza ecografía abdominal y resonancia magnética que visualiza vesícula biliar alitiásica con normalidad de la vía biliar (**Figura 1**) y hepatoesplenomegalia (**Figura 2**). Durante su ingreso se realiza serología de virus hepatotropos que resulta negativa con positividad para los anticuerpos IgM de la cápside viral del VEB.

Durante el ingreso la paciente se mantiene clínica y hemodinámicamente estable, con buen control del dolor con analgesia de primer escalón y correcta fluidoterapia, sin necesidad de otras medidas terapéuticas, por lo que es dada de alta con seguimiento en Consultas Externas.

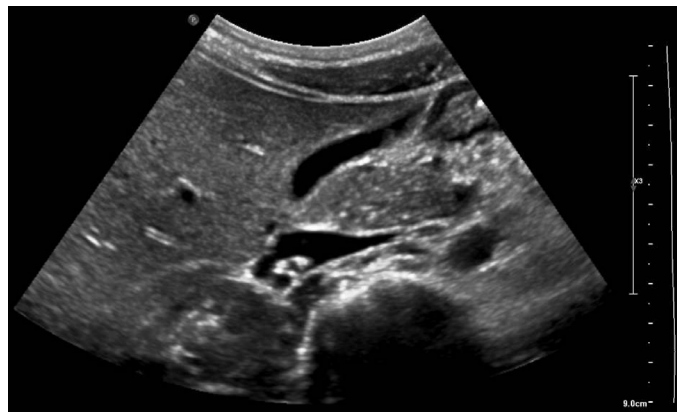


Figura 1

Hígado de ecogenicidad normal. No se visualizan lesiones focales. Vesícula sin litiasis ni signos inflamatorios. Ausencia de dilatación de la vía biliar intrahepática ni extrahepática.

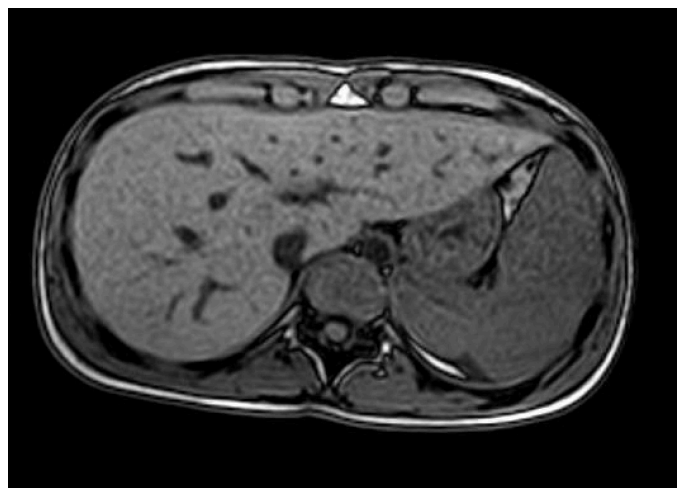


Figura 2

Hígado de tamaño en límite superior de la normalidad (13 cm CC), de contorno e intensidad de señal normales. Vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas de calibre normal, sin litiasis ni otras causas de obstrucción. Esplenomegalia homogénea de 14 cm.

Discusión

Acorde con el Colegio Americano de Gastroenterología, la pancreatitis aguda se puede diagnosticar en presencia de dos de los tres criterios siguientes: dolor abdominal típico, elevación de enzimas pancreáticas hasta tres veces el límite superior normal y evidencia de la misma por prueba de imagen¹. En el caso que presentamos, nuestra paciente cumplía dos de los tres criterios, por lo que fue correctamente

diagnosticada de pancreatitis aguda. Paralelamente, se descartaron otras causas frecuentes de esta patología, como las litiasis biliares, el alcohol u otros tóxicos, el inicio reciente de algunos fármacos, la hipertrigliceridemia o la hipercalcemia¹. No obstante, el síndrome mononucleósido y la hepatitis aguda asociada nos hizo sospechar etiología viral como primera posibilidad.

La pancreatitis aguda muy rara vez se asocia con infección por VEB, de hecho, tras revisar la literatura hemos encontrado menos de 20 casos en total^{2,6}. Otras complicaciones reportadas fueron parotiditis, proctitis, neumonía, shock séptico y miocarditis, entre otras³.

Esta infección suele seguir un curso benigno y se resuelve de forma espontánea en el curso de dos o tres semanas⁶. La mayoría de los pacientes no requieren ningún tratamiento específico⁴. Así mismo, la pancreatitis aguda no complicada requiere un tratamiento similar, que incluye analgesia, hidratación y soporte nutricional⁴. Tras revisar la literatura, la mayoría de los casos se resolvieron adecuadamente con tratamiento conservador⁶, y tan solo en unos pocos casos complicados con neumonía precisaron de tratamiento antiviral⁵.

Bibliografía

1. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. Directrices del Colegio Americano de Gastroenterología: tratamiento de la pancreatitis aguda. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 : 1400–15. 10.1038/ajg.2013.218.
2. Wislocki LC. Pancreatitis aguda en mononucleosis infecciosa. *N Engl J Med* 1966; 275 : 322–3. 10.1056/NEJM196608112750609.
3. Narchi H, Bimal R, Epelman M, et al. Hepatitis colestásica con pancreatitis como características de presentación de la infección por el virus de Epstein-Barr. *Investigación JMEDI* 2014; 2014 : 1–4. 10.5171/2014.701301.
4. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Diagnóstico y manejo actual de la mononucleosis infecciosa. *Opinión actual Hematol* 2012; 19 :14–20. 10.1097/MOH.0b013e32834daa08.
5. Galzerano A, Nisi F, Angela S, et al. Pancreatitis aguda por virus de Epstein-Barr con absceso torácico-abdominal y compresión portal. *Cavar enfermedad hepática* 2014; 46 : 574–5. 10.1016/j.dld.2014.02.005.
6. Salvatore Accomando, Giulia Angela Restivo, Simona Scalzo, Melania Guardino, Giovanni Corsello, Mario Giuffrè. Epstein-Barr virus-associated acute pancreatitis: a clinical report and review of literature. *Ital J Pediatr* 2022 Sep 5;48(1):160. doi: 10.1186/s13052-022-01352-0.

VOLVULACIÓN GÁSTRICA AGUDA. HALLAZGOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN.

Acute gastric volvulation. Findings in imaging techniques.

Garrido Márquez I, Olmedo Sánchez E

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA.

Resumen

El vólvulo gástrico es una patología infrecuente que ocurre cuando se produce una rotación anormal del estómago mayor de 180° y sobre uno de sus dos ejes. Se puede presentar de forma aguda con dolor abdominal y vómitos o bien como diagnóstico incidental si es crónico y la sintomatología es silente. Su diagnóstico se puede realizar mediante endoscopia digestiva o bien prueba de imagen, siendo la tomografía computarizada de gran ayuda para descartar posibles complicaciones como la isquemia intestinal o infarto. El tratamiento es variable: en pacientes de alto riesgo quirúrgico se suele apostar por la endoscopia, en

cambio, la gastropexia conformaría el tratamiento definitivo con menor riesgo de recidiva.

Palabras clave: vólvulo gástrico, malrotación gástrica, obstrucción, radiología.

Abstract

Gastric volvulus is a rare pathology that occurs when there is an abnormal rotation of the stomach greater than 180° and on one of its two axes. It can present acutely with abdominal pain and vomiting or as an incidental diagnosis if it is chronic and the symptoms are silent. Its diagnosis can be made by digestive endoscopy or imaging test, being computed tomography of great help to rule out possible complications such as intestinal ischemia or heart attack.



Irene Garrido Márquez
Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.
igamar26@gmail.com
@IreneGamar

Treatment is variable: in patients with high surgical risk, endoscopy is usually used, while gastropexy would be the definitive treatment with a lower risk of recurrence.

Keywords: gastric volvulus, gastric malrotation, obstruction, radiology.

Introducción y presentación del caso:

Presentamos a un varón de 57 años con parálisis cerebral y antecedentes de suboclusión intestinal, que acude a urgencias por vómitos oscuros y estreñimiento crónico. En la exploración física, el abdomen se encontraba distendido, timpánico, blando y depresible con cierta defensa voluntaria así como disminución de ruidos intestinales. En la analítica de sangre sólo destacaba una PCR de 40 mg/l, siendo el resto normal.

Se solicitó una radiografía simple de abdomen, donde se identificaba una gran dilatación de la cámara gástrica, con ausencia de gas a nivel distal y abundante material fecaloideo en marco cólico (**Figura 1**). Ante la sospecha de obstrucción intestinal, se solicitó una tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis con contraste intravenoso. En dicha prueba de imagen se visualizaba una marcada dilatación de la cámara gástrica con sonda nasogástrica (SNG) normoposicionada y abundante contenido líquido en su interior, con cambio brusco de calibre a nivel antropilórico, el cual tiene una disposición anormalmente alta, lo que sugería volvulación gástrica incompleta (**Figuras 2 y 3**). Igualmente, se apreciaba dolico colon con abundantes restos de heces y engrosamiento de la pared rectal, con aumento de densidad de la grasa circundante; hallazgos en probable relación con colitis estercorácea.

El paciente ingresa en servicio de Aparato Digestivo, donde se realiza control nutricional y gastroscopia que confirmó la deformidad gástrica con disposición anatómica alterada, antro deformado, y que para localizar el píloro era necesario realizar la maniobra de retroversión. Además, se identificaron úlceras con áreas necróticas en cuerpo gástrico.

Se valora por Cirugía General para realizar yeyunostomía quirúrgica para alimentación oral y posible tratamiento del vólvulo, que se rechaza dado el estado

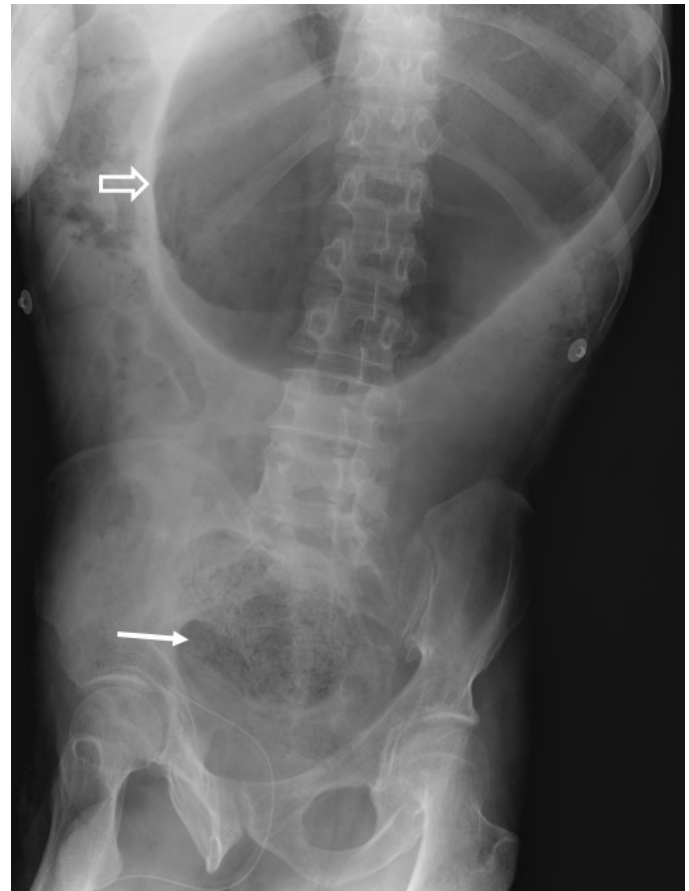


Figura 1

Radiografía simple de abdomen en supino. Se aprecia marcada distensión de cámara gástrica (flecha hueca), con ausencia de gas en el resto del abdomen y a nivel distal. Abundante cantidad de heces en marco cólico y ampolla rectal (flecha fina).

basal del paciente. Tras valoración conjunta, se decide intentar tolerancia vía oral de forma progresiva, con buena aceptación.

Discusión

El vólvulo gástrico es una patología infrecuente que ocurre cuando se produce una rotación anormal del estómago sobre uno de sus dos ejes, que puede ocasionar obstrucción, compromiso vascular o estrangulación, pudiendo evolucionar a necrosis e incluso perforación. Se puede clasificar de acuerdo a su etiología, en primario o secundario, de acuerdo a su anatomía en órgano-axial o mesentérico-axial y de acuerdo a su presentación en crónico o agudo¹.



Figura 2

Imágenes de TC abdominopélvica con contraste intravenoso en fase portal, planos axial (A) y sagital (B). Se observa una marcada dilatación de la cámara gástrica con abundante contenido líquido en su interior (flecha fina) y SNG correctamente posicionada (cabeza de flecha), observando cambio brusco de calibre a nivel antropilórico, el cual tiene una disposición anormalmente alta, aunque con conservación de las relaciones antro/fundus gástrico. Con estos hallazgos, no se puede descartar que el paciente presente una volvulación gástrica incompleta.



Figura 3

Imágenes de TC abdominopélvica con contraste intravenoso en fase portal, planos coronal (A y B) y axial (C). Se muestra la disposición anómala del estómago, con señalización del cardias (flechas finas), fundus (cabezas de flecha) y antro pilórico (flecha hueca).

Puede ser idiopático, aunque en el 70% de los casos se asocia a otras enfermedades o anomalías anatómicas tales como hernia de hiato, hernias diafragmáticas congénitas o adquiridas, lesión del nervio frénico, adherencias, neoplasias, etc².

El vólvulo órgano-axial es más común que el mesenteroaxial y representa aproximadamente dos tercios de los casos³. Se presenta cuando el estómago gira sobre su eje largo, con la curvatura mayor desplazada hacia arriba y la curvatura menor localizada más caudalmente, de modo que se ve el estómago al revés, con el antro y el piloro superiores al fondo y al cuerpo proximal. En cambio, el vólvulo mesenteroaxial es infrecuente, ocurre cuando el estómago gira a lo largo de su eje corto, con desplazamiento del antro por encima de la unión gastroesofágica.

La clínica varía según el grado de rotación y la velocidad de instauración del vólvulo. En el vólvulo agudo es frecuente encontrar dolor toracoabdominal y vómitos. La triada clásica de epigastralgia, vómitos e incapacidad para colocar una SNG fue descrita por Borchartd en 1904 y es prácticamente diagnóstica del vólvulo gástrico agudo, aunque sólo se presenta en un bajo porcentaje de pacientes. Por el contrario,

el diagnóstico del vólvulo gástrico crónico puede ser difícil ya que los síntomas pueden ser variados y anodinos¹.

La mayoría de las malrotaciones en adultos se descubren de forma incidental en estudios de TC o RM realizados por otras causas⁴. En cambio, en cualquier paciente sintomático es recomendable empezar con una radiografía simple de abdomen para excluir otras causas. El aspecto radiológico de la malrotación es muy variable e infrecuentemente se diagnostica con una radiografía, siendo el patrón más frecuente un luminograma normal⁵. No obstante, otros hallazgos comunes y altamente sugestivos de vólvulo gástrico incluyen estómago distendido, una hernia de gran parte del estómago por encima del diafragma a menudo con doble nivel de aire y líquido, e intestino delgado colapsado, similar al caso que se describe.

Se puede realizar un tránsito gastrointestinal, que si bien está en desuso en el estudio urgente, presenta una sensibilidad del 93-100%⁴. La TC puede ayudar a confirmar la rotación del estómago herniado y el punto de transición³.

En la actualidad no existe un consenso ni un tratamiento estándar de los vólvulos gástricos, siendo determinante, la etiología, la situación clínica y el riesgo quirúrgico del paciente. La descompresión gástrica inicial puede realizarse mediante la colocación de una SNG que en ocasiones permite también la desvolvulación parcial; sin embargo, su efectividad es limitada y existe riesgo de perforación con las maniobras de colocación¹. En pacientes de muy alto riesgo quirúrgico y casos seleccionados, la desvolvulación endoscópica como único tratamiento podría ser útil, no obstante, el riesgo de re-volvulaciones posteriores es impredecible. El abordaje laparoscópico es una opción factible y segura en el tratamiento definitivo del vólvulo gástrico tanto agudo como crónico, e incluye corrección del defecto primario, si lo hubiera, y gastropexia².

Bibliografía

1. Ruiz-Clavijo D, Ripa-Zúñiga A, Casanova-Ortiz L, García de Eulate I, González de la Higuera B, Urman-Fernández J. Vólvulo gástrico, causa infrecuente de dolor abdominal agudo. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2017; 40(1):141-4.
2. Ostiz-Llanos M, Ruiz-Goikoetxea M, Cozcolluela-Cabrejas MR. Vólvulo gástrico crónico: una causa infrecuente de dispepsia. *RAPD Online* 2018; 41(6):311-3.
3. Suárez Niño DC, Piñeros Nieto DA, Salinas Castro AF, Olarte Quiñones MM, Caviedes González JC. Vólvulo gástrico: aproximación diagnóstica mediante estudios especiales. *Rev. Colomb. Radiol.* 2019; 30(4): 5249-52
4. Ballesteros Gómiz E, Torremadé Ayats A, Durán Feliubadaló C, Martín Martínez C, Caro Tarragó A. Malrotación-vólvulo intestinal: hallazgos radiológicos. *Radiología.* 2015;57(1):9-21.
5. Strouse PJ. Disorders of intestinal rotation and fixation («malrotation»). *Pediatr Radiol.* 2004;34:837-51. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital re-admissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(2):247-52.

NEUMOMEDIASTINO Y ENFISEMA SUBCUTÁNEO POR PERFORACIÓN COLÓNICA

Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema due to colonic perforation

Gómez Sánchez J, Forneiro Pérez R, Ruíz Macías C, Mirón Pozo B

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA.

Resumen

El enfisema subcutáneo con neumomediastino por perforación de víscera hueca abdominal es una situación clínica infrecuente. Su origen está motivado por fugas de aire en el mediastino secundarias a un neumotórax agudo o a lesiones traumáticas pulmonares y/o de vías respiratorias. Sin embargo, el aire visceral también puede pasar a planos subcutáneos desde el abdomen retroperitoneal. La mayoría de los casos se relacionan con una perforación colónica posterior a procedimientos invasivos, pero también existen casos de perforaciones intestinales secundarias a procesos benignos que pueden generar neumomediastino y enfisema subcutáneo, tal y como es el caso que se describe.

Palabras clave: perforación colónica, enfisema subcutáneo, neumomediastino, neumoperitoneo.

Abstract

Subcutaneous emphysema with pneumomediastinum secondary to perforation of the hollow abdominal viscera is an infrequent clinical situation. Its origin is normally caused by air leaks in the mediastinum secondary to acute pneumothorax or traumatic lesions of the lungs and/or respiratory tract. However, visceral air can also pass into subcutaneous planes from the retroperitoneal abdomen. Most cases are related to colonic perforation after invasive procedures, but there are also cases of intestinal perforation secondary to benign processes that can generate pneumomediastinum and subcutaneous emphysema, as is the case that we describe.

Keywords: colonic perforation, subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, pneumoperitoneum.

Introducción

El enfisema subcutáneo con neumomediastino por perforación de víscera hueca abdominal es una situación



Javier Gómez Sánchez
Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.
javiergomezsanchez.jg@gmail.com

clínica infrecuente. Normalmente, su origen está motivado por fugas de aire en el mediastino secundarias a un neumotórax agudo o a lesiones traumáticas pulmonares y de vías respiratorias. Sin embargo, el aire visceral también puede pasar a planos subcutáneos desde el abdomen retroperitoneal. La mayoría de los casos se relacionan con una perforación colónica posterior a procedimientos invasivos, pero también existen casos de perforaciones intestinales secundarias a procesos benignos que pueden generar neumomediastino y enfisema subcutáneo, tal y como es el caso que se describe.

Caso Clínico

Varón de 73 años con diagnóstico reciente de adenocarcinoma de pulmón con lesiones óseas compatibles con metástasis, en tratamiento oncológico paliativo, que consultó en urgencias por empeoramiento del estado general y dolor abdominal de inicio brusco de tres días de evolución.

A la exploración física presentaba mal estado general, con respiración taquipneica y tiraje abdominal. A la exploración abdominal destacaba un abdomen distendido, doloroso a la palpación generalizada, con crepitación en hemiabdomen izquierdo, así como edematización de miembros inferiores.

Se efectuó hemograma urgente donde destacaba una leucocitosis de $17,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ a expensas de neutrófilos, una proteína C reactiva de 106,9 mg/mL, una procalcitonina de 0,3 ng/mL y un ácido láctico de 3,7 mmol/L.

Se decidió completar el estudio mediante una tomografía urgente que informó de neumoperitoneo en severa cuantía que se extendía disecando los planos musculares de la pared abdominal izquierda hasta la región inguinal ipsilateral y cranealmente provocaba importante neumomediastino y enfisema subcutáneo en tórax y planos cervicales (**Figura 1**). Destacaba un mayor neumoperitoneo en fosa iliaca izquierda, donde se observaban divertículos en colon descendente y una gran colección líquida loculada. Estos hallazgos sugerían perforación de víscera hueca con origen en colon descendente. No se evidenciaba neumotórax.

Dado el mal estado clínico del paciente, con el diagnóstico oncológico previo, se consensuó medidas de confort, falleciendo a las escasas horas del diagnóstico.

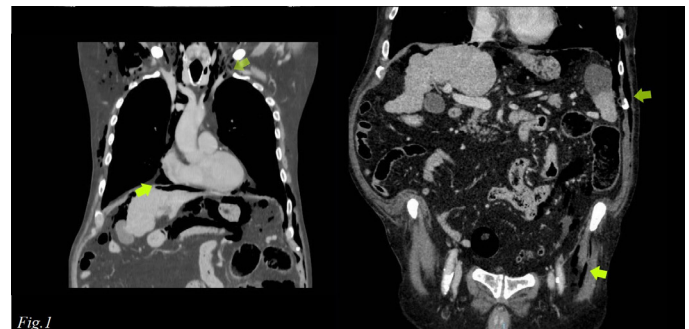


Fig. 1

Figura 1

Imagen de tomografía abdominal donde se evidencia el enfisema subcutáneo, neumoperitoneo y neumomediastino secundario a la perforación colónica.

Discusión

El enfisema subcutáneo es normalmente una afección autolimitada después de una cirugía cardiotorácica, un traumatismo, un neumotórax espontáneo¹ o una cirugía laparoscópica, que no tiene por qué ser relevante clínicamente. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el mediastino está en continuidad anatómica con los planos retroperitoneales a través del hiato diafragmático, por lo que ante la aparición de un enfisema subcutáneo espontáneo, no podemos descartar que provenga de alteraciones intraabdominales². Las perforaciones colónicas con contaminación intraperitoneal libre cursan con clínica de dolor abdominal y manifestaciones sintomáticas significativas en el paciente, pudiendo evolucionar a una peritonitis focalizada o generalizada. Sin embargo esto puede no estar presente en las perforaciones retroperitoneales hasta que haya ocurrido una contaminación significativa³.

Si tenemos en cuenta la asociación de perforación intraabdominal, neumodiastino y enfisema subcutáneo, estableceríamos que el mecanismo de difusión del aire extraluminal, se debe a que los espacios entre el

retroperitoneo, el mediastino y el tejido subcutáneo se encuentran anatómicamente en continuidad⁴. Cuando ocurre una perforación, el aire comprimido intraluminal puede difundir hacia el peritoneo o el retroperitoneo. En este último caso, el aire discurre a lo largo de los planos fasciales, el mesenterio y los grandes vasos a través del hiato diafragmático, y luego se propaga al mediastino y los tejidos subcutáneos^{2,5}. Los síntomas en el paciente pueden ocurrir inmediatamente o varias horas después de la perforación, y entre estos, encontraríamos la inflamación periorbitaria, neumoescrito, neumopericardio, disnea, crepitación en la parrilla costal, asociándose en mayor o menor medida a dolor abdominal³. Por otro lado, respecto a la exploración del paciente, podemos encontrar una crepitación en el tejido celular subcutáneo, que no debe confundirse con situaciones de tumefacción como el edema.

Las perforaciones colónicas pueden ser debidas a distintas causas, tales como diverticulitis, neoformaciones, cuerpos extraños o tras procesos invasivos como colonoscopias. Cuando estas se encuentran limitadas a los planos retroperitoneales, pueden no presentarse con los signos clásicos de peritonismo, lo que podría retrasar el diagnóstico correcto⁶. De hecho, existen casos descritos de perforación intestinal retroperitoneal que desarrollaron enfisema subcutáneo después de una colonoscopia, siendo esta la única manifestación que orientaba a una perforación⁷.

El reconocimiento temprano de los signos y síntomas de la perforación intestinal es clave para una intervención temprana y mejorar los resultados de los pacientes. En ausencia de neumotórax, el enfisema subcutáneo debe hacer sospechar la posibilidad de perforación visceral.

Bibliografía

1. Chicote E, Seabrook PA, Hernandez MA. Massive subcutaneous emphysema after thoracic trauma in a patient with pulmonary bullae. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019 Jun-Jul;43(5):325. English. doi: 10.1016/j.medin.2018.06.006. PMID: 30241933.
2. Dunckley M, Smedley F, Andrews B. Acute subcutaneous emphysema: A rare clinical presentation of large bowel perforation. *JRSM Open*. 2023;14(2). DOI:10.1177/20542704231153529
3. Alonso S, Dorcaratto D, Pera M, Seoane A, Dedeu JM, Pascual M et al. Incidencia de la perforación iatrogénica por colonoscopia y resultados del tratamiento en un hospital universitario. *Cir Esp*. 2010 Jul;88(1):41-5. Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2010.04.004. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20542500.
4. Kim BH, Yoon SJ, Lee JY, Moon JE, Chung IS. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, pneumoretroperitoneum, and pneumoperitoneum secondary to colonic perforation during colonoscopy. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Dec;65(6 Suppl):S103-4. doi: 10.4097/kjae.2013.65.6S.S103. PMID: 24478831
5. Ball CG, Kirkpatrick AW, Mackenzie S, Bagshaw SM, Peets AD, Temple WJ, et al. Tension pneumothorax secondary to colonic perforation during diagnostic colonoscopy: report of a case. *Surg Today*. 2006;36:478-480
6. Schmidt GB, Bronkhorst MW, Hartgrink HH, Bouwman LH. Subcutaneous cervical emphysema and pneumomediastinum due to a lower gastrointestinal tract perforation. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 28;14(24):3922-3. doi: 10.3748/wjg.14.3922. PMID: 18609721;
7. Montori G, Di Giovanni G, Mzoughi Z, Angot C, Al Samman S, Solaini L et al. Pneumoretroperitoneum and Pneumomediastinum Revealing a Left Colon Perforation. *Int Surg*. 2015 Jun;100(6):984-8. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00201.1. PMID: 26414818