

# rapd ONLINE

REVISTA ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

## PUESTA AL DÍA

177

**Dilataciones de los Espacios Intercelulares como Marcador Histológico en la Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico: Puesta al Día.**

*Intercellular space dilatations as histological markers in gastroesophageal reflux disease: a review.*

Caballero Mateos AM, Bailón Gaona MC, Cañadas de la Fuente GA, López Hidalgo J, Caballero Plasencia AM

## REVISIÓN TEMÁTICA

196

**Manejo del fracaso renal en el paciente con enfermedad hepática crónica avanzada**

*Management of kidney failure in patients with advanced chronic liver disease*

Berdugo Hurtado F

## CASO CLÍNICO

212

**Disfagia lusoria: cuando el diagnóstico se esconde en la anatomía.**

*Dysphagia lusoria: when diagnosis hides in the anatomy.*

Tinahones Garrido J, Gómez Torres KM, de la Cuesta Fernández I, Viñolo Ubiña C

215

**Disfunción Metabólica asociada a esteatosis hepática parcheada**

*Metabolic dysfunction associated with patchy hepatic steatosis*

Ortega Calvo M, Gabaldon Rodríguez I, Oviedo López L, Sánchez Pelaz L, Domínguez Bejarano L, Rodríguez García R

## IMAGEN DEL MES

219

**Más allá del intestino: pancreatitis aguda secundaria a gastroenteritis eosinofílica.**

*Beyond the intestine: acute pancreatitis secondary to eosinophilic gastroenteritis.*

Plaza Fernández A, Rodríguez Mateu A, Valdenebro Cuadrado G, Diéguez Castillo C

## CARTA AL DIRECTOR

222

**Síndrome de Budd-Chiari: una complicación infrecuente en el postrasplante hepático.**

*Budd-Chiari syndrome: an uncommon complication in post-liver transplantation.*

Plaza Fernández A, Fernández Carrasco M, Calvo Bernal M



## ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

### DIRECTORA

Á. Pérez Aísa

FEA. H Universitario Costa del Sol. Málaga.

### SUBDIRECTORA

Á. Pizarro Moreno

FEA. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

### EDITORES ASOCIADOS

M. Estévez Escobar

FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

J. J. Puente Gutiérrez

FEA Hospital Alto Guadalquivir, Andújar. Jaén.

J.M. Rosales Zabal

FEA. H Universitario Costa del Sol. Málaga.

A. Caballero Mateos

Hospital Santa Ana. Motril. Granada.

A. Viejo Almanzor

FEA. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

### >> Comité de redacción

F. Argüelles Arias

FEA. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

J.M. Benítez Cantero

FEA. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

F.J. Casado Caballero

FEA. Hospital San Cecilio. Granada.

F. J. García Fernández

FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

M.C. García Gavilán

FEA. H Universitario Costa del Sol. Málaga.

J.M. García Ortiz

FEA. Hospital Infanta Elena. Huelva.

M. Garzón Benavides

FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

E. Gómez Delgado

FEA. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Á. Hernández Martínez

FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

J. Jurado García

FEA. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

C. Lara Romero

FEA. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.

J. López González

FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

J. M. Martín Guerrero

FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

A.M. Moreno García

Hospital Universitario de Jerez de la Frontera Cadiz.

S. Navarro Serrato

Hospital Quirón Salud Córdoba

M. Ojeda Hinojosa

Complejo Hospitalario de Jaen. Jaen.

R.V. Olmedo Martín

Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

G. Ontanilla Clavijo

FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

S. Reina Serrano

FEA. Hospital Poniente. Almería.

M. Rivas Rivas

FEA. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

R. Rivera Irigoín

FEA. Hospital Universitario Costa del Sol. Málaga.

C. Rodríguez Ramos

FEA. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

G. Romero Herrera

FEA. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Y. Sánchez Torrijos

FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

A. Sánchez Yagüe

FEA. Hospital Universitario Costa del Sol. Málaga.

A. Selfa Muñoz

FEA. Hospital San Cecilio Clinical. Granada.

B. Serrano Falcón

FEA. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

J. F. Suárez Crespo

FEA. Hospital Torrecárdena. Almería.

M. Tejada Cabrera

FEA. HLA Hospital La Salud. Cádiz.

C. Verdejo Gil

FEA. Hospital Universitario Costa del Sol. Málaga.

### >> Junta Directiva de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva

PRESIDENTE

J. Ampuero Herrojo

DIRECTORA REVISTA RAPD ONLINE

A. Pérez Aísa

VICEPRESIDENTA

A. Bejarano García

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB

F.J. García Fernández

SECRETARIO

JM. Pérez Pozo

PRESIDENTA COMITÉ CIENTÍFICO

M. Casado Martín

TESORERA

M. García Cortes

DIRECTOR GENERAL

M. Ortega Ortega

### >> Coordinadores de grupos de trabajo

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

R.V. Olmedo Martín

HEPATOLOGÍA

M. Estévez Escobar

CÁNCER COLORRECTAL

JJ. Puente Gutiérrez

TRASTORNOS FUNCIONALES

I. Grilo Bensuan

ENDOSCOPIA

M. Rodríguez Ramos

PÁNCREAS

C. Ortiz Moyano

### Edición

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.U.

Edificio Centris. Glorieta Fernando Quiñones s/n

Planta BSS- Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)

Tlf. 954 15 75 56

Email: [bbriones@sulime.net](mailto:bbriones@sulime.net) - Web: [www.sulime.net](http://www.sulime.net)

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

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  
Casos Clínicos  
Casos clínicos con vídeo o Videoforum  
Imágenes del mes  
Novedades y Puesta al día en Gastroenterología y Hepatología  
Cartas al Director

**B) Normas comunes y otros documentos de apoyo**

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

**C) Descarga de documentación**

Normas para autores de la RAPD Online  
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.
- 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](mailto:sulime@sulime.net) o [RAPDonline@sapd.es](mailto: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 vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, 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

2° Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3° Texto: incluirá los siguientes apartados:

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

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

5° Agradecimientos.

6° Pies de figuras.

7° 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 videos. 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:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1° 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.
- 2° Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.
- 3° Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 4° Agradecimientos.
- 5° Pies de figuras.
- 6° 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 videos. 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:

- 1° Título completo del trabajo en español y en inglés).

2° Apellidos y Nombre de todos los autores.

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

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

5° Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1° 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.

2° Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.

3° Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

4° Agradecimientos.

5° Pies de figuras.

6° 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 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.

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

- Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1° Resumen estructurado en español y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2° Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.
- 3° Descripción del caso clínico.
- 4° Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.
- 5° Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 6° Agradecimientos.
- 7° Pies de figuras.
- 8° 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 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.

Los vídeos 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 vídeos 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 Vídeos.

Enlace vídeos 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 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 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 correspondencia, 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, Malfetheriner 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.

Stamatatos M, Sargedi C, Stefanaki C, Safi oleas C, Matthaopoulou 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 página 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 página del trabajo.

Klin M, Kaplowitz N. Differential susceptibility of hepatocystesto 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](http://www.house.gov/reform/min/inves_tobacco/index_accord.htm).)

Figuras, tablas y videos: 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 videos, 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

El Autor declara que es el titular de los derechos de autor del Artículo y que este es original y no ha sido publicado previamente en ningún otro lugar. Al aceptar este acuerdo, El Autor otorga a La Revista una licencia no exclusiva para la publicación y distribución del Artículo en cualquier formato, ya sea impreso o digital, así como para su difusión en bases de datos y repositorios digitales.

#### Usos Permitidos

El Autor conserva el derecho a utilizar su propio Artículo para fines personales, académicos y de investigación, incluyendo su archivo en repositorios institucionales o en sitios web personales, siempre que se mencione la primera publicación en La Revista y se respete la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0.

#### Licencia de publicación

La revista Andaluz de Patología Digestiva es una revista de acceso abierto, lo que significa que todo su contenido está disponible gratuitamente y sin coste alguno para el usuario o su institución. Los trabajos recogidos en esta revista están sujetos a una Licencia Creative Commons con Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas 4.0 internacional BY NC ND.

#### Términos

**Atribución:** Los usuarios deben dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Pueden hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que los usuarios o su uso tienen el apoyo de la licenciante.

**NoComercial:** Los usuarios no pueden hacer uso del material con propósitos comerciales.

**Sin Obras Derivadas:** Si los usuarios remezclan, transforman o crean a partir del material, no podrán distribuir el material modificado

**No hay restricciones adicionales:** No se pueden aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

This work is licensed under

CC BY-NC-ND 4.0

#### Fotografías de pacientes o relacionadas con la salud

Si el Artículo incluye fotografías que contienen información relacionada con la salud de personas (como imágenes de pacientes, muestras clínicas u otros datos sensibles), El Autor declara y garantiza que:

- Ha obtenido el consentimiento expreso, libre e informado de las personas involucradas o, en su caso, de sus representantes legales, para la captura y uso de dichas imágenes en el Artículo.
- Tiene los derechos necesarios para incluir dichas fotografías en el Artículo, respetando la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0.
- Se han tomado todas las medidas necesarias para garantizar la confidencialidad y protección de la privacidad de las personas involucradas.

#### **Conflicto de intereses**

Conforme a lo estipulado en el apartado de conflicto de interés de las normas de publicación de La Revista y de acuerdo con las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, es necesario comunicar por escrito la existencia de alguna relación entre los autores del artículo y cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés.

El Autor declara que ha informado a La Revista de cualquier conflicto de interés que pudiera influir en la interpretación o presentación del Artículo. De existir, los conflictos de interés se indicarán claramente en el propio Artículo.

#### **Revisión y Rectificación**

La Revista se reserva el derecho de revisar, rectificar o retirar el Artículo si se detectan errores sustanciales, infracciones éticas o violaciones de los términos de este acuerdo. El Autor será notificado y tendrá la oportunidad de responder antes de que se tomen medidas correctivas.

#### **Normas Éticas**

El Autor asegura que el Artículo cumple con las normas éticas y de integridad científica aplicables. En particular, El Autor garantiza que:

- El trabajo se ha realizado con la aprobación del Comité ético correspondiente y con el respeto a las normas dictadas por los comités de Derechos Humanos de investigación con seres humanos y con animales de laboratorio.
- Se han obtenido los permisos necesarios, especialmente el consentimiento de los pacientes en salvaguarda de su intimidad, y se han cumplimentado los formularios de consentimiento necesarios.
- Se han obtenido los permisos necesarios para la reproducción de materiales sujetos a derechos de autor de terceros, si corresponde.
- El contenido del Artículo es original, sin plagio, y no ha sido falsificado ni manipulado.
- Las imágenes y datos relacionados con la salud de personas han sido obtenidos y utilizados conforme a lo establecido en la cláusula 5 de este acuerdo.

#### **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 (Declaración de Helsinki 1975) 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 (<https://www.nap.edu/read/5140/chapter/1>).

- **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.

#### **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 ([https://www.sapd.es/pdf/guidelines\\_statistical\\_articles\\_medical\\_journals.pdf](https://www.sapd.es/pdf/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.

#### **Cargos de autor**

La revista no tiene cargos de ningún tipo.

# DILATACIONES DE LOS ESPACIOS INTERCELULARES COMO MARCADOR HISTOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTRO-ESOFÁGICO: PUESTA AL DÍA.

*Intercellular space dilatations as histological markers in gastroesophageal reflux disease: a review.*

**Caballero Mateos AM<sup>1</sup>, Bailón Gaona MC<sup>2</sup>, Cañadas de la Fuente GA<sup>3</sup>, López Hidalgo J<sup>2</sup>, Caballero Plasencia AM<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>HOSPITAL SANTA ANA. MOTRIL. GRANADA.

<sup>2</sup>HOSPITAL CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA.

<sup>3</sup>FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE GRANADA. GRANADA.

<sup>4</sup>FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE GRANADA. GRANADA.

## Resumen

A pesar de su elevada prevalencia en la población general, el diagnóstico de la Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE) sigue siendo actualmente un reto. Los consensos de Montreal y Lyon son de gran ayuda en la esquematización de este problema; sin embargo, sus consejos y diseño no pueden aplicarse en centros en donde la sofisticada metodología propuesta no existe, como son nuestros hospitales comarcales. Desde hace casi seis décadas se viene utilizando, con diversas aproximaciones y acierto, el método histológico como un procedimiento útil en el diagnóstico de la ERGE. Sin embargo, aunque su descripción y método también tienen esa antigüedad, se ha considerado muy escasamente el análisis y evaluación de las dilataciones de los espacios intercelulares (DEI) como un marcador histológico de esofagitis microscópica. Las DEI aparecen allí en donde hay un daño de la mucosa esofágica, generalmente por ácido y/o álcali refluído, con independencia de que existan o no lesiones endoscópicas. En este sentido, se han encontrado en muy elevado porcentaje en la ERGE erosiva pero también, con menor frecuencia, en la

ERGE no erosiva; refractaria o no a los IBP. Es muy sorprendente el hallazgo de DEI en el Esófago Hipersensible (pH-metría fisiológica) y, con mucha menor frecuencia y similar a la de los controles, en la Pirosis Funcional. Ello podría explicarse por la elevada sensibilidad de las DEI, que aparecen incluso en condiciones de escaso o fisiológico reflujo. En esta revisión se propone la determinación de las DEI para el diagnóstico de la esofagitis microscópica.

**Palabras clave:** enfermedad por reflujo gastro-esofágico, dilataciones de los espacios intercelulares, esofagitis microscópica.

## Abstract

Despite its high prevalence in the general population, the diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) remains a current challenge. The Montreal and Lyon consensus guidelines provide significant assistance in schematizing this

Antonio Caballero Mateos  
Hospital Santa Ana. Motril. Granada.  
ogy1492@hotmail.com

Caballero Mateos AM, Bailón Gaona MC, Cañadas de la Fuente GA, López Hidalgo J, Caballero Plasencia AM. Dilataciones de los Espacios Intercelulares como Marcador Histológico en la Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico: Puesta al Día. RAPD 2025;48(5):177-195. DOI: 10.37352/2025485.1

problem; however, their recommendations and protocols cannot be applied in centers where the sophisticated methodology proposed does not exist, such as in Community Hospitals. For nearly six decades, the histological method has been used, with various approaches and success, as a useful procedure in the diagnosis of GERD. Nevertheless, although its description and methodology also date back to that time, the analysis and evaluation of Dilated Intercellular Spaces (DIS) as a histological marker of microscopic esophagitis has been scarcely considered. DIS appear wherever there is damage to the esophageal mucosa, generally caused by refluxed acid and/or alkali, regardless of whether endoscopic lesions are present or not. In this regard, they have been found in very high percentages in erosive GERD but also, with lower frequency, in non-erosive GERD, whether refractory to PPIs or not. The finding of DIS in Hypersensitive Esophagus (physiological pH-metry) is very surprising, and with much lower frequency, similar to that of controls, in Functional Heartburn. This could be explained by the high sensitivity of DIS, which appear even under conditions of minimal or physiological reflux. This review proposes the determination of DIS for the diagnosis of microscopic esophagitis.

**Keywords:** Gastroesophageal reflux disease, dilated intercellular spaces, microscopic esophagitis..

**1. Definición y procedimientos diagnósticos de la Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico.**

La Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (ERGE) es una enfermedad muy frecuente con prevalencias que varían según la latitud considerada. En la población general de los países occidentales la prevalencia es 10-20% y, en menor cuantía, aunque creciendo, en Asia<sup>1</sup>. La ERGE se produce cuando el contenido del estómago (ácido, alcalino o gaseoso) refluye hacia el esófago produciendo síntomas (pirosis y/o regurgitación) y/o complicaciones (esofagitis, estenosis, esófago de Barrett y adenocarcinoma). Los síntomas solo se consideran cuando afectan al bienestar del sujeto; los síntomas leves, infrecuentes y poco relevantes pueden presentarse hasta en el 40% de la población general y no deben considerarse ERGE. Por ello, suelen utilizarse cuestionarios que solo consideran ERGE si la presencia de síntomas es de suficiente intensidad/frecuencia<sup>2,3</sup>.

**Definición clínica. Consensos de Montreal, Lyon y Los Ángeles.**

El Consenso de Montreal<sup>3</sup> propone que la ERGE consta de unos síndromes esofágicos (síndrome sintomático y síndrome

con lesiones endoscópicas) y unos síndromes extra-esofágicos, con asociación establecida o propuesta (Figura 1).

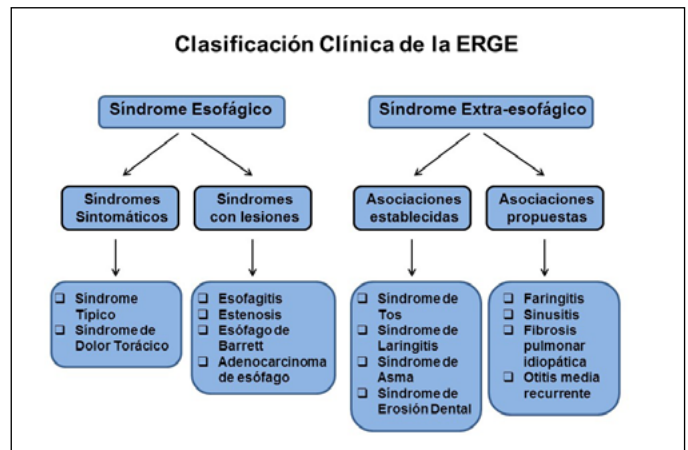


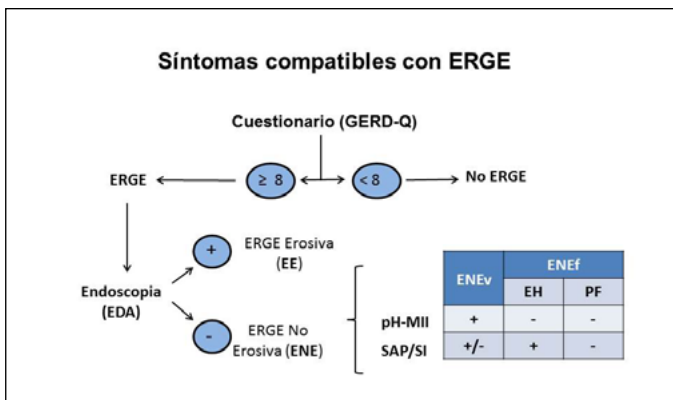
Figura 1. Clasificación y Síndromes de la ERGE según el Consenso de Montreal<sup>3</sup>.

Gracias a los Consensos de Montreal y Lyon I y II<sup>3-5</sup>, ha quedado establecida, de una forma lo más precisa posible, la definición de ERGE. Este hecho, aparentemente banal, es de gran importancia al acotar lo máximo posible el espectro clínico de la ERGE que, hasta el momento, había mostrado una variabilidad que impedía el correcto diseño y comparación de las investigaciones. En lo referente a la endoscopia digestiva alta (EDA), este trabajo de consenso ya se había logrado tras la aceptación de los criterios de Los Ángeles para las lesiones esofágicas inducidas por el reflujo gastro-esofágico (RGE)<sup>6</sup>. La EDA tiene una elevada especificidad (≈100%) para el diagnóstico de ERGE, pero baja sensibilidad pues, aproximadamente 2/3 de los pacientes con síntomas de ERGE, no tienen lesiones endoscópicas<sup>7-9</sup>. Hasta este punto, se ha conseguido con suficiente fiabilidad el diagnóstico clínico y endoscópico de ERGE, ya que nos permite dividir a estos pacientes en: 1) portadores de una ERGE con lesiones endoscópicas (grados A-D de los Ángeles) o ERGE Erosiva (EE), y 2) los que no presentan lesiones endoscópicas o son mínimas (grado N y M de los Ángeles) o ERGE no erosiva (ENE).

**Estudio de la calidad y cantidad del material refluido**

Tras la práctica de una EDA, empiezan los problemas metodológicos para el estudio de los diferentes fenotipos de las ENE. Siguiendo el protocolo, la prueba diagnóstica a efectuar en este momento sería, siempre que se pueda, una prueba combinada, la pHmetría ± Impedanciometría intraluminal multicanal de 24 h (pH-MII), que permite analizar tanto el RGE ácido como alcalino. Esta prueba subdivide la ENE en: ENE “verdadera” (ENEv), si la pH-MII es patológica y ENE “funcional” (ENEf), si la pH-MII es normal. Se ha comunicado

que entre el 37-60% de la ENE totales tienen pHmetría normal, lo que debería corresponder al porcentaje de pacientes con ENEf<sup>7</sup>. Hoy en día, tras los criterios de Roma IV<sup>7</sup>, la ENEf no forma parte de la ERGE, al considerarse un proceso funcional del esófago y, por ello, parte del espectro de los Trastornos de las Interacciones Cerebro-Intestino (TICI). Las ENEf están constituidas por dos entidades: el Esófago Hipersensible (EH) cuando la SAP/SI (Symptom Association Probability y Symptom Index, pruebas que relacionan los episodios de RGE con la aparición de síntomas de ERGE) son positivas, y la Pirosis Funcional (PF), cuando SAP/SI son negativas (Figura 2). La pH-MII consigue diferenciar ENEv de ENEf y, por ello, a falta de mejores procedimientos (sobre todo más sensibles), se la considera el “patrón oro” o de referencia (gold standard) entre las pruebas diagnósticas de la ERGE. No obstante, la pHmetría sin impedanciometría asociada, tiene algunos problemas:



**Figura 2. Diagnóstico actual de la ERGE (ENEv = ENE “verdadera”; ENEf = ENE “funcional”; EH = Esófago hipersensible; PF = Pirosis funcional; pHMII = pHmetría ± Impedanciometría de 24 h; SAP/SI = Probabilidad de asociación síntomas-reflujo/Índice sintomático).**

- Déficit de sensibilidad, al haberse comprobado en la EE hasta un 23-34% de falsos negativos<sup>8,10,11</sup>, aunque con una buena especificidad (85-100%)<sup>7,12</sup>. Recientemente, se ha demostrado que determinadas formas de pepsina pueden ser activas a pH más elevados justificando algunas pHmetría normales en pacientes con EE. Este hallazgo podría tener importancia en la ENE con RGE levemente ácido o en pacientes estudiados bajo tratamiento con IBP<sup>13,14</sup>.

- Variabilidad intra-individual, lo que explica que un día un paciente o control tenga una pHmetría patológica y, en otro día cercano, tenga pHmetría normal, o viceversa. Este hecho entra dentro de lo lógico, al ser el RGE un proceso dinámico, impredecible e intermitente, dependiente de múltiples factores (dieta, postura, relajaciones transitorias del EEI, estrés, ejercicio, motilidad, aclaramiento esofágico, etc.)<sup>15</sup>.

- El Consenso de Lyon II<sup>5</sup> establece como valores patológicos de RGE cuando el pH es < 4, durante > 6% del

tiempo de registro (24h). Hasta entonces se habían considerado valores patológicos porcentajes del > 4%, > 5.5% (con un borderline entre 3.5-5.5%)<sup>10,16</sup> o puntuación de DeMeester ≤ 14,72<sup>17</sup>. Por lo tanto, los estudios han considerado de forma muy variable lo que es un RGE patológico o normal. Así, las frecuencias de ENEv y ENEf han variado ampliamente según el método, momento, referencia e investigador considerados.

- Es una prueba invasiva, incómoda para el paciente, consume mucho tiempo, tiene un elevado coste y, lo más importante, no está disponible en muchos centros hospitalarios, como los hospitales comarcales.

### Un último paso, la evaluación del estado de la mucosa esofágica.

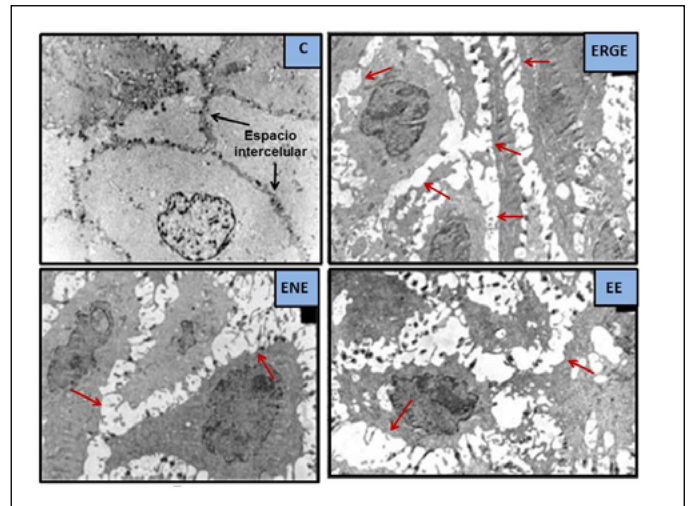
La última prueba diagnóstica a considerar en la ERGE es el estudio histológico de las biopsias esofágicas, procedimiento minimizado en las últimas décadas y cuya utilidad se ha reactivado en los últimos años. La mucosa esofágica, compuesta por un epitelio escamoso estratificado parcialmente queratinizado (parecido al de la piel), tiene tres capas: 1) La más superficial, luminal o funcional, es el estrato córneo. 2) La capa media o estrato espinoso (prickle) contiene las células que, unidas por desmosomas, van diferenciándose y migrando hacia el lecho funcional<sup>18</sup>. 3) La capa más profunda, basal o germinativa, es donde se encuentran las células en división que, posteriormente, renovarán el epitelio. Aunque el estudio al microscopio óptico (MO) de la mucosa esofágica es antiguo, no fue hasta principios de los años 70 cuando se comunican varias alteraciones elementales relacionadas con el daño inducido por el RGE<sup>19</sup>. Tras un amplio y prolongado debate, los últimos estudios han concluido que no existen lesiones o conjunto de lesiones exclusivamente inducidas por el RGE, ya que carecían de la especificidad (la hiperplasia de la capa basal, elongación de papilas e infiltrado inflamatorio intraepitelial linfocitario) y/o sensibilidad (erosiones/necrosis, infiltrados intraepiteliales de neutrófilos y eosinófilos) necesarias para un correcto diagnóstico de ERGE microscópica o Esofagitis Microscópica (Em)<sup>12,16,20-23</sup>. No obstante, se debe considerar que gran parte de las diferencias entre los diversos estudios son de tipo metodológico<sup>24</sup>: Escaso número de pacientes, diferentes criterios para definir la ERGE, esporádica realización de EDA y/o pH-MII, deficitaria selección del grupo control (incluiría una correcta definición de ERGE, práctica de EDA, pH-MII e, incluso, una manometría), distribución “en parches” de las lesiones (obliga a tomar varias biopsias), reproductibilidad de la observación (variaciones inter-observador), ausencia de período de “lavado” de IBP (≈ 4 semanas), definición del número y lugar en donde tomar las biopsias (recomendable tomarlas en la unión

escamo-columnar o línea "Z" o, mejor aún, en los 2 cm más proximales a ella, a las 3 horarias y preferentemente en zonas enrojecidas)<sup>25-29</sup>, correcta orientación de las biopsias (esencial para evaluar la hiperplasia de la capa basal y elongación de las papilas). Algunos parámetros aceptados como expresión del daño por RGE no están suficientemente consensuados (se han considerado excesivos los límites patológicos de  $\geq 15\%$  de la hiperplasia de la capa basal y  $\geq 2/3$  del grosor total en la elongación de papilas<sup>19,20,30-35</sup>) y, finalmente, el importante consumo de tiempo cuando se utilizan métodos cuantitativos, como los propuestos por Zentilin *et al.*<sup>16</sup> y el EsoHisto Project<sup>20,22</sup>.

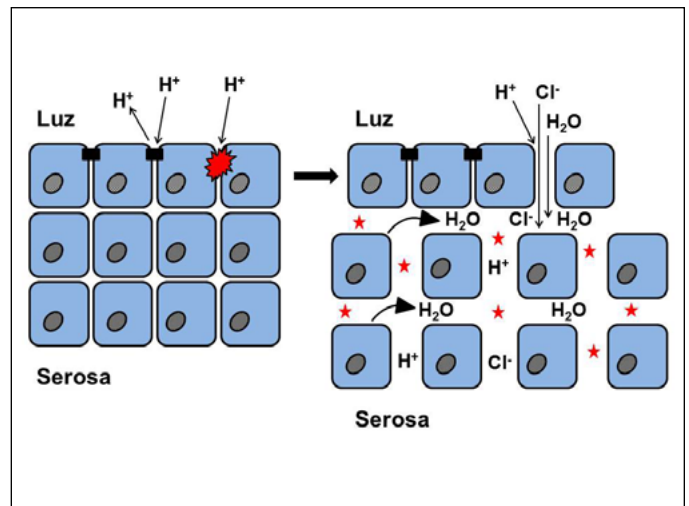
Todas estas son las razones por las que, aunque se siguen utilizando en la práctica diaria, los parámetros sobre los que se basa el diagnóstico histológico de la ERGE estén en entredicho.

### El hallazgo de las Dilataciones de los Espacios InterCelulares (DEI)

A finales de los años 70 del siglo pasado, habiéndose apreciado previamente en estudios experimentales<sup>36</sup>, Poppe en 1978<sup>37</sup> y Hopwood en 1979<sup>38</sup> describieron, por primera vez en humanos, unas alteraciones al microscopio electrónico (ME) que consideraron como consecuencia del efecto lesivo del RGE sobre la mucosa esofágica. Se trataba de unas Dilataciones de los Espacios InterCelulares (DEI), más aparentes en el lecho más basal y, en menor grado, en el escamoso y espinoso. Posteriormente, estos hallazgos fueron confirmados en 1996 por Tobey *et al.*<sup>39</sup>, mediante ME de transmisión y un laborioso método de medida (Figura 3). Apreciaron que las DEI tenían un diámetro máximo medio  $\geq 2.4 \mu\text{m}$  en el 73% de los 11 pacientes con pirosis (vs. 0% en 13 controles,  $0.46 \mu\text{m}$ ), sin apreciar diferencias significativas entre aquellos con EE (55% de los pacientes,  $0.80 \mu\text{m}$ ) o ENE (45% de los pacientes,  $1.0 \mu\text{m}$ ); quizás debido al escaso número de casos evaluados y que en aquellos con EE la biopsia se tomó de zonas no lesionadas (siempre en los 5 cm más distales). La sensibilidad del procedimiento para diferenciar ERGE vs. controles, basada en el valor de  $\geq 2.4 \mu\text{m}$ , fue del 73% y la especificidad del 100%. Posteriormente, se confirmó que, en el hombre sano asintomático, el espacio intercelular analizado en la capa superficial o estrato córneo es más estrecho y variable, entre  $0.45\text{-}0.56 \mu\text{m}$ , que en las otras dos capas más profundas<sup>40,41</sup> (Tabla1). El grupo de Tobey *et al.*<sup>39</sup> postuló que estas DEI serían consecuencia de una mayor permeabilidad paracelular al ácido, consecuencia del daño inducido por éste en las membranas de las células epiteliales, empeorando el transporte del sodio y acumulándose el agua en el espacio intercelular<sup>36</sup> (Figura 4). Si los mecanismos que provocan la lesión están equilibrados con los de reparación no existirá lesión (ENE); por el contrario, si aquéllos superan



**Figura 3.** Dilataciones de los Espacios InterCelulares al ME (modificado de Calabrese *et al.*<sup>76</sup>, 2003. DEI = formaciones arrosariadas, de color blanco al ME, señaladas con flechas rojas. Están ausentes en el sujeto control asintomático [C] y presentes en pacientes con pirosis intensa [ERGE], ERGE No Erosiva [ENE] o ERGE Erosiva [EE]).



**Figura 4.** Ruptura de las uniones intercelulares proteicas (tight junctions, uniones adherentes y desmosomas) por el ácido intraluminal concentrado (H<sup>+</sup>), disminución de la resistencia mucosa (impedancia) y aumento de la permeabilidad paracelular. La entrada paralela de altas concentraciones de Cl<sup>-</sup> hacia los espacios intercelulares induce un gradiente osmótico, lo que arrastra el agua hacia ellos produciendo su dilatación; son las DEI (asteriscos). Figura de elaboración propia.

a estos últimos, aparecería la EE<sup>41</sup>. Se ha comprobado que las DEI son más frecuentes en el esófago de Barrett vs. EE<sup>42</sup> y en la EE vs. ENE, por lo que podrían considerarse como unos signos precoces de esofagitis o de la intensidad del daño mucoso. En este sentido, la medida de las DEI podría ser útil para reconocer qué ENE podrían evolucionar a EE, pues se conoce que, aproximadamente, un 15-89% de los pacientes con ENE puede evolucionar en 4-10 años a EE; aunque también se han detectado regresiones en el tiempo<sup>43-47</sup>.

Estudio	Tipo de observación	Dilataciones de los Espacios Intercelulares (DEI)					
		Ø medio o máximo de los DEI (µm)			% pacientes con DEI		
		ENE	EE	Control	ENE	EE	Control
<b>Tobey'96</b> <sup>39</sup>	ME (Bx ≤ 5 cm). Cut-off Ø máximo 2.4 µm (SS-ESP: 73-100%) (13C,6EE,5ENE)	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.5 ± 0.1*	80	67	0
<b>Calabrese'03</b> <sup>76</sup>	ME (Bx 5 cm; PL 2 sem) Cut-off Ø medio 0.74 µm (12C,11EE,17ENE)	2.2 ± 0.5	2.4 ± 0.4	0.6 ± 0.1*	100	100	0
<b>Caviglia'05</b> <sup>78</sup>	ME (Bx 5 cm; PL 3 sem) Cut-off Ø medio 0.47 µm (7C,9ENEpH+,11PF)	pH+: 1.49 pH-: 1.45	-	0.45*	pH (±) 100	-	14
<b>Vela'11</b> <sup>85</sup>	ME-morfometría (Bx 5 cm. Refractarios IBP) Cut-off Ø medio 0.68 µm (11C,15EE+ENE+EH, 11PF)	0.87		0.32* (PF: 0.42)	Cut-off > 0.68 µm: 60% ERGE vs. 9% PF		
<b>Solcia'00</b> <sup>52</sup>	ME+MO (Bx 2-3 cm) Cambios cualitativos (12C,22EE,44ENEpH+)		DEI: SS: 72%: ESP: 92%		68	90	8
<b>Villanacci'01</b> <sup>84</sup>	MO-semicuantitativo (0-3) y morfológico (área DEI). (Bx 3 cm) (14EE,7ENE)	272 µm <sup>2</sup>	278 µm <sup>2</sup>	-	71	100	-
<b>Armstrong'03</b> <sup>93</sup>	MO (Bx UGE y 2 cm) Cut-off Ø máximo 2.4 µm	-	-	-	UGE 77 2cm 41	UGE 96 2cm 66	-
<b>Vieth'04</b> <sup>28</sup>	MO 44-Pirosis + manchas rojas en endoscopia	-	-	-	Manchas rojas: 91	56	
<b>Bove'05</b> <sup>71</sup>	MO (10C,7EE,10ENE): antes vs después de 30' de perfusión ácida	-	-	-	80 vs 70	86 vs 86	22 vs 44*
<b>Zentilin'05</b> <sup>16</sup>	MO (Bx 2-4 cm. PL 2-4 sem). Semicuantitativo (20C,48EE,59ENEpH+, 12PF)		DEI: SS: 86%: ESP: 70%		83 (pH+) 67 (pH-) 80 (pH ±)	94	30
<b>Takubo'05</b> <sup>35</sup>	MO (38C,69EE,49CaE, 16Autopsias)	-	-	-	CaE 33 Autopsia 0	48	21
<b>Cui'11</b> <sup>79</sup>	MO-morfometría + ME (Bx 2-3 cm) Correlación MO y ME (r=0.60) Cut-off Ø medio 0.85 µm (SS-ESP: 93-100%) (42C,61ENE,58EE)	1.07 ± 0.3	1.29 ± 0.2	0.58 ± 0.16*	-	-	-
<b>Savarino'13</b> <sup>83</sup>	MO (Bx 2 cm. PL 2-4 sem) (20C,22ENEv,20EH, 20EE,15PF)	-	-	-	ENEv 95 EH 70 PF 33	95	25

**Tabla 1.** Principales estudios que han evaluado las Dilataciones de los Espacios Intercelulares (DEI) (\* significativo vs. control; Ø = diámetro medio o máximo, en µm; ME = microscopio electrónico; MO = microscopio óptico; ENE = ERGE no erosiva; ENEv = ERGE no erosiva "verdadera" o pHmetría positiva; EE = ERGE erosiva; C = control; EH = esófago hipersensible; PF = pirosis funcional; Bx = biopsia; PL = período de lavado de IBP; SS-ESP = sensibilidad-especificidad; UGE = unión gastro-esofágica; CaE = carcinoma de esófago).

## 2. Estudios experimentales de las DEI: hallazgos fisopatológicos del daño mucoso inducido por el reflujo.

Estudios experimentales han demostrado que la exposición al ácido de la mucosa esofágica produce una elevación en la diferencia de potencial de la mucosa para, después, ir descendiendo paulatinamente hasta ser nula. Al inicio de la agresión inducida por el RGE, y mientras ésta no sea

muy intensa y repetitiva, aparecerían las DEI y, posteriormente, si persiste la agresión, aparecerán las lesiones endoscópicas<sup>36,38</sup>. En este sentido, las DEI serían una manifestación histológica muy inicial de la esofagitis microscópica (Em). Las células de la mucosa esofágica están unidas por un triple complejo proteico: 1) claudinas y ocludinas en las tight junctions, 2) e-cadherina en las uniones adherentes (JAM), y 3) desmogleína y desmocolina en los desmosomas<sup>18,48,49</sup>. Cuando por efecto del ácido estas uniones fallan, aparecen

las DEI al separarse las membranas intercelulares. En este momento, la resistencia de la mucosa baja y aumenta la permeabilidad a los contenidos lumbinales por vía paracelular, más que transcelular. Para que aparezcan las DEI son precisas dos condiciones: 1) altas concentraciones de H<sup>+</sup> que rompan la barrera epitelial y aumenten la permeabilidad paracelular, y 2) altas concentraciones de Cl<sup>-</sup> que difundan a través de esas roturas hacia los espacios intercelulares y den lugar a un gradiente osmótico que arrastre el agua hacia ellos, dilatándolos<sup>50</sup> (Figura 4). Las DEI no aparecen con el ácido sulfúrico, pues los iones SO<sub>4</sub><sup>-</sup> son demasiado grandes como para penetrar en los espacios intercelulares y crear un gradiente osmótico. Un estudio<sup>41</sup> mostró que las DEI no están uniformemente distribuidas localizándose, preferentemente, en la parte alta del epitelio escamoso. Además, las alteraciones en los desmosomas se relacionaban con la intensidad del daño inducido por el RGE, aunque la expresión de claudinas 1 y 2 fue similar en pacientes con EE, ENE y controles. Sugieren que el daño de los desmosomas está en relación con la aparición y tamaño de las DEI. Por el contrario, en otro estudio, también investigando la distribución de varias proteínas de unión intercelular como ocludina, claudina-1, claudina-2, zonula ocludens-1 y zonula ocludens-2 en pacientes con EE y ENE, observaron solo la sobreexpresión de las dos claudinas en la EE, aunque sin correlación con la presencia y tamaño de las DEI<sup>51</sup>.

Las DEI, sobre todo las apreciadas en la mitad inferior de la mucosa, también se han relacionado con la infiltración de eosinófilos y/o neutrófilos, así como con la pérdida/alteración de los glicoconjugados que sellan los espacios intercelulares. Tras el análisis inmunohistoquímico, utilizando anticuerpos monoclonales CD-15 contra esos glicoconjugados, se pudo apreciar una alteración en estas glicoproteínas con pérdida de su patrón normal laminar y compacto. Estos cambios son más evidentes en la mitad superior de la mucosa y posiblemente representan una alteración precoz de la función de la barrera mucosa, previa a la lesión mucosa, ante una agresión externa. Pueden ser focales o sutiles, por lo que pueden ser indetectables en un estudio histológico rutinario<sup>52</sup>. En los casos más graves, junto a la lesión mucosa, estos hallazgos se aprecian también en la capa espinosa más profunda e, incluso, en la basal. Solcia *et al.*<sup>52</sup> aseguran que la irregular y peculiar forma de los DEI hace que sean fácilmente identificables al MO, por lo que una sencilla evaluación cualitativa sería una buena alternativa a los más complejos estudios morfométricos al ME/MO<sup>39</sup> (Figura 5). El ácido que es inicialmente neutralizado por el bicarbonato presente en el medio, pero llega un momento en que éste es insuficiente para neutralizar la agresión,

aconteciendo dos hechos: 1) Los receptores de las neuronas nociceptivas quimiosensitivas (sensibles al ácido y/o álcali) se activarían, enviando señales vía médula-cerebro, lo que se percibe centralmente como síntomas (pirosis)<sup>53</sup>. Los receptores de las neuronas nociceptivas, como el receptor vaniloide de potencial transitorio-subtipo 1 (TRPV-1) y canales iónicos sensibles al ácido (ASIC), están localizados en las terminaciones nerviosas sensitivas de la mucosa esofágica y responden a cambios en el pH, aunque no haya lesión<sup>39,54-58</sup>; es decir, como es característico en la ERGE, puede haber síntomas sin lesión. 2) La acidificación del espacio intercelular expone a la membrana basolateral al ácido, dando lugar a una acidificación del citosol, cambios en la osmorregulación celular, edema y muerte celular<sup>59,60</sup>. En otro estudio experimental, Tobey *et al.*<sup>61</sup> encontraron que las DEI permitían el paso de moléculas del tamaño del dextrano de 20 kD, favoreciendo la entrada del EGF salivar (6 kD) hacia la capa basal, promocionando su regeneración y reparación. Consecuencia de todo este proceso sería la aparición de un marcador microscópico de daño/reparación, como la hiperplasia de la capa basal. También se ha comprobado la presencia de DEI en pacientes adultos con esofagitis microscópica linfocítica o eosinofílica<sup>63,64</sup>, en niños con esofagitis eosinofílica<sup>64</sup>, alergia alimentaria e, incluso, con el estrés; así como en estudios experimentales con exposición de la mucosa esofágica al ácido, bilis, alcohol, AAS o infección por *C. albicans*<sup>65-67</sup>. En el caso del estrés, por mecanismos similares a los comprobados en la piel o en el tubo digestivo bajo, con incremento de mastocitos en la submucosa<sup>67-70</sup>.

También se ha comprobado la aparición de DEI en humanos sanos tras la infusión lesiva de una solución ácida pH 1<sup>71</sup> y se ha demostrado el papel lesivo de la bilis en el desarrollo de la EE y esófago de Barrett<sup>72</sup>. El clásico estudio experimental en conejos de Farré *et al.*<sup>66</sup> demostró el daño tisular precoz de la bilis, al comprobar la aparición de diversas alteraciones funcionales de la mucosa: descenso en la resistencia eléctrica transepitelial (TER), aumento de la permeabilidad y, por último, aparición de DEI, tras el contacto de la mucosa esofágica con la bilis junto a un ácido débil (pH = 4-7, similar al que presentan pacientes en tratamiento con IBP) y, en mayor cuantía, que cuando se utilizó solamente el ácido. Además, en voluntarios humanos, la aparición de las DEI tras la infusión de soluciones de diferente acidez/alcalinidad en el esófago fue muy rápida, a los 50 min (30 min de perfusión + 20 min de espera, antes de tomar las biopsias), afectando tanto a la zona infundida como a las proximales. Sin embargo, esta infusión nociva no se acompañó de síntomas por lo que, en "algunas ENE", éstos podrían originarse por causas diferentes a las DEI (¿serían

las ENEf?), quizás a través de sustancias como TRPV-1, ASIC y receptores purinérgicos P2X<sup>56,57,73</sup>.

### 3. Investigación clínica de las DEI en humanos (Tabla 1).

#### Primeros estudios de las DEI al Microscopio Electrónico (ME)

Unos años después del estudio de Tobey *et al.*<sup>39</sup>, en el año 2000, el grupo de Enrico Solcia<sup>52</sup> comunicó la existencia de las DEI al ME en el 90 % de pacientes con EE, 68% de pacientes con ENE y 8% de controles asintomáticos. Aunque las DEI son más frecuentes en el esófago distal y capas más profundas, también se pueden apreciar en el proximal, siendo alteraciones estables en el tiempo<sup>74,75</sup>. Las DEI tienen la gran ventaja de no precisar una correcta orientación de la muestra, presentando una mayor sensibilidad que los infiltrados inflamatorios. En 2003, Calabrese *et al.*<sup>76</sup>, en un estudio al ME, confirmaron los hallazgos de Tobey *et al.*<sup>39</sup> sin encontrar diferencias entre pacientes con un RGE ácido vs. biliar (medido por Bilitec<sup>®</sup>), o aquellos con ENE vs. EE. A los pacientes se les evaluó sintomáticamente y mediante realización de EDA, pHmetría (en el clásico estudio de Tobey *et al.*<sup>39</sup> no se hizo pHmetría) e histología. La importancia de realizar una pHmetría al grupo control, se justificó por la exclusión de 2 sujetos asintomáticos, inicialmente parte del grupo control, que mostraron una pHmetría patológica y DEI. Afirman que el mejor parámetro para la evaluación de las DEI era el valor de su diámetro medio ( $\emptyset$ ), mejor que el diámetro máximo, siendo el cut-off de  $\emptyset$  entre controles vs. pacientes de 0.74  $\mu\text{m}$  (vs. 2.4  $\mu\text{m}$  de diámetro máximo, según Tobey *et al.*<sup>39</sup>).

Todos los controles tenían un  $\emptyset$  significativamente menor que los pacientes con ERGE (< 1.69  $\mu\text{m}$  vs. 9.36  $\mu\text{m}$ ). En ese mismo año, Vieth *et al.*<sup>77</sup> mostraron la importancia de tomar las biopsias en el lugar adecuado. Así, apreciaron DEI al MO en ENE y EE, en el 77% y 96% en muestras tomadas en la unión gastroesofágica y 41% y 66% en muestras tomadas a 2 cm de ésta, respectivamente. Recomiendan que, si en la mucosa esofágica se encuentran manchas rojas, precursoras de las erosiones, las biopsias se deben de tomar en ellas, pues las DEI se detectaron allí en el 90.5% vs. 56.1% en las áreas macroscópicamente normales. Concluyen que la evaluación de las DEI sea incorporada a la rutina del estudio histológico de la mucosa esofágica en relación a los daños inducidos por el RGE. Posteriormente, en 2005, Caviglia *et al.*<sup>78</sup> observaron al ME que el  $\emptyset$  de las DEI en ENE, tanto con pHmetría patológica como normal, era 3 veces mayor que en los controles: 1.49  $\mu\text{m}$ , si la pHmetría era patológica y 1.45  $\mu\text{m}$ , si la pHmetría era normal vs. 0.45  $\mu\text{m}$  en los controles ( $p < 0.001$ ), de forma similar a lo apreciado con la media de los diámetros máximos (3.78  $\mu\text{m}$

vs. 1.6  $\mu\text{m}$ ;  $p < 0.001$ ), y sin diferencias entre ENE con pHmetría patológica y normal. Consideran las DEI como una alteración característica de la ENE, un marcador de los síntomas de la ERGE y expresión de un descenso en la resistencia de la mucosa, con independencia del resultado de la pHmetría.

#### Estudio de las DEI al Microscopio Óptico (MO). Diagnóstico de Esofagitis microscópica (Em)

Tras el primero comunicado de Solcia<sup>52</sup> en el año 2000, el grupo de Zentilin *et al.*<sup>16</sup> volvió a dar protagonismo a la MO, realzando el valor diagnóstico de las clásicas lesiones elementales inducidas por el RGE, a las que añadieron la evaluación de las DEI. Desarrollaron un sistema de puntuación global sobre biopsias tomadas, en la línea en "Z", 2 y 4 cm. más proximales, en 135 pacientes con síntomas atípicos y atípicos de ERGE. Las 6 lesiones elementales analizadas fueron: hiperplasia de la capa basal, elongación de las papilas, DEI, infiltrado intraepitelial de eosinófilos y neutrófilos y presencia de necrosis/erosión; que evaluaron en 20 controles, 48 EE, 59 ENEv y 12 ENEf (EH+PF). Concluyen que los estudios histológicos al MO son un buen procedimiento para detectar la existencia de ERGE, ya que se apreció una esofagitis microscópica (Em) en el 84% de ERGE vs. 15% de controles ( $p < 0.00001$ ), con una significativa correlación entre la puntuación global histológica y el porcentaje de tiempo con  $\text{pH} < 4$  ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.001$ ); indicando que la Em era principalmente debida al RGE. La sensibilidad para el diagnóstico de ERGE fue 84%, comparable a los estudios clásicos de Ismail-Beigi *et al.*<sup>19</sup> y Behar *et al.*<sup>30</sup>, con una especificidad del 85% (en otros estudios, la especificidad del diagnóstico de ERGE con datos obtenidos al MO osciló entre 27-78%)<sup>31,32</sup>.

Comunicaron que, en las ENE totales, las DEI tenían un valor diagnóstico similar al de la hiperplasia de la capa basal (se encontraron en el 83% y 92%, respectivamente). La sensibilidad en el conjunto de las lesiones histológicas evaluadas fue del 96% en EE, 80% en ENEv, 58% en ENEf (76% en ENE total) vs. 30% en controles. Cabe suponer que, en los pocos casos de PF (EDA normal y pHmetría normal) con lesiones histológicas, los síntomas podrían provenir de un reflujo débilmente ácido, no ácido o alcalino. Este grupo también afirma que es más rentable el uso de la histología que la práctica de una pHmetría, lastrada con un número poco aceptable de falsos negativos en la EE<sup>8,10-12</sup>. En 2009, el mismo grupo obtuvo similares resultados y conclusiones en otro estudio al MO<sup>24</sup>, comprobando que la existencia de DEI presentaba una sensibilidad-especificidad del 80%-70%. La frecuencia de estas lesiones fue del 94% en EE, 83% en ENEv, 67% en ENEf y 30% en los controles<sup>16</sup>. Este grupo recomienda que la toma de las muestras de biopsia sea en la línea en "Z" o en los 2 cm. más proximales a ésta, ya que

la frecuencia de todas las lesiones elementales evaluadas disminuye proximalmente. Sin embargo, se debe de dar una explicación al elevado porcentaje (¡30%!) de DEI en controles. La selección de un grupo control obliga a que estrictamente sea un sujeto asintomático en el momento del estudio y en un tiempo previo, que no haya tomado IBP en las 4-6 semanas previas, la EDA sea normal (Los Ángeles: N ó A), pHmetría normal y Em (-). Estos criterios no se cumplen casi nunca y en casi ningún estudio, lo que hace difícilmente comparables sus resultados. ¿Qué significado tiene que el grupo control tenga DEI en un 30%?. Está comprobado que existe un RGE fisiológico, que podría producir alteraciones histológicas leves, sobre todo en la línea en "Z" o pocos cm. más proximalmente; es decir, se podría admitir que un control tuviera lesiones histológicas leves (¿Los Ángeles M ó A?) y solo en la parte más distal del esófago ( $\leq 2$  cm.). Los criterios que debe de cumplir un sujeto control para los estudios relacionados con la ERGE pueden ser más o menos estrictos, pero, hoy en día, es un tema de debate aun no resuelto, aunque no exento de interés. En un reciente y excelente estudio, con MO-morfométrica y ME, del grupo chino de Cui *et al.*<sup>79</sup> comprobaron la validez diagnóstica de las DEI en la ERGE, con una buena consistencia Kappa ( $k = 0.691$ ) y correlación ( $r = 0.605$ ) entre las medidas obtenidas mediante MO y ME, con valores de  $\emptyset$  al MO significativamente mayores en 58 pacientes con EE y 61 con ENE vs. 42 controles. El cut-off para los valores de  $\emptyset$  de DEI, que diferenciaban ENE de controles, fue de  $0.85 \mu\text{m}$  (sensibilidad del 93%, especificidad del 100%) (Tabla 1).

Frente a las evidentes ventajas de los estudios al MO vs. ME, los primeros tienen una limitación en la resolución, solo son visibles las DEI  $\geq 0.2 \mu\text{m}$ , por lo que éste sería el mínimo tamaño de DEI cuantificable con el MO<sup>79</sup>. Son pocos los estudios que se han comunicado en relación a la presencia de DEI en niños con síntomas sugerentes de ERGE o esofagitis eosinofílica<sup>64</sup>. El primer estudio fue el de Ravelli *et al.*<sup>80</sup> en el año 2006, realizado con MO en 48 niños con EE. Sus resultados fueron similares a los obtenidos posteriormente, en 2012, por el grupo de Mancini *et al.*<sup>81</sup>, quienes evaluaron la presencia de DEI mediante ME en 20 niños con EE y 24 con ENE vs. 10 controles asintomáticos. Comprobaron que el tamaño de las DEI era significativamente mayor en los casos de EE y ENE vs. controles (valores de  $\emptyset \pm \text{DS}$ :  $1 \pm 0.2 \mu\text{m}$  y  $0.9 \pm 0.2 \mu\text{m}$  vs.  $0.5 \pm 0.2 \mu\text{m}$ ), aunque sin relación entre el diámetro de las DEI y los diversos parámetros evaluados en la pHmetría, ni con su consideración de patológica o normal. Concluyen que, en niños, las DEI son también un marcador precoz y sensible de daño mucoso inducido por el RGE, sin poder diferenciar los dos fenotipos de ERGE, ni relacionarse con los resultados de la pHmetría. En 2014, el mismo grupo dirigido por Borrelli *et al.*<sup>82</sup> estudió niños con tos crónica (15 pacientes vs. 12 controles), sugerente de

ser causada por el RGE, mediante pHmetría y una evaluación de las DEI con ME. Señalan la importancia de la cuantificación de las DEI en estos casos, como expresión de la lesión mucosa inducida por el ácido, aunque su presencia y diámetro tampoco se relacionaron con ninguno de los parámetros de la pHmetría, ya fuera patológica o normal.

#### 4. Metodología para cuantificar la presencia de las DEI.

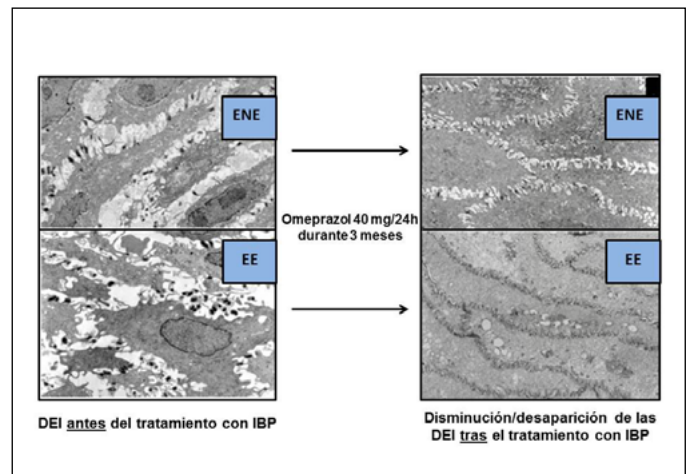
De forma aproximada,  $\geq 2/3$  de los pacientes con ENE tienen alteraciones histológicas compatibles con Em, una de las cuales son las DEI<sup>83</sup>. Diversos estudios, ya sea al MO o ME, han evaluado la cuantificación de las DEI, con el fin de discriminar mejor los valores entre los diferentes fenotipos de ERGE y los controles asintomáticos. Así, Solcia *et al.*<sup>52</sup> intentaron hacer una cuantificación (presencia/ausencia) de las DEI utilizando cortes ultrafinos ( $0.5-1 \mu\text{m}$ ), pero sus resultados fueron poco concluyentes (DEI: 72% de los pacientes vs. 8% controles. Sensibilidad 72%, especificidad 92%), siéndoles imposible distinguir casos con esofagitis leve y controles. Otros estudios también han intentado cuantificar las DEI mediante procedimientos cuantitativos, semicuantitativos e, incluso, morfométricos y automatizados, tanto en biopsias proximales como distales (2, 5 y 10 cm. más proximales desde la línea en "Z"). En realidad, los estudios al ME se conforman con el ímprobo trabajo de realizar múltiples medidas (10 medidas x foto, en 10 fotos = 100 medidas por paciente) y utilizar el parámetro del diámetro medio ( $\emptyset$ ) como valor de comparación. Lo engorroso de este procedimiento explica el escaso número de pacientes incluidos en los estudios de las DEI al ME. Sin embargo, son los estudios al MO los que han hecho una aproximación más práctica, aunque no exenta de complejidad, a la cuantificación de las DEI<sup>12,16,67,76,84</sup>. Un ejemplo sería el sofisticado método desarrollado recientemente en el estudio EcoHisto Proyect<sup>20,22</sup>, que propone un detallado proceso para cuantificar los DEI, a las que define como dilataciones redondeadas e irregulares, o ensanchamiento difuso del espacio intercelular (a  $\times 40$  aumentos). Inicialmente las cuantificó como 0= ausentes, 1= pequeñas y 2= grandes o muy grandes para, posteriormente, redefinirlas de una forma más detallada, pero también más compleja (Tabla 2). La práctica clínica impone utilizar su primer intento. Casi todos los estudios concluyen en la superioridad de los estudios con ME en la valoración de las DEI, procedimiento que consideran es el "patrón oro", al no apreciarse solapamientos entre los datos de los pacientes y los del grupo control. En todo caso, son preferibles los resultados obtenidos con las pruebas cuantitativas (sensibilidad del 86%) vs. semicuantitativas (con una menor especificidad). Sin embargo, también reconocen que los estudios al ME son muy exclusivos,

Puntuación	Fórmula sencilla	Fórmula compleja
0	Ausentes	≤ 5 pequeñas*
1	Pequeñas	≥ 6 pequeñas + ≤ 5 grandes**
2	Grandes o muy grandes	≥ 6 grandes

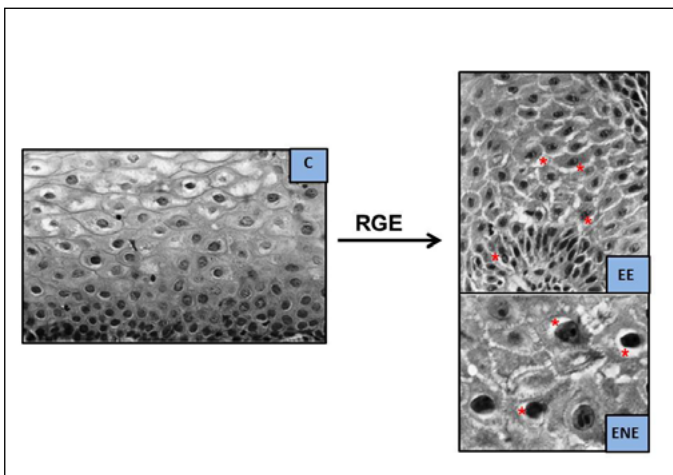
Las DEI se pueden reconocer al MO (x40) como unas dilataciones redondeadas e irregulares, o como un ensanchamiento difuso del espacio intercelular

\* DEI pequeña =  $\emptyset <$  al de un linfocito  
\*\* DEI grande =  $\emptyset \geq$  al de un linfocito

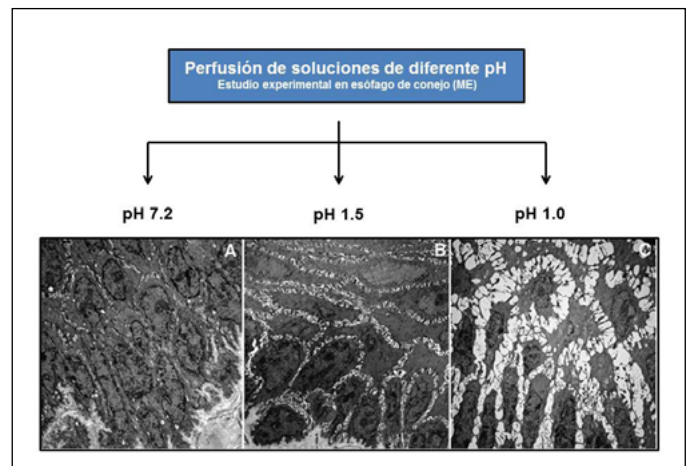
**Tabla 2.** Reconocimiento y evaluación de las Dilataciones de los Espacios Interelulares (DEI) mediante MO<sup>20</sup>.



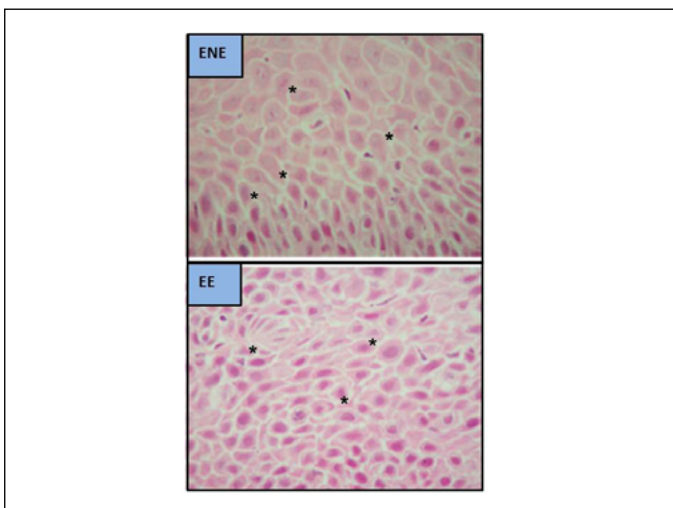
**Figura 7.** Mejoría/desaparición de las DEI al MO, en pacientes con ENE y EE, tras un tratamiento con omeprazol (40mg/24h/3meses) (modificado de Calabrese et al.<sup>86</sup>, 2005).



**Figura 5.** Dilataciones de los Espacios Interelulares al MO (modificado de Solcía et al.<sup>52</sup>, 2000. Tinción H&E, aumentos x350 [C y EE] y x900 [ENE]. DEI señaladas con asteriscos).



**Figura 8.** Aparición de las DEI tras el daño inducido en la mucosa esofágica por la perfusión de soluciones ácidas de diferente pH (modificado de Farré et al.<sup>98</sup>, 2011. Estudio experimental en conejos).



**Figura 6.** Dilataciones de los Espacios Interelulares al MO (modificado de Kandulski et al.<sup>21</sup>, 2013. Tinción H&E, aumentos x400. DEI señaladas con asteriscos).

caros y consumen mucho tiempo, lo que les hace poco o nada útiles para la práctica clínica.

## 5. Utilidad de la DEI en en el diagnóstico de la Pirosis Funcional.

La distinción entre EE y ENE es sencilla tras la práctica de una EDA, pero no así entre una ENEv y una ENEf (EH y PF, trastornos funcionales del esófago, según criterios de Roma IV<sup>7</sup>), ya que para su diagnóstico se precisa de la práctica de una pHmetría y valoración síntomas/episodios de RGE mediante SAP/SI. Este es el punto en donde está “bloqueado” el procedimiento diagnóstico de la ERGE. ¿Qué hacer tras la realización de una EDA?: 1) una pHmetría con los inconvenientes ya referidos ó 2) un más accesible y menos costoso estudio histológicos, aún con la falta de especificidad de las lesiones

elementales comentadas o la dificultad en el estudio de algunas de ellas (correcta orientación). Es preciso separar la ENEv cuyo tratamiento es básicamente antsecretor, de las ENEf en donde podrían ser necesarios fármacos neuromoduladores o neurolépticos, asociados o no a IBP (sobre todo en EH). Vela *et al.*<sup>85</sup> estudiaron al ME, en pacientes refractarios a IBP, la diferencia en el tamaño de las DEI en EE + ENE (ENEv + EH, n=15), PF (n=11) y 11 controles, apreciándose diferencias significativas entre sus valores respectivos (0.87  $\mu\text{m}$  vs. 0.42  $\mu\text{m}$  vs. 0.32  $\mu\text{m}$ ); mostrando DEI el 60% de EE + ENE vs. 9% de los controles ( $p < 0.01$ ). El límite superior del valor normal de DEI en controles (95% de percentil) fue 0.68  $\mu\text{m}$  (cut-off); siendo los valores de los controles y PF similares ( $p = ns$ ). En otros estudios el valor  $\emptyset$  medio de las DEI en controles osciló entre 0.47  $\mu\text{m}$  y 0.85  $\mu\text{m}$ <sup>76,78,79</sup> y el valor del diámetro medio máximo fue  $\leq 2.4 \mu\text{m}$ <sup>39</sup> (Tabla 1).

Por todo ello, afirman que estos valores de las DEI podrían servir para diferenciar los pacientes con ENE refractarios a los IBP de aquellos con PF (pacientes refractarios a los IBP son aquellos que obtienen un alivio sintomático parcial y  $< 50\%$ , tras 6 semanas de tratamiento con doble dosis de IBP)<sup>85,87</sup>. Hasta un 40% de los pacientes con síntomas de ERGE tratados con IBP tiene una respuesta negativa, lo que puede ser debido a una insuficiente inhibición, a la presencia de un EH (síntomas, aún con pH altos tras inhibición con IBP) o de una PF. En este sentido, Kandulski *et al.*<sup>21</sup> intentaron analizar al MO las diferencias histológicas entre pacientes con ENE (10 ENEv + 10 EH), EE (n=23) y PF (n=19), todos ellos refractarios a IBP, mediante una evaluación semicuantitativa de tres lesiones (DEI, elongación de papilas e hiperplasia de la capa basal) y comparación de sus datos vs. 25 controles (Figura 6). No se apreciaron diferencias entre grupos en lo referente a los síntomas evaluados según el cuestionario RDG, pero si existieron entre la puntuación histológica global y los valores de las DEI de pacientes con ENE (ya sea considerados globalmente ENEv + EH o de forma individual) vs. PF y controles ( $p < 0.0001$ ). El valor de las DEI en la PF fue de 0.75  $\mu\text{m}$  vs. 1.75  $\mu\text{m}$  en las ENE (controles 0.72  $\mu\text{m}$ ). Los valores respectivos de la puntuación histológica global fueron 3.8, 6.3 y 3.3 ( $p < 0.0001$ ). Además, encontraron una débil correlación entre la presencia de DEI y el tiempo de exposición ácida (% del tiempo con  $\text{pH} < 4$ ) o número de episodios de reflujo ácido o gaseoso; concluyendo que el estudio histológico es capaz de diferenciar la ENE de la PF en pacientes refractarios a IBP.

El estudio de la curva ROC mostró un cut-off  $\geq 5$  para la puntuación histológica global que diferencia las ENE de la PF (sensibilidad-especificidad de 83%-64%). Un estudio

similar, también demostró la validez del estudio histológico en la diferenciación entre ENE y PF<sup>83</sup>, tanto en la puntuación individualizada de cada una de las lesiones elementales evaluadas, como en la puntuación global. Consideraron que una puntuación histológica global  $\geq 0.35$  era diagnóstica de Em, apreciándola en el 95% de EE, 77% de ENE, 65% de EH vs. 13% de PF y 15% de controles ( $p < 0.0001$ ). Dada la escasa frecuencia con que se presenta la Em en los pacientes con PF (similar a los controles) se podría afirmar, con una elevada probabilidad, que ese sería el diagnóstico de los pacientes con síntomas de ERGE, pHmetría normal y sin Em. La presencia de DEI en esos grupos fue 95%, 95%, 70%, 33%, 25%, respectivamente ( $p < 0.0001$ ). Concluyen que la buena sensibilidad del estudio histológico en el diagnóstico de ERGE (81%) y ENE (74%), junto a su alta especificidad en la PF (87%) y controles (85%), demuestran su validez como método diagnóstico en la ERGE.

## 6. Relación entre los Síntomas de ERGE y las DEI.

Algunos estudios han encontrado una correlación entre la presencia de las DEI y los síntomas de ERGE como la pirosis<sup>74,78,88</sup>, con independencia del resultado de la pHmetría<sup>78</sup>; habiéndose comprobado la mejoría de las DEI y los síntomas tras un tratamiento con IBP<sup>76,88</sup>. Sin embargo, algunos pacientes con DEI siguen presentando síntomas de ERGE tras inhibir el ácido con IBP, lo cual podría estar en relación con un RGE débilmente ácido o alcalino ( $\text{¿EH?}$ ), más o menos persistente<sup>89</sup>. El estudio de Tadiparthi *et al.*<sup>90</sup> mostró que la EE y la ENE no eran diferentes en cuanto a la evaluación de los síntomas (con cuestionarios GER-Q y RDQ) o la presencia de lesiones histológicas. Sin embargo, aunque existió una relación significativa entre las puntuaciones sintomáticas y la histológica (en concreto, presencia de DEI e infiltrado linfocitario), ello solo se apreció en el grupo de EE. Por todo ello, debemos admitir que los síntomas de algunas ENE pueden originarse por otras causas diferentes a las DEI quizás, como ya se comentó, por la acción de sustancias como TRPV-1, ASIC y receptores purinérgicos P2X<sup>56,57,67,73</sup>.

## 7. Regresión de las DEI tras tratamiento antsecretor.

Hay estudios que han demostrado que el tratamiento con IBP puede restaurar los DEI a su valor normal en  $> 70\%$  de los pacientes<sup>77,86,91,92</sup>, de forma equivalente a la cirugía antirreflujo<sup>33</sup>. Al MO, se ha comprobado que tres lesiones elementales evaluadas (hiperplasia de la capa basal, elongación de las papilas y DEI), mejoraron/normalizaron tras tratamiento antsecretor, en especial las DEI. Así, el estudio de Armstrong *et al.*<sup>93</sup>, utilizandoesomeprazol (40mg/d/4sem) o

ranitidina (300mg/d/4sem), mostró una mejoría/normalización de las DEI, pasando desde el 76% al 53% y del 80% al 69% de los pacientes, respectivamente. El grupo de Calabrese et al.<sup>86</sup>, en un estudio al ME, trató 22 ENE y 16 EE con omeprazol (40mg/d/3meses) apreciando una desaparición de las DIS y los síntomas en el 92% de los 38 casos. Tras otros 3 meses de tratamiento, en los 3 pacientes sin respuesta, consiguieron normalizar síntomas y DEI en 2 de ellos (97.4% de regresión a los 6 meses de tratamiento), comprobando el paralelismo entre síntomas y DEI (Figura 7). A los 3 meses de tratamiento, los Ø de las DEI pasaron de 2.04 µm a 0.54 µm en ENE y de 1.95 µm a 0.65 µm en EE, tanto en pacientes con RGE ácido como alcalino, todos ellos con pH-MII (+). El cut-off de DEI patológico fue  $\geq 0.74$  µm. Otros estudios no consiguieron esas elevadas frecuencias de reversibilidad de las lesiones/síntomas con IBP, llegando solo a  $< 30\%$ ; lo cual podría ser debido al escaso tiempo de tratamiento (4 sem. vs. 3 meses)<sup>86,94-96</sup>. Incluso, un reciente estudio confirma que los pacientes con ENE refractarios a IBP mantienen las DEI<sup>89</sup>, lo que obligaría a suponer que el causante de las DEI y/o síntomas no fuera el ácido y si otras sustancias refluídas (bilis y componentes del jugo pancreático)<sup>66,67</sup>. Lógicamente, en estos casos sería obligatoria la práctica de la doble exploración, pH-MII. Por otra parte, es necesario mencionar que en algunos estudios no fue posible la práctica de la MII al ser aprobada por la FDA en 2002 usándose, en su lugar, el detector alcalino llamado Bilitec®. En el estudio de Ravelli et al.<sup>64</sup>, se evaluó la presencia de DEI al ME y MO en 22 niños con esofagitis eosinofílica refractaria a IBP (4-6 sem.) clínica e histológicamente vs. 30 controles, así como su mejoría tras un tratamiento con corticoides y/o dietas de exclusión. Los valores de Ø de DEI en los pacientes fueron  $2.26 \pm 0.21$  mµ (MO y morfometría) y  $2.24 \pm 0.28$  mµ (ME) vs.  $0.62 \pm 0.08$  mµ y  $0.33 \pm 0.24$  mµ, de los controles. Tras el tratamiento, los valores de DEI descendieron a  $1.23 \pm 0.20$  mµ (MO y morfometría) y  $0.98 \pm 0.19$  mµ (ME), lo que afirma que la eficacia del tratamiento está en relación con la disminución del daño mucoso y de las DEI.

En este punto, como complemento a la mejoría/resolución de las DEI tras tratamiento con IBP, es interesante señalar el resultado de un estudio experimental del grupo de Farré et al.<sup>97</sup> quienes comprobaron el papel "preventivo/protector", respecto a la aparición de las DEI, de sustancias antioxidantes (NAC y Vitamina C). Aunque, como se ha comentado, se ha sugerido una relación entre presencia de DEI y el síntoma pirosis, ello no está claramente demostrado, sugiriéndose posibles mecanismos fisiopatológicos que la explicarían<sup>12,74,78,88</sup>. De demostrarse esta relación, se podría considerar a las DEI como un marcador de la ENE. Ello se basa en las siguientes razones: 1) se han encontrado en pacientes con ENE (EDA normal y pHmetría patológica), 2) se normalizan tras tratamiento con IBP, al tiempo que desaparecen los

síntomas como la pirosis, y 3) se pueden inducir en controles sanos asintomáticos tras la infusión esofágica de ácido.

## 8. La Impedanciometría, un método para evaluar la función de la mucosa esofágica. Protagonismo de las DEI.

La evaluación de la conductividad eléctrica de la mucosa esofágica es un parámetro íntimamente relacionado con su buena funcionalidad. El grupo de Farré et al.<sup>66</sup> demostró en estudios experimentales y en humanos que la caída de la impedancia basal de la mucosa esofágica está en relación con la de la TER y el daño de la mucosa esofágica inducido por el RGE ácido, débilmente ácido o alcalino, tanto en EE como en ENE<sup>98,99</sup>. La infusión de soluciones pH 1.0 y 1.5 indujeron caídas de la impedancia mucosa basal paralelas a las de la TER y aparición de las DEI<sup>100</sup>, concluyendo que, en pacientes con ERGE, la utilización de estos métodos pueden ser útiles en el estudio del daño de la mucosa inducida por el RGE (Figura 8). El grupo chino de Zhou et al.<sup>101</sup> evaluó en 352 pacientes, la sensibilidad y especificidad de 5 pruebas habituales en el diagnóstico de ERGE: cuestionario GERD-Q (58% y 49%), impedanciometría (66% y 43%), pH-MII (94% y 43%), DEI  $> 0.9$  mµ (61% y 56%) y prueba de respuesta a IBP (71% y 44%). Sin embargo, ninguna de ellas fue suficiente para un diagnóstico individualizado. En otro estudio sobre 20 pacientes con ENE y 30 con PF se comprobó que los pacientes con ENE tenían más baja impedancia basal vs. PF, una recuperación más lenta de la misma tras infusión de ácido (pH 1, durante 10 min.), posiblemente por los repetidos episodios de RGE en los ENE vs. PF, y una mayor sensibilidad al ácido (¿EH?), quizás por hacerse la mucosa más vulnerable a la percepción de los síntomas durante el prolongado período de recuperación de los valores basales<sup>102-104</sup>. La acidificación del esófago puede inducir a la degranulación de los mastocitos, activación de las neuronas aferentes sensibles a la capsaicina y liberación de neuroquinas. Se ha sugerido que estos mediadores podrían ser los responsables, tras episodios de acidificación, de la aparición de las DEI y de la hipersensibilidad demostrada en algunas ENE (¿EH?)<sup>105</sup>.

Otro grupo chino, encabezado por Zhong<sup>106</sup> estudió la impedancia basal de la mucosa esofágica como medida del daño inducido tras la infusión de ácido en 229 pacientes con ERGE y 34 controles. Realizaron pH-MII, EDA, cuestionario GERD-Q, medida de las DEI (MO y ME) y expresión de proteínas de las tight junctions (claudina 1 y 3 y ocludina). Apreciaron que la impedancia basal en EE ( $1752 \pm 1018$  Ω) y ENE ( $2640 \pm 1143$  Ω) eran significativamente inferiores a la del grupo control ( $3360 \pm 1258$  Ω); siendo el cut-off que diferenciaba pacientes con ERGE y controles: 2167 Ω (sensibilidad 94%, especificidad 51%). También apreciaron una significativa mayor caída de

la impedancia mucosa en los ENE vs. controles ( $3360 \pm 1258 \Omega$ ), tras ser infundidos con soluciones ácidas ( $2510 \pm 1239 \Omega$ ), débilmente ácida ( $2801 \pm 1156 \Omega$ ) y mezcla ácida/débilmente ácida ( $2393 \pm 1009 \Omega$ ). Las soluciones débilmente básicas afectan poco la impedancia, como ya comprobó Farré et al.<sup>66</sup>. También hubo diferencias significativas en la impedancia basal registrada entre los grados de EE (esofagitis C y D:  $970 \pm 505 \Omega$  y esofagitis A y B:  $1921 \pm 1024 \Omega$ ). La impedancia basal fue significativamente menor en los cuestionarios GERD-Q positivos ( $\geq 8$  puntos) que en los negativos ( $< 8$  puntos) ( $2200 \pm 1153 \Omega$  vs.  $2709 \pm 1244 \Omega$ ). En este sentido, también, se ha comunicado que la puntuación del cuestionario GERD-Q se relacionaba positivamente con los episodios ácidos medidos mediante pH-MII<sup>107,108</sup>. Existió una correlación negativa entre la impedancia basal y el tiempo de exposición al ácido ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.001$ ), niveles de claudina-1 ( $r = -0.65$ ,  $p < 0.001$ ), pero no con los de claudina-3 u ocludinas, y el tamaño de las DEI ( $r = -0.64$ ,  $p > 0.001$ ); encontrándose mayores DEI en EE vs. ENE y controles:  $1.29 \mu\text{m}$  vs.  $1.10 \mu\text{m}$  y  $1.01 \mu\text{m}$ , respectivamente.

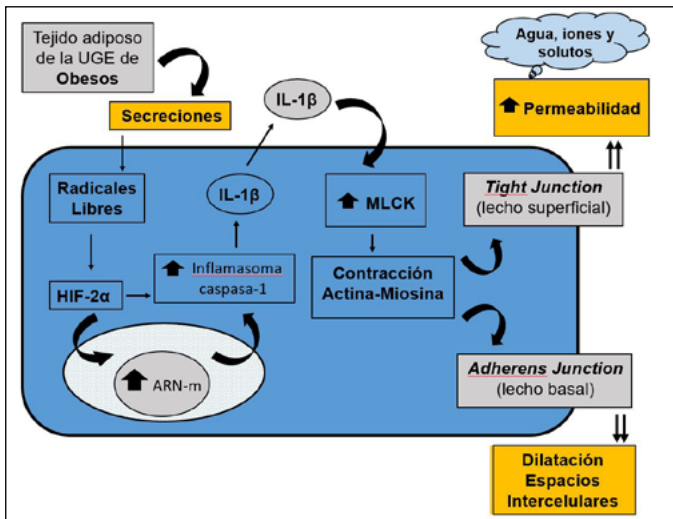
Las tres proteínas analizadas participan en la formación de canales iónicos paracelulares y selección de iones, modulando así la conductancia paracelular y relacionándose con cambios en la TER y DEI<sup>109</sup>. Tanto en humanos como en animales de experimentación, ya se había comprobado la relación entre DEI y TER (correlación negativa), impedancia y TER (correlación positiva)<sup>98,109</sup>, e impedancia y tiempo de exposición ácida (correlación negativa)<sup>110</sup> pero, en humanos, este estudio es el primero en demostrar la relación - inversa - entre las DEI e impedancia basal<sup>106</sup>. Por todo ello, la impedanciometría y la medición de las DEI podrían ser muy útiles en el diagnóstico clínico de ERGE sin lesiones o poco sintomáticas, campo en donde son poco útiles la EDA y la pH-MII. En otro estudio sobre la impedancia de la mucosa esofágica, Kandulski et al.<sup>111</sup> evaluaron la impedancia y la presencia de DEI en 19 EE, 16 ENE y 17 PF. Concluyen que la medida de la impedancia es un marcador de disfunción mucosa y de su integridad, ya que diferencia a los pacientes con ERGE (EE y ENE), con una mayor caída de la impedancia, de aquellos con PF.

Además, los valores de impedancia estaban inversamente relacionados con tiempo de exposición ácida ( $r = -0.45$ ,  $p < 0.008$ ), siendo el cut-off de  $2100 \Omega$  el que diferenciaba la ERGE de la PF (sensibilidad de 78%, especificidad de 71%), y con el tamaño de las DEI ( $r = -0.28$ ,  $p < 0.06$ ). La impedancia basal es un marcador de integridad mucosa y su determinación puede ser útil en la evaluación de los pacientes con ERGE, en especial los refractarios a IBP (la mayoría de PF con impedancia basal normal). Con los dispositivos actuales se puede medir la impedancia de la mucosa esofágica en el

mismo acto endoscópico<sup>112</sup>. Si la medición se toma a 2 cm. de la línea en "Z", un valor de impedancia  $> 2970 \Omega$  excluye la ERGE (sensibilidad 96%, especificidad 88%)<sup>112</sup>. En un reciente intento para afinar aún más el diagnóstico histológico de Em, Kataria et al.<sup>113</sup> realizaron una revisión y meta-análisis entre 2.871 estudios, de los cuales seleccionaron 10 (8 con grupo control) que cumplían sus criterios de inclusión, con el fin de determinar las lesiones elementales más sensibles para el diagnóstico de Em en pacientes con ENE (histología, EDA, pHmetría normal y sin consumo de IBP; por lo tanto, incluye pacientes con EH). Las lesiones evaluadas fueron hiperplasia de la capa basal, elongación de papilas, DEI y número de Eosinófilos (Eo), tomándose la muestra de biopsia a dos niveles:  $< 3$  cm. y  $\geq 3$  cm. de la unión escamoso-columnar. En las muestras más distales ( $< 3$  cm) las mejores sensibilidades fueron para los Eo (91%), DEI (88%) e hiperplasia de la capa basal (85%). En las biopsias tomadas a  $\geq 3$  cm. la mayor sensibilidad fue para la elongación de las papilas (84%) y Eo (77%). Este estudio demuestra que el análisis conjunto de DEI y Eo en las biopsias de esófago es muy sensible para el diagnóstico de Em.

### 9. Nuevos procedimientos para detectar las DEI

Las nuevas técnicas endoscópicas como la endoscopia de alta resolución<sup>96,114-116</sup>, cromoendoscopia virtual  $\pm$  lugol (i-Scan y FICE, Fuji Intelligent Color Enhancement), endomicroscopía confocal con láser<sup>95,117-122</sup> o imagen con banda estrecha (NBI, Narrow Band Imaging) con magnificación<sup>116,123</sup> han logrado visualizar alteraciones en el tejido y vasos del mucosa del esófago de forma más precisa que la endoscopia convencional, ayudando a una mejor graduación de clasificación de Los Ángeles, distinguiendo mejor las EE de las ENE. Un estudio encontró útil el uso de i-Scan + cromoendoscopia con lugol en la detección de lesiones mínimas de la ERGE (microrroturas mucosas y manchas rojas)<sup>118-121</sup>, y en otro el FICE diferenció los grados N (normal) y M (lesiones mínimas: eritema sin demarcación nítida, turbidez blanquecina e invisibilidad secundaria de los vasos) en pacientes con ENE<sup>119-122</sup>. También ha sido útil el uso de la endomicroscopía confocal con láser<sup>120,121</sup>, apreciándose en los pacientes con ENE vs. controles un mayor número de bucles capilares interpapilares ( $8.3$  vs.  $5.6$ ,  $p < 0.01$ ). Cut-off  $> 6$  por imagen, con sensibilidad-especificidad 68%-72%), de mayor diámetro ( $19.5$  vs.  $15.9 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.04$ ). Cut-off  $> 17.2 \mu\text{m}$ , con sensibilidad-especificidad 81%-76%) y mayor  $\emptyset$  en las DEI ( $3.4$  vs.  $1.9$ ,  $p < 0.04$ ). Cut-off  $> 2.4 \mu\text{m}$ , con sensibilidad-especificidad 86%-91%), correlacionando con los valores de DEI encontrados al ME ( $r = 0.75$ ,  $p < 0.01$ ). Si se combinaban los hallazgos primero y tercero la especificidad fue del 100%<sup>121</sup>.



**Figura 9.** Nuevo mecanismo fisiopatológico propuesto para la formación de las Dilataciones de los Espacios Intercelulares. (UGE= unión gastro-ésofágica; HIF-2α = factor 2α inducible por hipoxia; MLCK = quinasa de la cadena ligera de la miosina; MLC = cadena ligera de la miosina; MLCp = cadena ligera de la miosina fosforilada). (modificado de: Paris S et al<sup>126</sup>).

Recientemente se ha propuesto un nuevo mecanismo fisiopatológico en la formación de las Dilataciones de los Espacios Intercelulares<sup>126</sup>. El tejido adiposo de la UGE de pacientes obesos, con o sin ERGE, segrega sustancias que inducen la producción de radicales libres, los cuales activan la HIF-2α que, de una forma directa o indirecta, tras entrar en el núcleo de las células de tejido escamoso esofágico y regular genes asociados a la respuesta inmune innata, aumenta el inflammasoma caspasa-1 y, consecuentemente, la producción de IL-1β. Esta interleukina pro-inflamatoria aumenta la actividad enzimática de la MLCK, transformando la MLC en MLCp. Esta MLCp produce la contracción del citoesqueleto a través de la actividad actina-miosina lo que, a nivel de las células superficiales del epitelio escamoso, disminuye la función de la barrera mucosa, con un aumento de la permeabilidad y entrada de solutos, iones y agua hacia el espacio intercelular. Por el contrario, la contracción del citoesqueleto a nivel de la capa basal del epitelio escamoso, en donde no hay tight junctions sino adherens junction, da lugar a las dilataciones de los espacios intercelulares (Figura 9).

## Conclusiones

Las DEI son alteraciones reales y marcadores biológicos de ERGE: No proceden de manipulaciones de la biopsia y constituyen el marcador biológico más reciente de la enfermedad mientras otros marcadores se validan.

Relación con el daño mucoso: Las DEI están directamente relacionadas con el daño de la mucosa esofágica y aparecen junto con la caída de la impedancia, el descenso de la TER y la mayor permeabilidad mucosa. Se observan tanto con reflujo

ácido como con reflujo alcalino biliar o pancreático y no se correlacionan con el resultado de la pHmetría.

Frecuencia, distribución y aparición temprana: Las DEI son frecuentes e inespecíficas en la esofagitis no erosiva y se distribuyen preferentemente en los cinco centímetros distales del esófago. Aparecen muy pronto tras la agresión química, y su cuantificación más allá de presencia o ausencia resulta compleja y consume tiempo, sobre todo en microscopía electrónica. Su principal ventaja es que no requieren una orientación precisa de la biopsia.

Valor diagnóstico y comparación con otras pruebas: En humanos, la determinación de DEI muestra sensibilidad y especificidad comparables a la pH-MII y es técnicamente más sencilla. En revisiones estrictas, las DEI aparecen con mucha mayor frecuencia en pacientes con esofagitis no erosiva que en controles. Con frecuencia aparecen también en controles asintomáticos, lo que puede deberse a selección de controles no estricta.

Medidas y límites de observación: Los diámetros promedio de las DEI al microscopio electrónico y su prevalencia al microscopio óptico varían entre controles y fenotipos de enfermedad. El límite de observación al microscopio óptico se sitúa por debajo de 0.2 micras.

Utilidad clínica para el diagnóstico diferencial: La evaluación de las DEI ayuda a diferenciar EE, ENEv y EH de la PF (que se comporta como los controles), y permite distinguir la esofagitis no erosiva refractaria a IBP.

Relación con los síntomas y respuesta al tratamiento. La relación entre DEI y los síntomas de ERGE no está clara. Las DEI disminuyen o desaparecen tras tratamiento con IBP.

## Bibliografía

1. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastroesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018;67:430-44.
2. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. Development of GerdQ: a tool for the diagnosis and management of the gastroesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1030-8.
3. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of

gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.

4. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut* 2018;67:1351-62.

5. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut* 2024;73:361-71 .

6. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-80.

7. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368-79.

8. Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physician and a trial of proton pump inhibitor treatment: The Diamond Study. *Gut* 2010;51:714-21.

9. Voutilainen M, Sipponen P, Maklin JP, Juhola M, Färkkilä M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1.128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000;61:6-13.

10. Kahrilas PJ, Quigley EMM. American Gastroenterological Association medical position statement: guide on the use of pH recording. *Gastroenterology* 1996;110:1981-96.

11. Quigley EM. 24-h pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: Already standard but not yet gold? *Am J Gastroenterol* 1992;87:1071-5.

12. Dent J. Microscopic esophageal mucosa injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:4-16.

13. Roberts NB. Review article: Human pepsins – their multiplicity, function and role in reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 (Suppl. 2):2-9.

14. Martínez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)-acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:537-45.

15. Locke R, Talley NJ. 24-hour monitoring for gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1993;342:1246.

16. Zentilin P, Savarino E, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P, et al. Reassessment of the diagnosis value of histology in patients with GORD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2299-306.

17. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974;62:325-32.

18. Wex T, Monkemüller K, Stahr A, Kuester D, Fry LC, Völkel S, et al. Gastro-oesophageal reflux disease is associated with up-regulation of desmosomal components in esophageal mucosa. *Histopathology* 2012; 60: 405-15.

19. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970;58:163-74.

20. Yerian L, Fiocca R, Mastracci L, Riddell R, Vieth M, Sharma P, et al. Refinement and reproducibility of histologic criteria for the assessment of microscopic lesions in patients with gastroesophageal reflux disease. *The Esohisto Project. Dig Dis Sci* 2011;56:2656-65 .

21. Kandulski A, Jechorek D, Caro C, Weigt J, Wex T, Mönkemüller K, et al. Histomorphological differentiation of non-erosive reflux disease and functional heartburn in patients with PPI—refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:643-51.

22. Schneider NI, Plieschnegger W, Geppert M, Wigglinghaus B, Hoess GM, Eherer A, et al. Validation study of the Esohisto consensus guidelines for the recognition of microscopic esophagitis (histoGERD Trial). *Hum Pathol* 2014;45:994-1002.

23. Kataria J, Rivera D, Grin A, Reed DE, Rodrigues DM. The role of histology in the diagnosis of non-erosive reflux disease: A symptomatic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2023;35:e14631.

24. Mastracci L, Spaggiari P, Grillo F, Zentilin P, Dulbecco P, Ceppa P, et al. Microscopic esophagitis in gastro-oesophageal reflux disease: individual lesions, biopsy sampling, and clinical correlation. *Virchows Arch* 2009;451:31-9.

25. Edebo A, Vieth M, Tam W, Bruno M, van Berkel AM, Stolte M, et al. Radial and axial distribution histological markers of epithelial damage in reflux disease. Is there an effect of therapy and correlation to the localization of mucosal breaks? *Gut* 2004;53:A117.

26. Edebo A, Vieth M, Tam W, Bruno M, van Berkel AM, Stolte M, et al. Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease. *Dis Esophagus* 2007;20:232-8.
27. Fletcher J, Wirz A, Henry E, McColl KEL. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut* 2004;53(2):168-173.
28. Vieth M, Fiocca R, Haringsma J, Delarive J, Wiesel PH, Tam W, et al. Radial distribution of dilated intercellular spaces of the esophageal squamous epithelium in patients with reflux disease exhibiting discrete endoscopic lesions. *Dig Dis* 2004;22:208-12.
29. Krugmann J, Neumann H, Vieth M, Armstrong D. What is the role of endoscopy and esophageal biopsies in the management of GERD?. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:373-85.
30. Behar J, Sheahan DC. Histological abnormalities in reflux esophagitis. *Arch Pathol* 1975;99:387-91.
31. Jarvis LR, Dent J, Whitehead R. Morphometric assessment of reflux oesophagitis in fiberoptic biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1985;38(1):44-8.
32. Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser AG, Voderholzer WA, Muller-Lissner SA. Diagnostic value of histology in non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1996;39(2):151-4.
33. Fiocca R, Mastracci L, Riddell R, Takubo K, Vieth M, Yerian L, et al. Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Eohisto Project. *Hum Pathol* 2010; 41:223-31.
34. Fiocca R, Mastracci L, Milione M, Parente P, Savarino V. Microscopic esophagitis and Barrett's esophagus: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (Suppl. 4): S319-30.
35. Takubo K, Honma N, Aryal G, Sawabe M, Arai T, Tanaka Y, et al. Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated?. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:159-63.
36. Carney CN, Orlando RC, Powell DW, Dotson MM. Morphologic alterations in early acid-induced epithelial injury of the rabbit esophagus. *Lab Invest* 1981;45:198-208.
37. Pope CI: Gastroesophageal reflux disease (reflux esophagitis). In *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, ed 2. Sleisenger M, Fordtran J, eds. Philadelphia: WB Saunders; 1978. p. 541-68.
38. Hopwood D, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. *J Pathol* 1979;129:161-7.
39. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-5.
40. Park S, Chun HJ, Jang JS, Keum B, Seok Seo Y, Sik Kim Y, et al. Is intercellular space different among layers in normal esophageal mucosa? An electron microscopic study. *Dig Dis Sci*. 2011;56(11):3492-7.
41. Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:190-4.
42. Álvaro-Villegas JC, Sobrino Cossío S, Hernández-Guerrero A, Alonso-Lárraga JO, de la Mora-Levy JG, Molina-Cruz A, et al. Dilatación de los espacios intercelulares en los subtipos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:302-7.
43. Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastroesophageal reflux disease without esophagitis. *Gut* 1991;32(8):845-8.
44. McDougall NI, Johnson BT, Collins JSA, McFarlan RJ, Love AH. Disease progression in gastro-esophageal reflux disease as determined by repeat oesophageal pH monitoring and endoscopy 3 to 4.5 years after diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1161-7.
45. Kawanishi M. Will symptomatic gastroesophageal reflux disease develop into reflux esophagitis? *J Gastroenterol* 2006;41:440-3.
46. Pace F, Bollani S, Molteni P, Bianchi Porro G. Natural history of gastroesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD)-a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004;36:111-5.
47. Labenz J, Nocon M, Lind T, Leodolter A, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2457-62.
48. Niessen CM: Tight junctions/adherents junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol* 2007;127:2525-2532.
49. Garrod D, Chidgey M: Desmosome structure, composition and function. *Biochim Biophys Acta*. 1991;32(8):845-8.
50. Tobey NA, Gambling TM, Vanegas XC, Carson JL, Orlando RC. Physicochemical basis for dilated intercellular spaces in non-erosive

acid-damaged rabbit esophageal epithelium. *Dis Esophagus*. 2008; 21:757-764. 2008;21(8):757-64.

51. Mönkemüller K, Wex T, Kuester D, Fry LC, Kandulski A, Kropf S, et al. Role of tight junctions protein in gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2012;12:128.

52. Solcia E, Villani L, Luinetti O, Trespi E, Strada E, Tinelli C, et al. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch* 2000;436:207-16.

53. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: A unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005;128:771-8.

54. Akiba Y, Mizumori M, Guth PH. Luminal CO<sub>2</sub> induces esophageal hyperemia via epithelial carbonic anhydrases and acid sensors in rats. *Gastroenterology* 2007;132:A410.

55. Guarino MP, Cheng L, Ma J, Harnett K, Biancani P, Altomare A, et al. Increased TRPV-1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Mot* 2010;22:746-51.

56. Bhat YM, Bielefeldt K. Capsaicin receptor (TRPV1) and non-erosive reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:263-70.

57. Suzuki T, Yoshida N, Kamada K. Nociceptors mediated neuropeptides release in the esophageal mucosa exposed to acid. *Gastroenterology* 2007;132:A277.

58. Rodrigo J, Hernández DJ, Vidal MA, Pedrosa JA. Vegetative innervation of the esophagus III. Intraepithelial endings. *Acta Anat* 1975; 92: 242-58.

59. Tobey NA, Orlando RC. Mechanisms of acid injury to rabbit esophageal epithelium. Role of basolateral cell membrane acidification. *Gastroenterology*. 1991;101(5):1220-8.

60. Tobey NA, Reddy SP, Keku TO, Cragoe EJ, Orlando RC. Mechanisms of HCl-induced lowering of intracellular pH in rabbit esophageal epithelial cells. *Gastroenterology*. 1993;105(4):1035-44.

61. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in

nonerosive acid-damage esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004;99:13-22.

62. Peurdy JK, Appelman HD, Golebeski CP, McKenna B. Lymphocytic esophagitis-a chronic or recurring pattern of esophagitis resembling allergic contact dermatitis. *Am J Clin Pathol* 2008;130:508-13.

63. Genevay M, Rubbia Brandt L, Rougemont AL. Do eosinophilic numbers differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease? *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:815-25.

64. Ravelli A, Villanacci V, Cadei M, Fuoti M, Gennati G, Salemme M. Dilated intercellular spaces in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:589-93.

65. Farré R, De VR, Geboes K, Verbecke K, Vanden Berghe P, Depoortere I, et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut* 2007;56:1191-7.

66. Farré R, Van Malenstein H, De Vos R, Geboes K, Depoortere I, Vanden Berghe P, et al. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut* 2008;57:1366-74.

67. Van Malenstein H, Farré R, Safrim D. Esophageal dilated intercellular spaces and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1021-8.

68. Choi EH, Brown BE, Crumrine D, Chang S, Man MQ, Elias PM, et al. Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol* 2005;124:587-95.

69. Mazzon E, Sturniolo GC, Puzzolo D, Frisina N, Fries W. Effect of stress on the paracellular barrier in the rat ileum. *Gut* 2002;51:507-13.

70. Santos J, Benjamin M, Yang PC, Prior T, Perdue MH. Chronic stress impairs rat growth and jejunal epithelial barrier function: Role of mast cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:G847-54.

71. Bove M, Vieth M, Dombrowski F, Ny L, Ruth M, Lundell L. Acid challenge to the human esophageal mucosa: effects on epithelial architecture in health and disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:1488-96.

72. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996;111:1192-9.
73. Farré R, Fornari F, Blondeau K, Vieth M, De Vos R, Bisschops R, et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human esophagus. *Gut* 2010;59:164-9.
74. Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, Rabitti C, Emerenziani S, Guarino MPL, et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:629-36.
75. Ribolsi M, Perrone G, Caviglia R, Gentile M, Emerenziani S, Luca Guarino MP, et al. Intercellular space diameters of the oesophageal epithelium in NERD patients: head to head comparison between light and electron microscopy analysis. *Dig Liver Dis* 2009;41:9-14.
76. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, Cenacchi C, Areni A, Scialpi C, et al. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastroesophageal reflux disease with and without bile reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:525-32.
77. Vieth M, Deprez P. Esomeprazole therapy and esophageal histology in endoscopy-negative reflux disease (ENRD) – the CHEER study. *Gastroenterology* 2003;124:A416.
78. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, Gabriellini AM, Emerenziani S, Guarino MPL, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005;100:543-8.
79. Cui R, Zhou L, Lin S, Xue Y, Duan L, Xia Z, et al. The feasibility of light microscopic measurements of intracellular spaces in squamous epithelium in the lower-oesophagus of GERD patients. *Dis Esophag* 2011;24:1-5.
80. Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C et al. Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:510-15.
81. Mancini V, Ribolsi M, Gentile M, de Angelis G, Bizarri B, Lindney KJ, et al. Oesophageal mucosal intercellular space diameter and reflux pattern in childhood erosive and non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2012;44:981-7.
82. Borrelli O, Mancini V, Thapar N, Ribolsi M, Emerenziani S, de Angelis G, et al. Dilated intercellular space diameter as marker of reflux-related mucosal injury in children with chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:733-42.
83. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, Dulbecco P, Marabotto E, Gemignani L, et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol* 2013;48:473-82.
84. Villanacci V, Grigolato PG, Cestari R, Missale G, Cengia C, Klersy C, et al. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy. *Digestion* 2001;64:1-8.
85. Vela MF, Craft BM, Sharma N, Freeman J, Hazen-Martin D. Refractory heartburn: Comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011;106:844-50.
86. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, Cenacchi C, Carlo S, Zahlane D, et al. Effect of omeprazole on symptoms and ultrastructural esophageal damage in acid bile reflux. *World J Gastroenterol* 2005;11:1876-80.
87. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295-309.
88. Kahrilas PJ: Dilated intercellular spaces: extending the reach of the endoscope. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):549-50.
89. Ribolsi M, Caviglia R, Gentile M. Dilated intercellular space diameters of esophageal epithelium in NERD patients with typical symptoms resistant to PPI therapy. *Gastroenterology* 2007;132:A139.
90. Tadiparthi RA, Bansal A, Wani S, Mathur S, Hall SB, Rastogi A, et al. Dilated intercellular spaces and lymphocytes on biopsy relate to symptoms of erosive GERD but not NERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1202-8.
91. Vieth M, Kuling M, Leodolter A, Naucler E, Jaspersen D, Labenz J, et al. Histological effects of esomeprazole therapy on the squamous epithelium of the distal esophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;15:313-9.
92. Fiocca R, Mastracci L, Engstrom C, Attwood S, Ell C, Galliche JP, et al. Long-term outcome of microscopic esophagitis in chronic GERD patients treated with esomeprazole or laparoscopic antireflux surgery in the LOTUS trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1015-23.

93. Armstrong D, Vieth M, Fiocca R. Are endoscopy negative GERD and reflux esophagitis different diseases? Baseline histology in GERD patients off-therapy—the CHEER Study. *Gastroenterology* 2003;124:A-416.
94. Edebo A, Tam W, Bruno M, Van Berkel AM, Jönson C, Schoeman M, et al. Magnification endoscopy for diagnosis of non-erosive reflux disease: a proposal of diagnostic criteria and critical analysis of observer variability. *Endoscopy* 2007;39:195-201.
95. Xue Y, Zhou LY, Lin SR. Dilated intercellular spaces in gastroesophageal reflux disease patients and the changes of intercellular spaces after omeprazole treatment. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:1297-301.
96. Vaezi MF, Slaughter JC, Smith BS, Whashington MK, Jerome WG, Garrett GC, et al. Dilated intercellular space in chronic laryngitis and gastro-oesophageal reflux disease: at baseline and post-lansoprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:916-24.
97. Farré R, Cardozo L, Blondeau K. Esophageal mucosal damage induced by weakly acidic solutions containing unconjugated bile acids, similar to reflux in GERD patients “on” PPI, can be prevented with anti-oxidants. *Gastroenterology* 2009;136 (Suppl 1):A16.
98. Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-92.
99. Bredenoord AJ, Hemmink GJM, Smout AJPM. Relationship between gastro-oesophageal reflux pattern and severity of mucosal damage. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:807-12.
100. Farré R, Blondeau K, Clement D. Evaluation of esophageal mucosa integrity “in vivo”. Validation of basal intraluminal impedance measurements to assess non-erosive changes induced by esophageal acid exposure in rabbit and healthy human subjects. *Gastroenterology* 2010;138:S-555.
101. Zhou LI, Wang Y, Lu JJ, Lin R, Ciu RL, Zhang HJ, et al. Accuracy of diagnosing gastroesophageal reflux disease by Gerd-Q, esophageal impedance monitoring and histology. *J Dig Dis* 2004;15:230-8.
102. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJPM. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006;55:313-18.
103. Zerbib F, Duriez A, Roman S, Capdepon M, Mion F. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut* 2008;57:156-60.
104. Woodland P, Al-Zinaty M, Yazaki E, Sifrim D. In vivo evaluation of acid-induced changes in oesophageal mucosa integrity and sensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2013;62:1256-61.
105. Hobson AR, Furlong PL, Aziz Q. Oesophageal afferent pathway sensitivity in nonerosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:877-83.
106. Zhong C, Duan L, Wang K, Xu Z, Ge Y, Yang C, Han Y. Esophageal intraluminal baseline impedance is associated with severity of acid reflux and epithelial structural abnormalities in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol* 2013;48:601-10.
107. Wang K, Duan LP, Ge Y, Xu ZJ, Xia ZW. Diagnostic values of GerdQ, 24-h ambulatory oesophageal pH and impedance-pH monitoring in Barrett’s esophagus, reflux esophagitis and non-erosive reflux disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011;91:1228-32.
108. Lacy BE, Chehade R, Crowell MD. A prospective study to compare a symptom-based reflux disease questionnaire to 48-h wireless pH monitoring for the identification of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1604-11.
109. Asaoka D, Miwa H, Hirai S, Ohkawa A, Kurosawa A, Kawabe M, et al. Altered localization and expression of tight junction proteins in a rat model with chronic acid reflux esophagitis. *J Gastroenterol*. 2005;40:781-90.
110. Kessing BF, Bredenoord AJ, Weijenborg PW, Hemmink GJM, Loots CM, Smout AJPM. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2093-7.
111. Kandulski A, Weigt J, Caro C, Jechorek D, Wex T, Malfertainer P. Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1075-81.
112. Lages RB, de Souza Fontes LH, Barbuti RC, Navarro-Rodríguez T. Esophageal mucosal impedance assessment for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2024;30:352-60.
113. Kataria J, Rivera D, Grin A, Reed DE, Rodrigues DM. The role of histology in the diagnosis of non-erosive reflux disease:

A symptomatic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2023;35:e14631.

114. Kiesslich R, Kanzler S, Vieth M, Moehler M, Neidig J, Nadar BJT, et al. Minimal change esophagitis: prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with non-erosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis Sci* 2004;22:221-7.

115. Amano Y, Yamashita H, Koshino K, Oshima T, Miwa H, Iwakiri R, et al. Does magnifying endoscopy improve the diagnosis of erosive esophagitis?. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1063-8.

116. Sharma P, Wani S, Bansal A, Hall R, Puli S, Mathur S, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007;133:454-64.

117. Wang KK, Carr-Locke DL, Singh SK, Neumann H, Bertani H, Galmiche JP, et al. Use of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) in gastrointestinal applications. A consensus report based on clinical evidence. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3:230-54.

118. Hoffman A, Basting N, Goetz M, Tresch A, Mudter J, Biestrerfeld S, et al. High-definition endoscopy with i-Scan and Lugol's solution for more precise detection of mucosal breaks of patients with reflux symptoms. *Endoscopy* 2009;41:107-12.

119. Miyasaka M, Hirakawa M, Nakamura K, Tanaka F, Mimori K, Mori M, et al. The endoscopic diagnosis of nonerosive reflux disease using flexible spectral imaging color enhancement image: a feasibility trial. *Dis Esoph* 2001;24:395-400.

120. Kiesslich R, Lammersdorf K, Goetz M. Microscopic changes in non erosive reflux disease (NERD) can be diagnosed during ongoing endoscopy by confocal laser endomicroscopy (CLE). *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB243.

121. Chu CL, Zhen YB, Lv GP, Li CQ, Li Z, Qi QQ, et al. Microalterations of esophagus in patients with non-erosive reflux disease: in vivo diagnosis with confocal laser endomicroscopy and its relationship with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2012;107:864-74.

122. Jeong E, Yoo IK, Yeniova AÖ, Yon DK, Cho JY. Confocal Laser Endomicroscopic findings of refractory erosive reflux disease versus non-erosive reflux disease with anti-reflux mucosectomy: An in vivo and ex vivo study. *Clin Endosc* 2021;54:55-63.

123. Desai M, Srinivasan S, Sundaram S, Dasari C, Andraws N, Mathur S, et al. Narrow-band imaging for the diagnosis of nonerosive reflux disease: an international, multicenter, randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2022;96:457-66.

124. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, Kang JY, Woodcock A, Dettmar P, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2015;654:373-80.

125. Kia L, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Biomarkers of reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;14:790-7.

126. Paris S, Zhang X, Davis D, Nguyen AD, Ustaoglu A, Genta RM, et al. In obesity, esophagogastric junction fat impairs esophageal barrier function and dilates intercellular spaces via hypoxia-inducible factor 2α. *Gastroenterology* 2025;168:914-30.

# MANEJO DEL FRACASO RENAL EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA

*Management of kidney failure in patients with advanced chronic liver disease*

**Berdugo Hurtado F**

HOSPITAL COMARCAL SANTA ANA. MOTRIL, GRANADA.

## Resumen

El manejo del fracaso renal en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA) es esencial por su alta prevalencia y morbimortalidad. La disfunción renal se clasifica en insuficiencia renal aguda (IRA), enfermedad renal aguda (ERA) y enfermedad renal crónica (ERC), según la duración y el grado de alteración funcional, determinado principalmente por los valores séricos de creatinina. Este parámetro resulta clave para la subclasificación de la IRA.

Las causas de IRA en la EHCA se agrupan en tres categorías: prerrenales, intrínsecas y postrenales. Las prerrenales son las más frecuentes, destacando el síndrome hepatorenal (SHR) como entidad principal.

En la fisiopatología del fracaso renal en el paciente cirrótico, la hipertensión portal constituye el eje central. Esta induce una disfunción circulatoria sistémica caracterizada por

vasodilatación esplácnica, disminución del volumen arterial efectivo, vasoconstricción renal compensadora, disfunción cardíaca y un estado proinflamatorio. Estas alteraciones pueden agravarse ante noxas como depleción de volumen, disfunción circulatoria, exposición a agentes nefrotóxicos y potenciadores de la inflamación.

El diagnóstico precoz debe incluir la evaluación del volumen intravascular, la función renal y la identificación de factores precipitantes, junto con la fenotipificación de la IRA. La detección temprana permite implementar estrategias terapéuticas específicas, especialmente en el SHR tipo disfunción renal aguda (SHR-IRA), donde el tratamiento con agentes vasoconstrictores ha demostrado un beneficio pronóstico significativo.

**Palabras clave:** enfermedad hepática crónica avanzada, enfermedad renal.

---

Fernando Berdugo Hurtado  
Hospital Comarcal Santa Ana. Motril, Granada.  
fernando\_bh94@hotmail.com

Berdugo Hurtado F. Manejo del fracaso renal en el paciente con enfermedad hepática crónica avanzada. RAPD 2025;48(5):196-211. DOI: 10.37352/2025485.2

## Abstract

The management of renal failure in patients with advanced chronic liver disease (ACLD) is crucial due to its high prevalence and associated morbidity and mortality. Renal dysfunction is classified as acute kidney injury (AKI), acute kidney disease (AKD), or chronic kidney disease (CKD), depending on duration and severity, primarily determined by serum creatinine levels, which are essential for AKI subclassification.

The main causes of AKI in ACLD fall into three categories: prerenal, intrinsic, and postrenal. Prerenal causes are the most common, with hepatorenal syndrome (HRS) as the predominant entity.

Portal hypertension is the central mechanism in the pathophysiology of renal impairment in cirrhotic patients. It induces systemic circulatory dysfunction characterized by splanchnic vasodilation, reduced effective arterial blood volume, compensatory renal vasoconstriction, cardiac dysfunction, and a proinflammatory state. These alterations can be exacerbated by precipitating factors such as volume depletion, circulatory failure, nephrotoxic exposure, and inflammatory triggers.

Early diagnostic assessment should include evaluation of intravascular volume status, renal function, and identification of precipitating factors, together with AKI phenotyping. Prompt recognition enables implementation of targeted therapeutic strategies, particularly in hepatorenal syndrome–acute kidney injury (HRS-AKI), where vasoconstrictor therapy has demonstrated significant prognostic benefit.

**Keywords:** advanced chronic liver disease, kidney failure.

## Introducción

La disfunción o insuficiencia renal aguda (IRA o AKI, por sus siglas en inglés: Acute Kidney Injury) constituye una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA), alcanzando una prevalencia variable entre el 27 y el 53% de los pacientes hospitalizados con EHCA descompensada<sup>1</sup>. En general, la IRA se asocia con una alta tasa de morbimortalidad y una mayor incidencia de enfermedad renal crónica después del trasplante hepático. La progresión a etapas avanzadas de la IRA presagia un peor pronóstico en el paciente cirrótico<sup>2,3</sup>. En 2012, la Iniciativa de Calidad de las Enfermedades Agudas (ADQI) y el Club Internacional de la Ascitis (ICA) promulgaron unos nuevos criterios diagnósticos para la IRA<sup>4</sup>; los cuales han

sido recientemente revisados en 2023-24 dados los avances significativos producidos en este campo en la última década<sup>5</sup>.

## Definiciones y clasificación

En la actualidad, definimos IRA como el aumento de la creatinina sérica (sCr)  $\geq 0.3$  mg/dl en menos de 48 horas o por un aumento porcentual de la sCr  $\geq 50\%$  respecto al valor basal en los últimos 7 días<sup>6,7</sup>. Como nuevo criterio en el último consenso de la ADQI e ICA, se propone incluir como criterio de IRA una producción de orina (UO)  $\leq 0.5$  ml/kg durante  $\geq 6$  horas, teniendo en cuenta la dificultad para la monitorización estrecha de la misma y que en las horas iniciales del seguimiento de estos pacientes con EHCA puede ser baja. Aun así, recalamos la introducción de este nuevo criterio, no tanto como criterio diagnóstico, sino como criterio para tener en cuenta para detectar más tempranamente a los pacientes con IRA y así actuar de forma precoz<sup>5,8</sup>. A su vez, la IRA se estadifica en distintos grados según el aumento porcentual de la sCr desde el inicio, el cual desglosamos en la siguiente [tabla 1](#).

En el consenso de la ADQI-ICA5, se nos recomienda utilizar como valor basal de sCr, el valor estable más bajo obtenido en los últimos 3 meses, o en su defecto de no ser posible, el valor estable más bajo hasta 12 meses antes. Siendo este seguimiento del valor basal de sCr el que nos permitirá discernir IRA, de la enfermedad renal aguda (ERA o AKD, por sus siglas en inglés: Acute Kidney Disease) y enfermedad renal crónica (ERC o CKD, por sus siglas en inglés: Chronic Kidney Disease) ([Tabla 1](#), [Figura 1](#))<sup>5-7,9</sup>:

- Enfermedad renal aguda (ERA): tasa de filtrado glomerular (TFG)  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> o aumento porcentual de la sCr  $\geq 50\%$  (1.5-2 veces) respecto al valor basal en  $\leq$  de 3 meses. Siguiendo por tanto la definición, podemos entender que la IRA es un subconjunto de la enfermedad renal aguda ([Figura 1](#)).

- Enfermedad renal crónica (ERC): tasa de filtrado glomerular (TFG)  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> que persiste durante  $>$  de 3 meses. Pudiendo dentro de la misma, producirse episodios de disfunción renal aguda, sobre los cuales deberemos actuar.

## Etiología y fisiopatología de la enfermedad renal

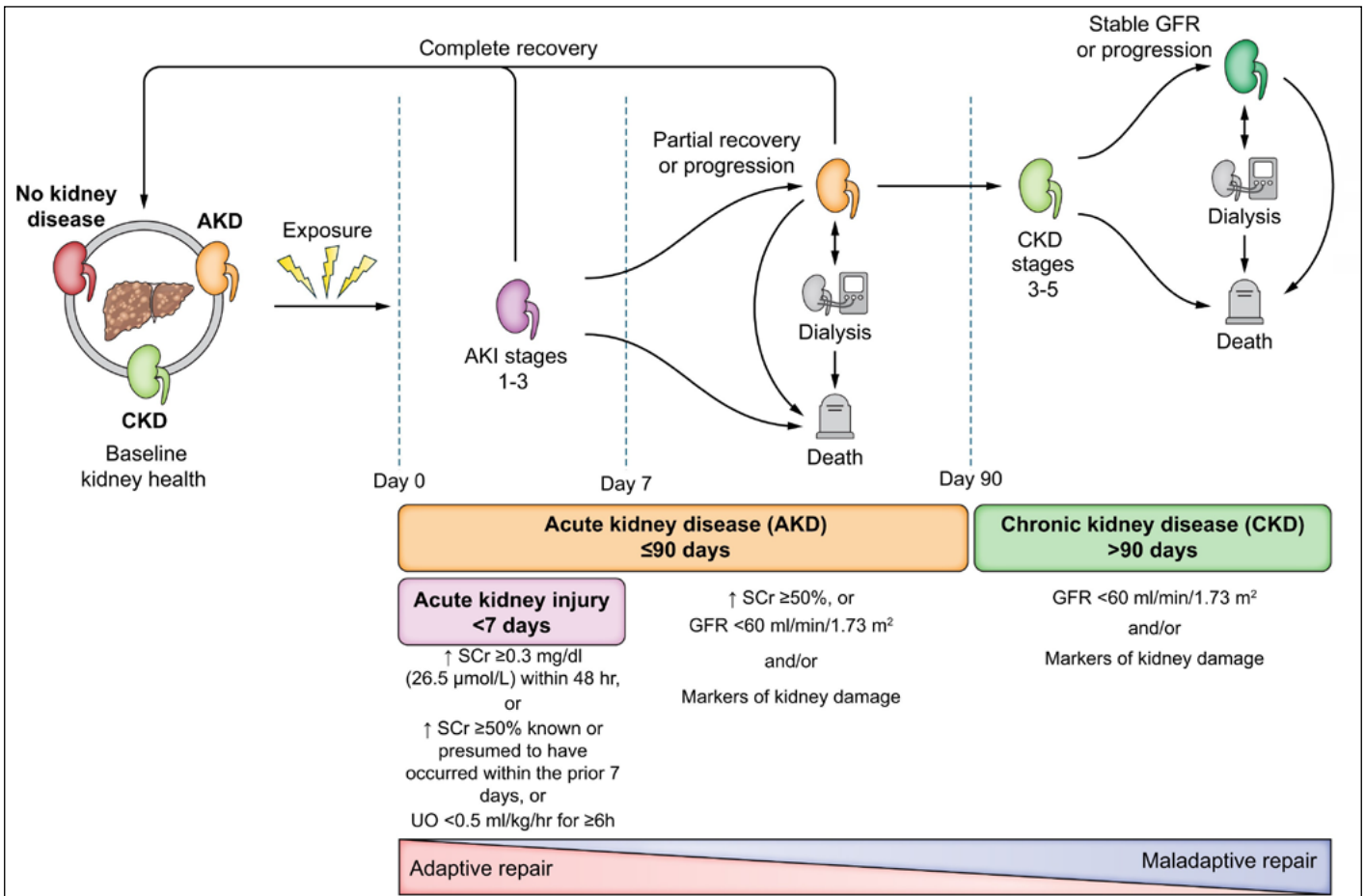
### Principales etiologías

Podemos definir tres grandes grupos como causas de IRA en el paciente cirrótico, los cuales pueden coexistir en un mismo paciente<sup>3,10,11</sup>:

Concepto	Definición
<b>sCr basal</b>	Valor de sCr estable más baja obtenido en los tres meses previos al evento. En caso de no ser posible, el valor estable más bajo en los doce meses previos
<b>IRA</b>	Aumento de sCr $\geq 0.3$ mg/dl en menos de 48 horas o aumento porcentual de la sCr $\geq 50\%$ respecto al valor basal en los últimos 7 días y/o producción de orina $\leq 0.5$ ml/kg durante $\geq 6$ horas
<b>IRA 1</b>	Aumento de sCr $> 0.3$ mg/dl y/o aumento 1.5-2 veces sobre el basal: IRA 1A: sCr $< 1.5$ mg/dl al diagnóstico IRA 1B: sCr $\geq 1.5$ mg/dl al diagnóstico
<b>IRA 2</b>	Aumento de sCr $> 2-3$ veces respecto al valor basal
<b>IRA 3</b>	Aumento de sCr $> 3$ veces respecto al valor basal o sCr $\geq 4$ mg/dl junto con aumento agudo $\geq 0.3$ mg/dl y/o inicio de terapia de sustitución renal
<b>ERA</b>	TFG $< 60$ ml/min/1.73m <sup>2</sup> o aumento porcentual de la sCr $\geq 50\%$ (1.5-2 veces) respecto al valor basal en $\leq 3$ meses
<b>ERC</b>	TFG $< 60$ ml/min/1.73m <sup>2</sup> o aumento porcentual de la sCr $\geq 50\%$ (1.5-2 veces) respecto al valor basal en $>$ de 3 meses

- **Prerrenal:** producida por una hipoperfusión renal, es la causa más frecuente de esta disfunción en el paciente cirrótico. Destacamos como etiologías en este grupo, la hipovolemia (27-50% casos) y el síndrome hepatorenal (15-20%).
- **Intrínseca:** derivada de un daño directo sobre el parénquima renal. El principal factor etiológico de este grupo la necrosis tubular aguda (NTA) (14-30%), que puede ocurrir en los casos de shock hipovolémico o séptico o también por la acción directa de fármacos nefrotóxicos o contrastes yodados. Otros procesos a tener en cuenta son todos aquellos que derivan en un evento de nefritis intersticial aguda (NIA) como: nefropatía por ácidos biliares, glomerulonefritis (IgA mediada en pacientes alcohólicos o membranosa/membranoproliferativa en cirróticos por VHB/VHC).
- **Postrenal:** engloba a aquellos procesos que producen una obstrucción de la vía urinaria (litiasis, tumores...). Suele acontecer en menos del 1% de los casos.

**Tabla 1. Definiciones y criterios de enfermedad renal según el consenso ADQI-ICA.**



**Figura 1. Evolución de la disfunción renal en el paciente con enfermedad hepática crónica avanzada. Extraído de: Nadim MK, Kellum JA, Fomi L, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. J Hepatol. 2024; 81: 163-83.**

## Síndrome hepatorenal:

El síndrome hepatorenal (SHR) es un fenotipo de IRA prerrenal que aparece en pacientes con EHCA y ascitis, caracterizada por un deterioro de la función renal secundario a una perfusión renal reducida a través de alteraciones hemodinámicas en la circulación arterial y la hiperactividad de los sistemas vasoactivos endógenos. La inflamación sistémica contribuye a los trastornos neurohumorales y vasodilatadores que dan lugar a este tipo de disfunción renal, la cual es persistente a las terapias de expansión de volumen y pueden llegar a ser reversibles con terapia vasoconstrictora<sup>12-14</sup>. Es por ello, fundamental que en todo paciente con EHCA y ascitis que presenten IRA, llevemos a cabo una evaluación y diagnóstico etiológico diferencial adecuados y rápidos, con el fin de garantizar el reconocimiento y manejo oportuno etiológico, teniendo siempre en cuenta la posibilidad de coexistencia de distintas causas de IRA<sup>35,12</sup>. En la actualidad, tras los últimos consensos alcanzados, podemos desechar los antiguos conceptos de SHR tipo 1 y tipo 2; siendo reemplazados por los términos SHR-IRA, SHR-ERA y SHR-ERC, cuyos criterios diagnósticos desarrollamos en la siguiente tabla (Tabla 2)<sup>5</sup>:

Criterios de diagnóstico de SHR según consenso ADQI-ICA 2024
Cirrosis descompensada con ascitis
Diagnóstico de IRA, ERA o ERC en función de criterios ADQI-ICA
Ausencia de mejoría de creatinina sérica y/o producción de orina dentro de las 24 horas siguientes a una reanimación con volumen adecuada
Ausencia de evidencia sólida para una explicación alternativa como causa primaria del fracaso renal

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal según consenso ADQI-ICA de 2024.**

Hay que destacar de estos nuevos criterios diagnósticos, frente a los establecidos previamente<sup>5,15-17</sup>:

- Valorar respuesta a expansión de volumen con albúmina durante 48 horas: se excluye dicho criterio dado que en pacientes euvolémicos o con sobrecarga de líquido intravascular, 48 horas de infusión con albúmina puede ser perjudicial favoreciendo el acúmulo de líquido y retrasando el diagnóstico e inicio de terapia vasoconstrictora.
- No mejoría de función renal a pesar de expansión de volumen adecuada durante 24 horas: se recomienda evaluar el estado de volemia del paciente durante 24 horas con una perfusión adecuada de líquidos

intravenosos, bien de sustancias cristaloides balanceadas (Ringer Lactato o PlasmaLyte) o bien solución de albúmina al 20%, a razón de 1g/kg de peso (máximo 100g al día), en función de la situación clínica del paciente. Si no hay mejoría de la sCr en 24 horas, se debe considerar el diagnóstico de SHR-IRA.

- Coexistencia de otras etiologías: la presencia de enfermedad renal subyacente no excluye en la actualidad un diagnóstico superpuesto de SHR, es por ello, que el SHR puede coexistir con otras causas de IRA, las cuales siempre debemos tener en cuenta en el diagnóstico. Por tanto, en todo paciente con IRA o sospecha de SHR debemos buscar una explicación alternativa como shock séptico que requiera vasopresores, necrosis tubular aguda, obstrucción renal...

Distinguiremos, por tanto, entre SHR tipo IRA, ERA o ERC según el momento y la duración de la disfunción renal. El SHR que dura menos de 90 días se clasificaría como SHR-ERA, mientras que el que perdure durante más de 90 días se clasificaría como SHR-ERC<sup>5</sup>.

Ejemplo 1: Paciente con SHR-ERA basal que en evolución desarrolla disfunción renal aguda o IRA, este paciente debe ser catalogado en este nuevo momento como SHR-IRA.

Ejemplo 2: Paciente con EHCA y ERC preexistente por nefropatía diabética, que desarrolla una disfunción renal aguda con criterios de SHR, este paciente será clasificado como SHR-IRA en ERC.

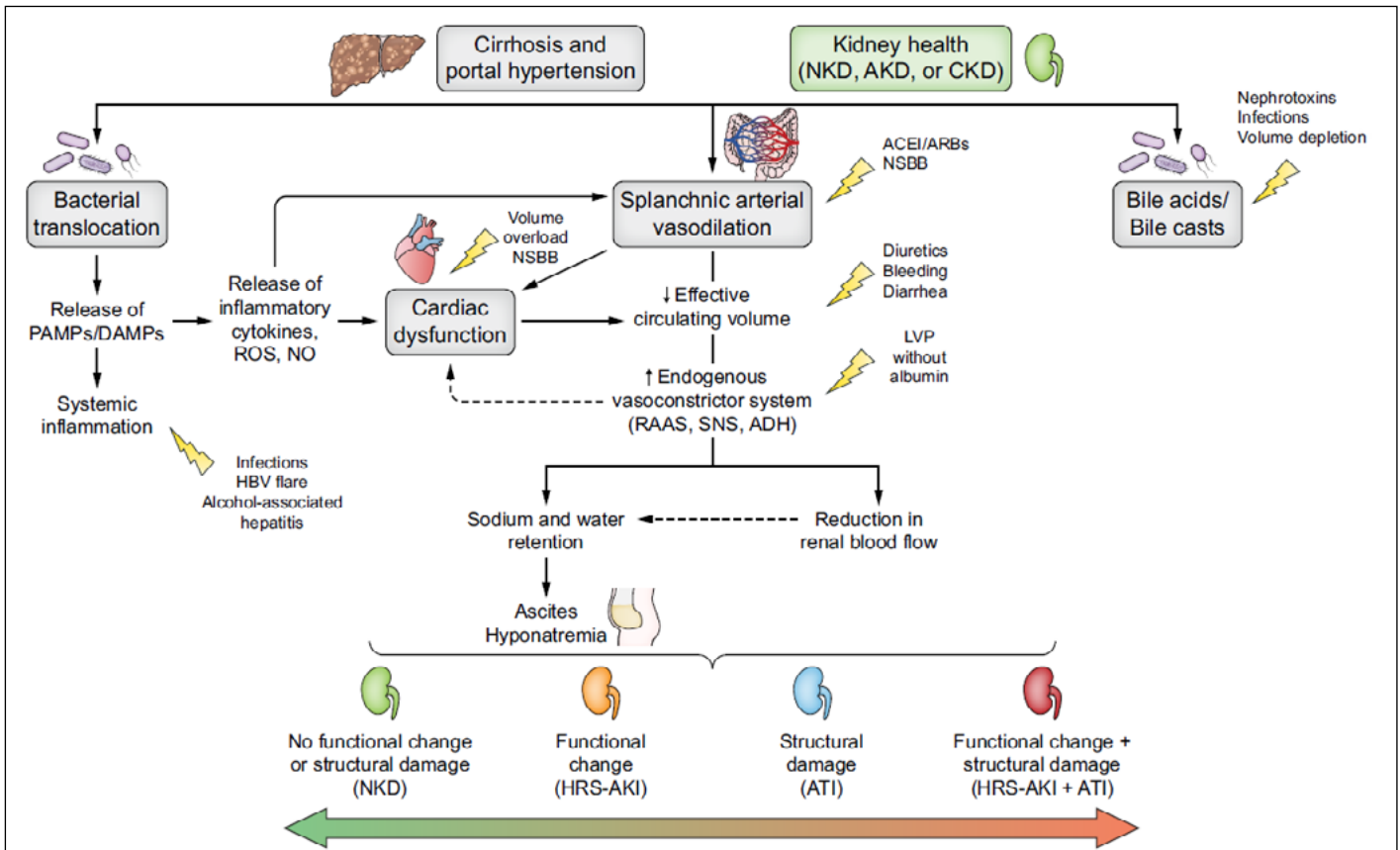
## Fisiopatología

Los pacientes con EHCA, y particularmente aquellos con ascitis, tienen una mayor susceptibilidad a la IRA debido a las alteraciones hemodinámicas que resultan de la hipertensión portal. Siendo el grado de alteración de la función hepática, renal y circulatoria junto con los eventos precipitantes, los que pueden dar lugar a una variedad de fenotipos clínicos de IRA<sup>3,5,18,19</sup>.

La fisiopatología de esta disfunción se sustenta en 4 ejes (Figura 2), siendo la base de todo, la hipertensión portal:

### Disfunción circulatoria sistémica

El mecanismo inicial en la patogenia de la hipertensión portal es el aumento de la resistencia intrahepática secundaria



**Figura 2. Fisiopatología de la disfunción renal en el paciente con enfermedad hepática crónica avanzada y noxas desencadenantes. Extraído de: Nadim MK, Kellum JA, Fomi L, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. J Hepatol. 2024; 81: 163-83.**

a la distorsión de la arquitectura hepática y/o aumento del tono vascular del eje esplácnico. Este aumento de la resistencia junto con el estado proinflamatorio sistémico derivado de la enfermedad hepática y la reducción de la eliminación hepática de sustancias endógenas favorece la mayor producción de factores vasodilatadores endógenos como el óxido nítrico, monóxido de carbono y endocannabinoides en la circulación esplácnica. Estos mediadores vasodilatadores promueven la vasodilatación arterial esplácnica, provocando una redistribución del flujo sanguíneo sistémico hacia este territorio vascular esplácnico, disminuyendo así la perfusión arterial de otros territorios vasculares (hipovolemia arterial efectiva). Como resultado de todo ello, la presión arterial media (PAM) disminuye, favoreciendo la activación de mecanismos compensatorios; principalmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático (SNS) y la argina vasopresina. Estos sistemas se activan progresivamente con el fin de mantener la presión sanguínea, el volumen sanguíneo arterial efectivo y la perfusión renal; lo que conlleva a un estado de circulación hiperdinámica.

A medida, que la enfermedad hepática progresa, la hipertensión portal y la vasodilatación esplácnica aumentan; lo que conlleva a una hiperactivación de los sistemas compensatorios hasta tal punto que se produce un aumento de la retención de agua y sodio libre de solutos, provocando una hipovolemia arterial efectiva que se traduce en el desarrollo entre otros de ascitis, edema o hiponatremia hipervolémica<sup>3,20,21</sup>.

### **Vasoconstricción renal**

A nivel renal, como consecuencia de este estado de hipovolemia y activación progresiva del SRAA y SNS, se produce una vasoconstricción de las arterias renales y una reducción de la tasa de filtración glomerular.

En condiciones fisiológicas, el flujo sanguíneo renal se mantiene constante a pesar de las variaciones de la presión arterial, fenómeno conocido como autorregulación de la circulación renal. En fases avanzadas de la enfermedad hepática, este equilibrio se pierde conduciendo a un aumento desproporcionado de la resistencia vascular renal, produciéndose así una disminución de la

perfusión renal y de la tasa de filtración glomerular<sup>22-24</sup>.

### **Disfunción cardiaca**

En las fases iniciales de la EHCA con hipertensión portal asociada, se favorece un estado circulatorio hiperdinámico con el fin de mantener la PAM en rango normal y la perfusión tisular. Este estado hiperdinámico se caracteriza por un aumento del gasto cardiaco, la frecuencia cardiaca y un aumento del volumen plasmático. Sin embargo, en las etapas avanzadas de la enfermedad tras un largo periodo manteniendo este estado hiperdinámico, se produce una disfunción cardiaca tanto sistólica como diastólica (denominada "miocardiopatía cirrótica"), que contribuyen en el estado de hipoperfusión renal<sup>25,26</sup>.

### **Estado proinflamatorio**

La inflamación sistémica es un estado común en el paciente con EHCA descompensada, presentando niveles elevados de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y proteína C reactiva, entre otros. Se asocia este estado de proinflamación en el paciente cirrótico, con un aumento en estos pacientes de la permeabilidad intestinal; favoreciendo así la traslocación bacteriana del intestino a la circulación portal. El paso de bacterias al torrente sanguíneo activa a las células presentadoras de antígenos (macrófagos, monocitos y células dendríticas) a través de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), endotoxinas y ADN bacteriano. Además de estos factores asociados a la traslocación bacteriana, el paciente cirrótico presenta un estado proinflamatorio secundario al daño de las células hepáticas inducidos por las diferentes noxas causantes de la enfermedad, que provocan la liberación de moléculas asociadas al daño (DAMPs) como el ácido úrico, proteínas S100...; que también promueven la activación del sistema inmune innato. Por tanto, toda la activación de células inmunes innatas favorece la liberación de citoquinas proinflamatorias y vasodilatadoras, lo que conlleva a un aumento de la vasodilatación sistémica y empeoramiento del estado circulatorio hiperdinámico de estos pacientes<sup>27-32</sup>.

### **Factores precipitantes**

Este fracaso renal puede suceder de forma espontánea secundario a la progresión de la enfermedad y agotamiento del sistema compensador, o bien asociarse a una serie de factores precipitantes<sup>3,5</sup>:

- Potenciación del estado proinflamatorio: procesos infecciosos, principalmente la peritonitis bacteriana espontánea (desencadenante más frecuente de IRA); persistencia de noxas hepáticas activas (alcohol, VHB, VHC...)
- Depleción de volumen sistémico: hemorragia digestiva, paracentesis evacuadoras de gran volumen, diuresis excesiva (uso excesivo de diuréticos), diarrea/deshidratación...
- Disfunción circulatoria: ascitis refractaria, inducción de vasodilatación por fármacos (IECA, ARA II, betabloqueantes...), alteración sistema autorregulación circulación renal (AINEs)
- Daño renal: sustancias nefrotóxicas (AINEs, aminoglucósidos, contraste yodado...).

## Diagnóstico y evaluación de la función renal

La evaluación diagnóstica de los pacientes con EHCA e IRA debe basarse en conocer el estado del volumen intravascular, la evaluación de la función renal y la detección exhaustiva de posibles factores desencadenantes y fenotipificación de la IRA<sup>5</sup>.

### **Evaluación del volumen intravascular**

Hoy en día, sigue siendo un desafío clínico complejo, ya que la mayoría de las herramientas disponibles para el monitoreo hemodinámico no han sido validadas en pacientes con EHCA.

Se propone la ecografía a pie de cama (POCUS) como una herramienta básica para evaluar el estado del volumen a pie de cama del paciente, pero sin embargo presenta ciertas limitaciones como la variabilidad interobservador y su uso dificultado en pacientes con ascitis significativa. Se han propuesto como otras opciones, el estudio del sedimento urinario o incluso la biopsia renal, pero todas ellas con marcadas limitaciones, que hacen que hoy en día continúe siendo esta evaluación del volumen intravascular un reto a resolver en los próximos años<sup>3,5,15,33,34</sup>.

### **Evaluación de la función renal**

La sCr es el marcador estipulado para establecer el criterio diagnóstico y grados de fracaso renal en el paciente cirrótico, aun así, es un marcador con ciertas limitaciones,

como estar influenciado por la masa muscular, los cambios en el volumen de distribución o incluso las posibles interferencias con la bilirrubina. Limitaciones, que son frecuentes en el paciente cirrótico y pueden hacer que se retrase el diagnóstico de fracaso renal<sup>34,35</sup>.

En el último consenso de la ADQI-ICA, se propone el uso de la ecuación CKD-EPI sin la variable racial y empleando la cistatina C (CysC) en vez de sCr para evaluar la tasa de filtrado glomerular estimada en el paciente cirrótico, ya que nos permite una mejor estimación de la función renal con un menor sesgo asociado en estos pacientes<sup>5,36,37</sup>.

## Factores desencadenantes y fenotipificación de la IRA

Además del estudio de la función renal, en los últimos consensos sobre fracaso renal en el paciente cirrótico se aconseja la detección precoz de las posibles noxas desencadenantes de este fracaso renal<sup>38</sup>.

Para dicha investigación, debemos basarnos en una correcta anamnesis sobre el paciente y apoyarnos de distintos marcadores bioquímicos; entre ellos, aquellos relacionados con el daño renal con el fin de facilitar la detección de la IRA, filiar el origen de esta y así poder dirigir con mayor precisión la estrategia terapéutica<sup>5</sup>.

Como marcadores de daño estructural renal, se proponen el estudio de albúmina y proteínas en orina junto con la lipocalina gelatinasa de neutrófilos urinarios (uNGAL). El NGAL es un biomarcador con amplios estudios y prometedor, el cual no encontramos con facilidad en nuestros centros hospitalarios principalmente por su alto coste; que nos va a facilitar el diagnóstico diferencial entre necrosis tubular aguda y el origen prerrenal de la disfunción renal. Valores de NGAL  $\geq 220$  pg/d de creatina nos orientan a un origen estructural de la IRA<sup>39-41</sup>.

## Prevención

El desarrollo de disfunción renal en el paciente cirrótico es una complicación común y grave, por lo que es fundamental que en todo paciente con enfermedad hepática crónica avanzada se lleve a cabo una evaluación completa de la salud renal y hepática (Figura 3) basada en una anamnesis amplia en la que se valore la susceptibilidad del paciente en función de sus antecedentes para desarrollar IRA; el conocimiento de

fármacos y eventos desencadenantes de dicha disfunción y ser conocedores de la función renal y hepática del paciente<sup>5,42,43</sup>.

En función de todo ello, y basados principalmente en los distintos eventos desencadenantes principales, desde la ADQI-ICA se proponen las siguientes estrategias para prevenir el desarrollo de IRA en el paciente cirrótico (Tabla)<sup>5</sup>:

## Estrategia terapéutica general del fracaso renal agudo

De forma general, en todo paciente con EHCA hepática y desarrollo de IRA se debe llevar a cabo una estrategia terapéutica basada en el conocimiento de la salud hepática y renal del paciente y del fenotipo de IRA que nos encontremos<sup>5,15</sup>.

Inicialmente llevaremos a cabo una valoración de la salud global del paciente, focalizados a nivel hepático y renal principalmente, procediendo a investigar cualquier evento desencadenante y su posterior corrección y/o suspensión en caso de ser necesario (Figura 4)<sup>5,15,44</sup>.

Una vez llevado a cabo este paso y la probable fenotipificación del origen causal de la disfunción, dirigiremos la terapia en base al fenotipo de IRA sospechado y manteniendo en todo momento un estado hemodinámico y volumétrico óptimo del paciente<sup>3,5,15</sup>:

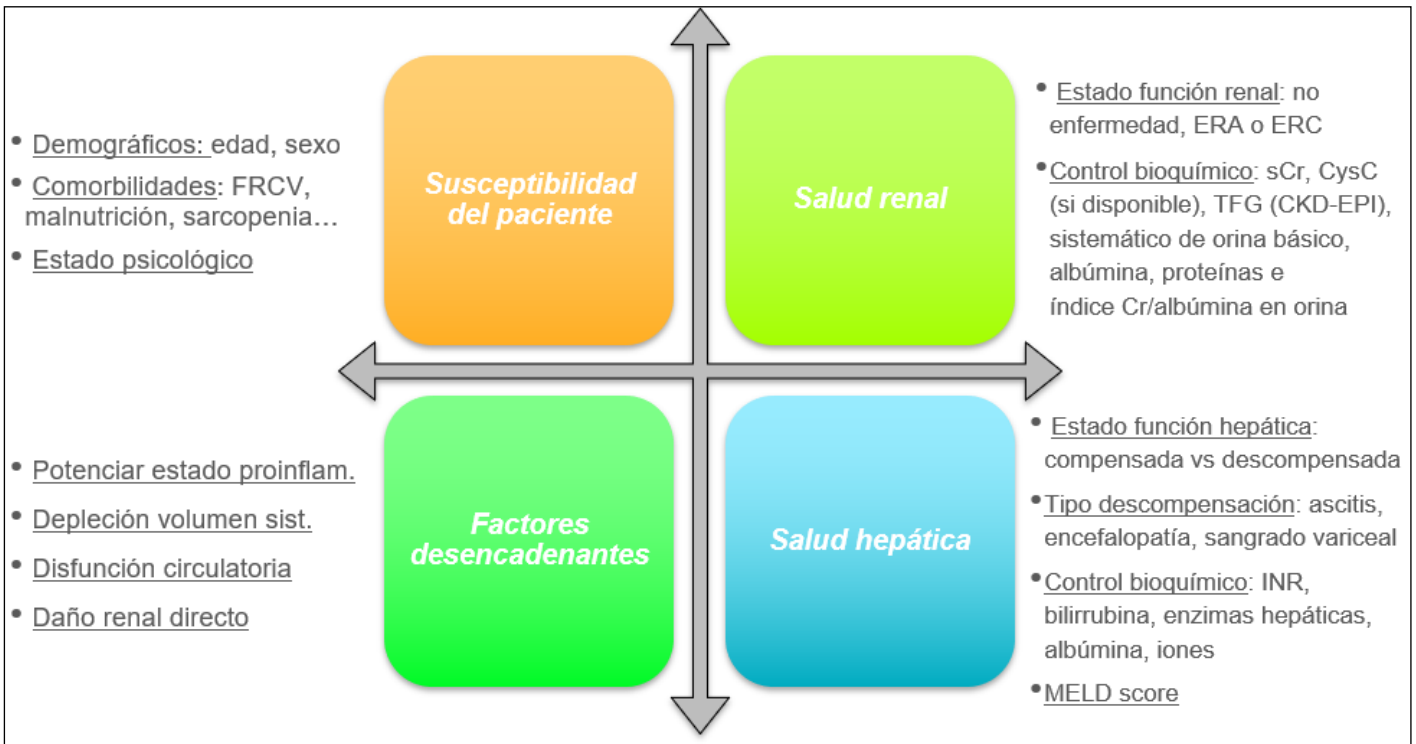
**Intrínseca:** se debe suspender cualquier agente nefrotóxico causante, y valorar en caso de no presentar una correcta evolución clínica la realización de biopsia renal.

En los casos concretos de patología glomerular específica, se debe valorar el empleo de tratamiento específico necesario para la misma, en consonancia con los especialistas oportunos.

**Postrenal:** se valorará la terapia a seguir en consonancia con el servicio de urología de nuestros centros, basándonos fundamentalmente en la causa obstructiva y función renal.

**Prerrenal:** se aconseja realizar de forma inicial una valoración global del estado de volumen del paciente, con el fin de poder llevar a cabo una correcta y segura recomposición del volumen sistémico, evitando así una sobrecarga iatrogénica de volumen (Figura 5).

En el último consenso de la ADQI-ICA, se recomienda el uso en primera línea de soluciones cristaloides balanceadas<sup>45,46</sup>



**Figura 3.** Evaluación completa de la salud renal y hepática del paciente cirrótico. Adaptado de: Nadim MK, Kellum JA, Forni L, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol.* 2024; 81: 163-83.

Noxa	Estrategia preventiva
<b>Contrastes yodados</b>	Baja incidencia de IRA inducida por contrastes yodados. Vigilar población de riesgo: sexo femenino, ascitis refractaria, enfermedad hepática avanzada, infección activa y enfermedad renal de base Optimizar el estado del volumen interno del paciente Suspender diuréticos en pacientes con datos de hipovolemia NO beneficio del uso de N-acetilcisteína ni bicarbonato intravenoso
<b>Depleción volumen (diarrea, diuresis excesiva)</b>	Expansión de volumen con soluciones cristaloides balanceadas (Ringer Lactato o PlasmaLyte) Suspensión de diuréticos, laxantes...
<b>Paracentesis gran volumen (&gt; 5l)</b>	Reposición con solución de albúmina al 20-25% a dosis de 8g por cada litro extraído, a partir de 5 litros
<b>Sangrado variceal</b>	Expansión de volumen con soluciones balanceadas y concentrados de hematíes si precisa (transfusión restrictiva) Antibióterapia intravenosa durante 5-7 días. Ej.: Cefalosporina de 3ª generación (Ceftriaxona 1g) Suspender diuréticos y betabloqueantes Considerar implantación de TIPS en candidatos seleccionados según el contexto clínico
<b>Peritonitis bacteria</b>	Administración sistemática de antibióticos y albúmina al 20% La dosis y duración del tratamiento con albúmina deben ajustarse diariamente, teniendo en cuenta en el paciente: volumen sistémico, estado hemodinámico y evolución clínica-analítica En caso de shock séptico, objetivo de presión arterial media > 60-65 mmHg
<b>Infección bacteriana (No PBE)</b>	Expansión de volumen con soluciones cristaloides balanceadas (Ringer Lactato o PlasmaLyte) Evitar expansión con albúmina, dado el riesgo asociado de sobrecarga de volumen Dosis de líquidos debe administrarse de acuerdo al volumen sistémico y al estado hemodinámico del paciente, para evitar la reanimación excesiva o insuficiente En caso de shock séptico, objetivo de presión arterial media > 60-65 mmHg
<b>Medicamentos nefrotóxicos</b>	Garantizar manejo óptimo de los fármacos, teniendo en cuenta su carga nefrotóxica y evitando la sobredosificación: valorar su interrupción, ajuste de dosis o terapias alternativas
<b>Cirugía abdominal mayor</b>	Vigilancia de ascitis postoperatoria Optimizar el estado del líquido intravascular y evitar la administración excesiva de sodio y AINEs
<b>Alfapump</b>	Precaución con el volumen diario inicial extraído por la bomba, recomendando extracción de < 1l/día

**Tabla 3.** Terapias vasoconstrictoras disponibles para el tratamiento del SHR-IRA: vías de administración, dosis, consejos para su uso y criterios de suspensión de esta.

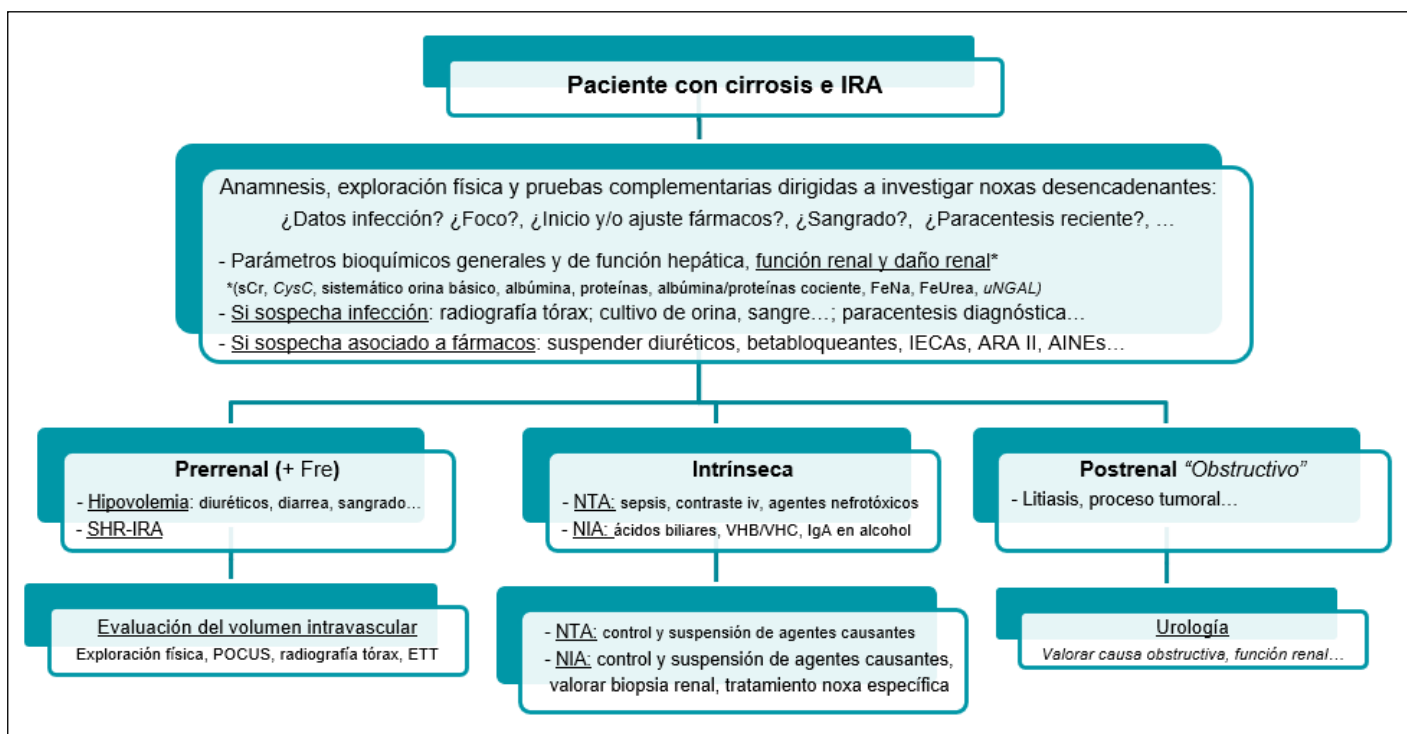


Figura 4. Manejo inicial del paciente con enfermedad hepática crónica avanzada y disfunción renal aguda.

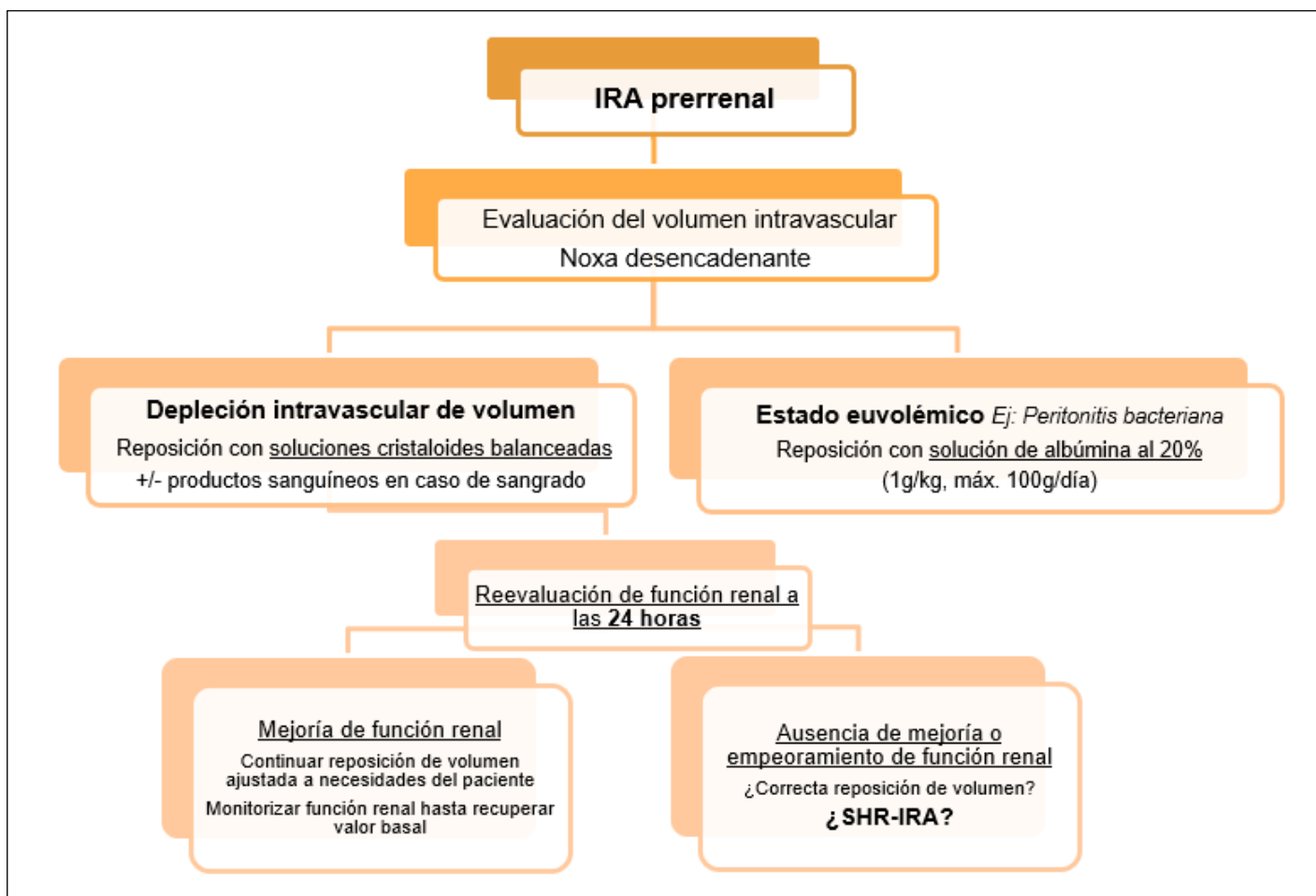


Figura 5. Esquema terapéutico del paciente con IRA de origen prerrenal.

para la reposición de volumen en los pacientes con disfunción renal y requieran de reanimación de volumen; a excepción de que exista alguna indicación específica para el uso de otros líquidos. Aun así, aconsejamos que dicha elección de líquidos debe ser individualizada, en función de la condición específica del paciente<sup>3,5,15,47</sup>:

- **Depleción intravascular de volumen:** reposición con soluciones cristaloides balanceadas, asociando reposición con productos sanguíneos en caso de sangrado gastrointestinal.
- **Estado eurolémico (EJ: Peritonitis bacteriana):** reposición con solución de albúmina al 20% a dosis de 1 g/Kg de peso (máximo de 100 g al día).

A las 24 horas de iniciar la reposición de volumen efectiva, se recomienda control de sCr:

- **Si mejoría de función renal:** continuaremos con reposición de volumen ajustada a las necesidades del paciente y monitorización de función renal hasta conseguir valores aproximados al basal.
- **Ausencia de mejoría o empeoramiento de función renal:** asegurarnos de reposición de volumen efectiva, y en caso de ser así, valorar criterios de SHR-IRA y plantearnos iniciar precozmente medidas para dicho fenotipo de IRA.

## Estrategia terapéutica del SHR-IRA

Una vez establecido el diagnóstico de sospecha de SHR-IRA, se debe iniciar en la mayor brevedad posible la terapia vasoconstrictora (terlipresina como agente de primera línea) (Tabla 4) en combinación con albúmina al 20% (20-40g al día)<sup>5,12,49</sup>.

Una vez iniciada dicha terapia, se aconseja una monitorización estrecha del paciente y control del volumen sistémico para evitar reacciones adversas<sup>49-52</sup>:

- **Eventos isquémicos** (cardiacos, periféricos y/o mesentéricos), principalmente asociados a la terapia vasoconstrictora y que se suelen controlar con el uso en infusión frente a bolos de estos fármacos, o en ciertas ocasiones precisando de una reducción o incluso suspensión de estos.
- **Sobrecarga de volumen,** la asociación de fármacos vasoconstrictores junto con la infusión intravenosa de albúmina favorece el aumento del volumen sistémico. Es por ello, que se recomienda una monitorización estrecha de este y en caso de presentar signos y/o síntomas sugestivos de sobrecarga hídrica se aconseja la suspensión temporal de albúmina, reducción de dosis de fármacos vasoconstrictores y valorar la coadministración de fármacos diuréticos.

Fármaco	Vía/Dosis	Comentarios
<b>Terlipresina</b>	Perfusión continua 2-12mg/día > Bolos intravenosos 1-2mg/6h	Monitorización estrecha del paciente y volumen sistémico, para evitar eventos adversos: isquémicos (cardiaco, periféricos y/o mesentéricos) y sobrecarga vol. Titulación: si perfusión, aumento de 2 mg/dñia cada 24 horas hasta máx. 12 mg/día si bolo, aumento de 1-2 mg cada 6 horas cada 24 horas
<b>Noradrenalina</b>	Perfusión continua 0.5-3mg/h	Terapia de segunda línea, si contraindicación para terlipresina Requiere ingreso en unidad de cuidados intensivos y administración a través de vía central Monitorización del paciente, para evitar eventos adversos: isquémicos, arritmias Titulación: aumento de 0.5mg/h cada 4h, hasta dosis máxima de 3mg/h
<b>Midodrina + octeótrido</b>	Oral: 7.5-15mg/8h Subcutánea: 100-200 mg/8h	Terapia de tercera línea, si previas no disponibles Riesgo de bradiarritmias asociado a midodrina
<b>Criterios suspensión terapia vasoconstrictora</b>		
Desarrollo eventos adversos graves No mejora de función renal tras un máximo de 14 días de tratamiento o tras 48 horas con dosis máximas toleradas Indicación de terapia alternativa: terapia renal sustitutiva, trasplante hepático y/o renal.		

**Tabla 4. Terapias vasoconstrictoras disponibles para el tratamiento del SHR-IRA: vías de administración, dosis, consejos para su uso y criterios de suspensión de esta.**

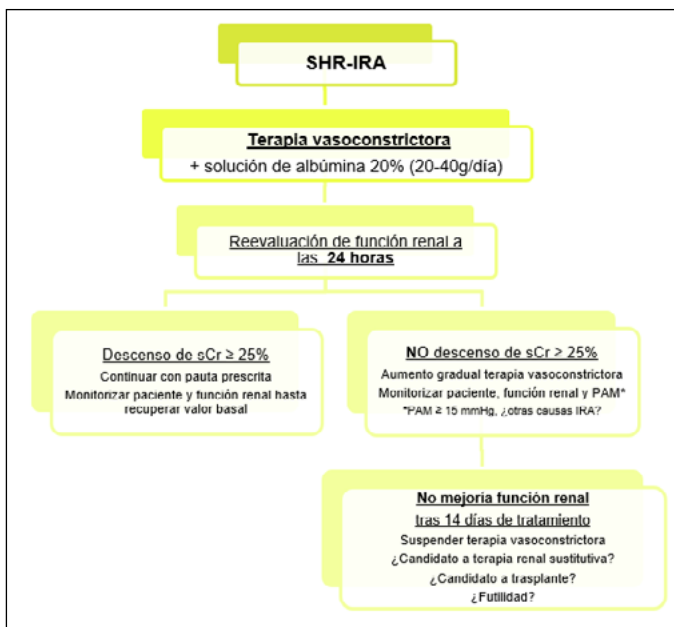
A las 24 horas de iniciar dicha terapia, se aconseja la monitorización de sCr:

Descenso de sCr  $\geq$  25% respecto al previo: continuaremos con el tratamiento iniciado y monitorización del paciente y función renal hasta conseguir valores aproximados al basal.

NO descenso de sCr  $\geq$  25% respecto al previo: se recomienda aumento gradual de dosis de fármacos vasoconstrictores y monitorización continuada del paciente y función renal, hasta conseguir objetivo.

También se aconseja en esta situación, la monitorización de la presión arterial media (PAM), ya que se ha demostrado en diferentes estudios la mejoría de la función renal cuando se asocia un aumento de las cifras de PAM  $\geq$  15 mmHg en pacientes tratados con terapia vasoconstrictora. Es por ello por lo que, si dicho aumento de la PAM se produce sin asociar mejoría de la sCr, se deberían reevaluar causas alternativas de IRA<sup>53,54</sup>.

Se valorará la suspensión de terapia vasoconstrictora, en caso de que la función renal no mejore tras un máximo de 14 días de tratamiento o tras 48 horas con dosis máximas toleradas; se desarrollen eventos adversos graves o esté indicada iniciar otra terapia alternativa<sup>5,12</sup>.



**Figura 6. Esquema terapéutico del paciente con SHR-IRA.**

## Otras opciones terapéuticas

### Terapia renal sustitutiva (TRS)

Se debe considerar el inicio temprano de TRS en pacientes cirróticos que desarrollen IRA y asocien eventos adversos refractarios al tratamiento médico dirigido; como por ejemplo hiperpotasemia, acidosis o sobrecarga de volumen intravascular que no responde a tratamiento diurético o no se puede corregir con diuréticos sin asociar eventos adversos graves, como alteraciones hidroelectrolíticas o encefalopatía hepática<sup>55-57</sup>.

También se plantea como opción terapéutica puente a trasplante en pacientes con SHR-IRA que no responden a terapia vasoconstrictora o presentan eventos adversos severos a la misma, que precisan de su suspensión. En caso de que el paciente no sea candidato a trasplante hepático, la TRS se considera una terapia fútil, y su uso debe valorarse de forma individualizada<sup>12</sup>.

### Trasplante hepático (THO)

Los episodios de IRA se asocian con un alto riesgo de mortalidad a corto plazo en el paciente cirrótico, especialmente en aquellos con una puntuación MELD basal alta. Es por ello por lo que se recomienda una evaluación acelerada para THO en pacientes con EHCA descompensada tras superar un episodio de IRA.

En los pacientes que desarrollan SHR-IRA, el trasplante hepático es el tratamiento de elección y se debe valorar el mismo, independientemente de la respuesta a la terapia dirigida con vasoconstrictores. El trasplante simultáneo renal y hepático es una opción terapéutica potencial en los casos de pacientes candidatos a trasplante hepático que presentan una disfunción renal prolongada, ya que la recuperación de la función renal a posteriori es menos probable en estos pacientes que en aquellos con una duración más corta de la disfunción renal. En 2017, la Red de Obtención y Trasplante de Órganos estableció como criterios para el trasplante simultáneo de hígado y riñón, la duración prolongada de disfunción renal aguda ( $\geq$  6 semanas), necesidad de terapia renal sustitutiva y la presencia de ERC<sup>58-60</sup>.

### Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS)

Actualmente no existe evidencia suficiente a favor de la implantación de TIPS para el tratamiento de la IRA<sup>3,5,12</sup>. Existen

varios ensayos clínicos en marcha para aportar evidencia al beneficio de esta terapia en la disfunción renal del paciente cirrótico<sup>61-64</sup>. Destacando el resultado, de un metaanálisis, que sugiere que la implantación del TIPS conduce a una mejoría significativa en la función renal en los pacientes cirróticos con SHR-IRA; ya que permite mejorar la función renal al redistribuir el volumen sanguíneo sistémico y reducir así la presión portal<sup>65</sup>.

### Seguimiento ambulatorio

El periodo ulterior al alta hospitalaria tras un fracaso renal agudo en el paciente cirrótico es un momento crítico en el que los cambios dinámicos que se producen sobre la función hepática y renal pueden determinar el pronóstico de vida del paciente. De hecho, tras este episodio de hospitalización, estos pacientes presentan un mayor riesgo asociado de episodios recurrentes de IRA, progresión a ERC, dependencia de terapia renal sustitutiva y morbimortalidad<sup>66-70</sup>.

Se aconseja que, al mes, como mínimo, del alta hospitalaria se proceda a la reevaluación de la salud renal y hepática del paciente cirrótico, para confirmar así el grado de recuperación o progresión de la enfermedad renal. En dicha valoración, se aconseja evaluar la función hepática del paciente con scores pronósticos habituales y la función renal incluyendo determinación de sCr, niveles séricos de CysC (aporta valores más fidedignos del estado de la función renal) si están disponibles y detección de albúmina y proteínas en orina. Estos últimos valores, han demostrado en varios estudios que nos ayudan a identificar a aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo de progresión a ERC.

En esta evaluación también tendremos que basarnos en continuar con las medidas preventivas para el cuidado de la función renal y hepática del paciente, basándonos en los elementos claves ya mencionados anteriormente (Figura 3); siendo un pilar fundamental en estas valoraciones la conciliación terapéutica con el paciente sobre todo con fármacos diuréticos y betabloqueantes, con el fin de establecer un equilibrio entre la función renal y la hepática<sup>71-74</sup>.

En los casos de disfunción renal persistente a los 90 días, estos pacientes deben ser evaluados formalmente sobre el posible desarrollo o progresión a ERC; siendo estos pacientes subsidiarios de un abordaje multidisciplinar y focalizado en función de su pronóstico de vida y estado de salud hepatorenal, sobre si serían candidatos a plantear un proceso de trasplante o por el contrario, precisan de un manejo integral donde los cuidados paliativos juegan un papel fundamental en el seguimiento y planificación de la atención del paciente<sup>5,75-77</sup>.

### Conclusiones

- La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación común en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada (EHCA), con una prevalencia variable de hasta el 53% en pacientes con EHCA descompensada, y un marcador de morbimortalidad elevada y de progresión hacia enfermedad renal crónica post-trasplante.
- Los criterios diagnósticos para la IRA han evolucionado, incorporando la disminución de la producción de orina como un criterio complementario, lo que refleja un esfuerzo por adelantar la detección y el manejo de la IRA en la población cirrótica.
- La etiología de la IRA en pacientes cirróticos es multifactorial, con causas que incluyen factores prerrenales, intrínsecos y postrenales, siendo la hipoperfusión renal y el síndrome hepatorenal (SHR) particularmente prevalentes.
- El SHR se ha redefinido y clasificado más apropiadamente en SHR-IRA, SHR-ERA y SHR-ERC, basado en una evaluación detallada que incluye la ausencia de respuesta a una correcta expansión de volumen en 24 horas, preferiblemente con soluciones cristaloides balanceadas, y la ausencia de evidencia sólida para una explicación alternativa como causa primaria del fracaso renal.
- La fisiopatología de la IRA en el contexto de la EHCA es compleja e involucra disfunciones circulatorias sistémicas, vasoconstricción renal, disfunción cardíaca y estados proinflamatorios, todos ellos influenciados por la hipertensión portal y sus consecuencias hemodinámicas.
- La prevención de la IRA debe estar basada en una evaluación integral de la salud renal y hepática, así como en el conocimiento y manejo de los factores desencadenantes de disfunción renal.
- La estrategia terapéutica para el manejo de la IRA en pacientes cirróticos debe ser personalizada y dirigida en función de la etiología sospechada, siendo fundamental en ello la corrección y/o suspensión de la noxa desencadenante, la evaluación y reposición de volumen y la valoración posterior precoz de

terapias alternativas: terapia vasoconstrictora si desarrollo de SHR-IRA, terapia renal sustitutiva y/o trasplante hepático y/o renal simultáneo.

- El seguimiento ambulatorio es crucial para la reevaluación de la salud renal y hepática después de un episodio de IRA, con énfasis particular en la prevención de la progresión a enfermedad renal crónica, el ajuste de la terapia diurética y betabloqueante, y la planificación de la atención en caso de disfunción renal persistente.

## Bibliografía

1. Piano S, Rosi S, Maresio G, et al. Evaluation of the acute kidney injury network criteria in hospitalized patients with cirrosis and ascites. *J Hepatol.* 2013;59(3):482-9.
2. Tandon P, James MT, Abraldes JG, et al. Relevance of new definitions to incidence and prognosis of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis: a retrospective population-based cohort Study. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160394.
3. Nadim MK, García-Tsao G. Acute Kidney Injury in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2023;388:733-45.
4. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A et al. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the acute dialysis quality initiative(ADQI) group. *Crit Care* 2012;16(1):R23.
5. Nadim MK, Kellum JA, Fomi L, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: Acute Disease Quality Initiative (ADQI) and International Club of Ascites (ICA) joint multidisciplinary consensus meeting. *J Hepatol.* 2024;81:163-83.
6. Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62(4):968-74.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney inter., Suppl* 2012;2:1-138.
8. Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, et al. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology* 2017;66(5):1592-600.
9. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int* 2021;100(3):516-26.
10. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-77.
11. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019;394:1949-64.
12. Pose E, Piano S, Juanola A, et al. Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2024;166:588-604.
13. Ginès P, Solà E, Angeli P, et al. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:23.
14. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* 2020;370:m2687.
15. Durand F, Kellum JA, Nadim MK. Fluid resuscitation in patients with cirrhosis and sepsis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2023.
16. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64(3):717-35.
17. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth* 2014;113(5):740-47.
18. Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, et al. Hepatorenal syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:774-81.
19. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:1151-7.
20. Traykova D, Schneider B, Chojkier M, et al. Blood microbiome quantity and the hyperdynamic circulation in decompensated cirrhotic patients. *PLoS One* 2017;12(2): e0169310.
21. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999;104:1223-33.

22. Turco L, Garcia-Tsao G, Magnani I, et al. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;68:949-58.
23. Danielsen KV, Wiese S, Busk T, et al. Cardiovascular mapping in cirrhosis from the compensated stage to hepatorenal syndrome: a magnetic resonance study. *Am J Gastroenterol* 2022;117:1269-78.
24. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-47.
25. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, et al. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol* 2016;67(2):125-30.
26. Izzy M, VanWagner LB, Lin G, et al. Redefining cirrhotic cardiomyopathy for the modern era. *Hepatology* 2020;71(1):334-45.
27. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61:1385-96.
28. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272-84.
29. Solé C, Solà E, Huelin P, et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int* 2019;39:1246-55.
30. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol* 2021;74(3):670-85.
31. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, et al. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. *Front Immunol* 2019;10.
32. Trawale JM, Paradis V, Rautou PE, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010;30(5):725-32.
33. Díaz-Gómez JL, Mayo PH, Koenig SJ. Point-of-Care ultrasonography. *N Engl J Med* 2021;385(17):1593-602.
34. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010;14(3):R82.
35. Verna EC, Connelly C, Dove LM, et al. Center-related bias in MELD scores within a liver transplant UNOS region: a call for standardization. *Transplantation* 2020;104(7):1396-402.
36. Maiwall R, Kumar A, Bhardwaj A, et al. Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: a prospective cohort study. *Liver Int* 2018;38(4):654-64.
37. Singapura P, Ma TW, Sarmast N, et al. Estimating glomerular filtration rate in cirrhosis using creatinine-based and cystatin C-based equations: systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2021;27(11):1538-52.
38. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int* 2014;85(3):513-21.
39. Treeprasertsuk S, Wongkarnjana A, Jaruvongvanich V, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury (AKI) in hospitalized cirrhotic patients with AKI-prone conditions. *BMC Gastroenterol* 2015;15:140.
40. Jo SK, Yang J, Hwang SM, et al. Role of biomarkers as predictors of acute kidney injury and mortality in decompensated cirrhosis. *Sci Rep* 2019;9(1):14508.
41. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60(2):622-32.
42. Kashani K, Rosner MH, Haase M, et al. Quality improvement goals for acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(6):941-53.
43. Stottlemeyer BA, Abebe KZ, Palevsky PM, et al. Expert consensus on the nephrotoxic potential of 195 medications in the non-intensive care setting: a modified Delphi method. *Drug Saf* 2023:1-11.
44. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: a multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64(3):717-35.
45. Maiwall R, Kumar A, Pasupuleti SSR, et al. A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasmalyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension. *J Hepatol* 2022;77(3):670-82.
46. Philips CA, Maiwall R, Sharma MK, et al. Comparison of 5% human albumin and normal saline for fluid resuscitation in sepsis induced hypotension among patients with cirrhosis (FRISC study): a randomized controlled trial. *Hepatol Int* 2021;15(4):983-94.

47. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth* 2014;113(5):740-7.
48. Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63(3):983-92.
49. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134(5):1352-9.
50. Pichler RH, Swenson ER, Leary PJ, et al. Terlipressin: hopes fulfilled or dashed? *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17(1):140-2.
51. Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 2021;384(9):818-28.
52. Velez JCQ, Karakala N, Tayebi K, et al. Responsiveness to vasoconstrictor therapy in hepatorenal syndrome type 1. *Kidney360* 2023;4(4):e448-56.
53. Velez JC, Kadian M, Taburyanskaya M, et al. Hepatorenal acute kidney injury and the importance of raising mean arterial pressure. *Nephron* 2015;131(3):191-201.
54. Bouchard J, Mehta RL. Timing of kidney support therapy in acute kidney injury: what are we waiting for? *Am J Kidney Dis* 2022;79:417-26.
55. Ostermann M, Joannidis M, Pani A, et al. Patient selection and timing of continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2016;42(3):224-37.
56. Rosner MH, Ostermann M, Murugan R, et al. Indications and management of mechanical fluid removal in critical illness. *Br J Anaesth* 2014;113(5):764-71.
57. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl* 2011;17:1328-32.
58. Nadim MK, DiNorcia J, Ji L, et al. Inequity in organ allocation for patients awaiting liver transplantation: rationale for uncapping the model for endstage liver disease. *J Hepatol* 2017;67(3):517-25.
59. Formica RN, Aeder M, Boyle G, et al. Simultaneous liver-kidney allocation policy: a proposal to optimize appropriate utilization of scarce resources. *Am J Transplant* 2016;16:758-66.
60. Charilaou P, Devani K, Petrosyan R, Reddy C, Pysopoulos N. Inpatient mortality benefit with transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hospitalized hepatorenal syndrome patients. *Dig Dis Sci* 2020; 65:3378-88.
61. Ponzio P, Campion D, Rizzo M, et al. Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome — chronic kidney disease: impact on renal function. *Dig Liver Dis* 2022; 54:1101-8.
62. Boike JR, Thornburg BG, Asrani SK, et al. North American practice-based recommendations for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in portal hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20(8):1636-62.
63. Allegretti AS, Ortiz G, Cui J, et al. Changes in kidney function after transjugular intrahepatic portosystemic shunts versus large-volume paracentesis in cirrhosis: a matched cohort analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:381-91.
64. Song T, Rössle M, He F, Liu F, Guo X, Qi X. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2018;50:323-30.
65. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, et al. Recovery after acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(6):784-91.
66. Siew ED, Parr SK, Abdel-Kader K, et al. Predictors of recurrent AKI. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(4):1190-1200.
67. Harel Z, Wald R, Bargman JM, et al. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. *Kidney Int* 2013;83(5):901-8.
68. Ly H, Ortiz-Soriano V, Liu LJ, et al. Characteristics and outcomes of survivors of critical illness and acute kidney injury followed in a pilot acute kidney injury clinic. *Kidney Int Rep* 2021;6(12):3070-3.
69. Singh G, Hu Y, Jacobs S, et al. Post-discharge mortality and rehospitalization among participants in a comprehensive acute kidney injury rehabilitation program. *Kidney360* 2021;2(9):1424-33.
70. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76(4):959-74.

71. Gharaibeh KA, Hamadah AM, El-Zoghby ZM, et al. Cystatin C predicts renal recovery earlier than creatinine among patients with acute kidney injury. *Kidney Int Rep* 2018;3(2):337-42.

72. Torre A, Aguirre-Valadez JM, Arreola-Guerra JM, et al. Creatinine versus cystatin C for estimating GFR in patients with liver cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2016;67(2):342-4.

73. Ahn HS, Kim YS, Kim SG, et al. Cystatin C is a good predictor of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis who have normal serum creatinine levels. *Hepatogastroenterology* 2012;59(116):1168-73.

74. Tandon P, Walling A, Patton H, et al. AGA clinical practice update on palliative care management in cirrhosis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(4):646-56.

75. Rogal SS, Hansen L, Patel A, et al. AASLD Practice Guidance: palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2022;76(3):819-53.

76. Esteban JPG, Rein L, Szabo A, et al. Attitudes of liver and palliative care clinicians toward specialist palliative care consultation for patients with end-stage liver disease. *J Palliat Med* 2019;22(7):804-13.

# DISFAGIA LUSORIA: CUANDO EL DIAGNÓSTICO SE ESCONDE EN LA ANATOMÍA.

*Dysphagia lusoria: when diagnosis hides in the anatomy.*

Tinahones Garrido J, Gómez Torres KM, de la Cuesta Fernández I, Viñolo Ubiña C

HOSPITAL UNIVERSITARIO PONIENTE. EL EJIDO, ALMERÍA.

## Resumen

La disfagia lusoria es una condición donde la dificultad para tragar se relaciona con una anomalía congénita en la arteria subclavia, comúnmente la derecha, que resulta en la compresión del esófago. A pesar de ser poco común, es la causa más frecuente de disfagia de origen vascular. La severidad de los síntomas varía de leve a grave, dependiendo del grado de compresión. El diagnóstico requiere pruebas de imagen como angioTAC, RMN o esofagograma con bario para identificar la arteria aberrante y su relación con el esófago. El tratamiento varía según la gravedad, desde cambios en la dieta hasta cirugía para ligar o reposicionar la arteria subclavia aberrante y así aliviar la compresión.

**Palabras clave:** disfagia lusoria, anomalía congénita, compresión esofágica.

## Abstract

Dysphagia lusoria is a condition in which difficulty swallowing is related to a congenital anomaly of the subclavian artery, most commonly the right one, resulting in compression of the esophagus. Although rare, it is the most frequent cause of vascular-origin dysphagia. The severity of symptoms ranges from mild to severe, depending on the degree of compression. Diagnosis requires imaging tests such as CT angiography, MRI, or barium esophagogram to identify the aberrant artery and its relationship with the esophagus. Treatment varies according to severity, from dietary modifications to surgery to ligate or reposition the aberrant subclavian artery in order to relieve the compression.

**Keywords:** dysphagia lusoria, congenital anomaly, esophageal compression.

Javier Tinahones Garrido  
Hospital Universitario Poniente. El Ejido, Almería.  
javier.tiga@gmail.com

Tinahones Garrido J, Gómez Torres KM, de la Cuesta Fernández I, Viñolo Ubiña C.  
Disfagia lusoria: cuando el diagnóstico se esconde en la anatomía.  
RAPD 2025;48(5):xx-xx. DOI: 10.37352/2025485.3

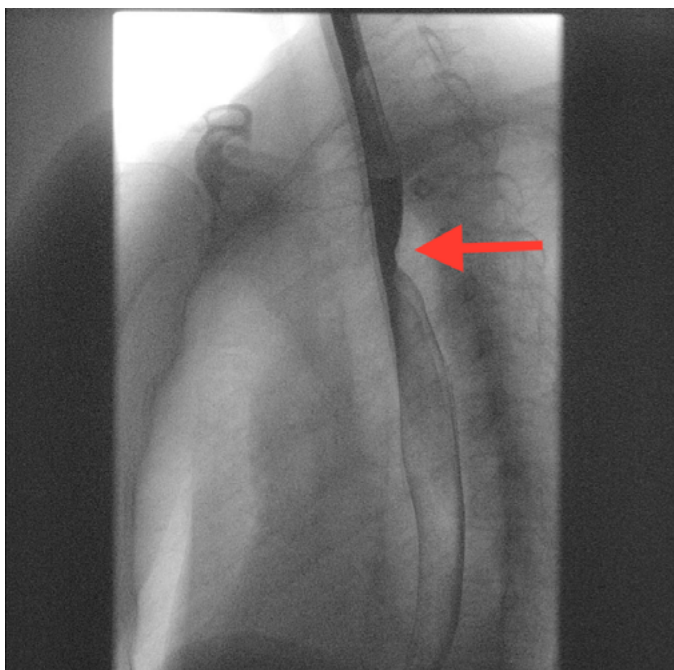
# CASO CLÍNICO

## Introducción

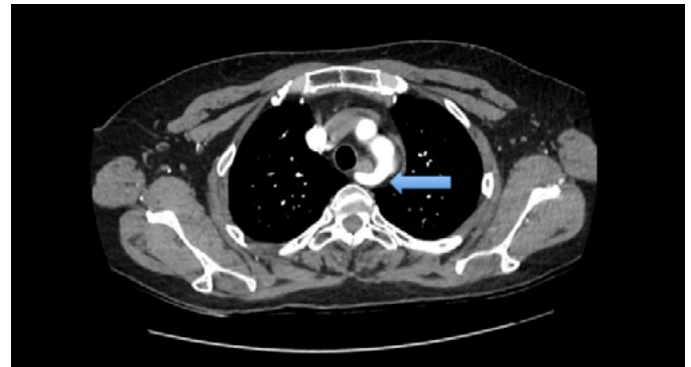
Presentamos el caso de una mujer de 53 años que es diagnosticada de una anomalía de origen congénito que juega un papel importante en el diagnóstico diferencial de la disfagia especialmente en pacientes jóvenes sin enfermedades preexistentes ni factores de riesgo evidentes para otras patologías esofágicas.

## Caso clínico

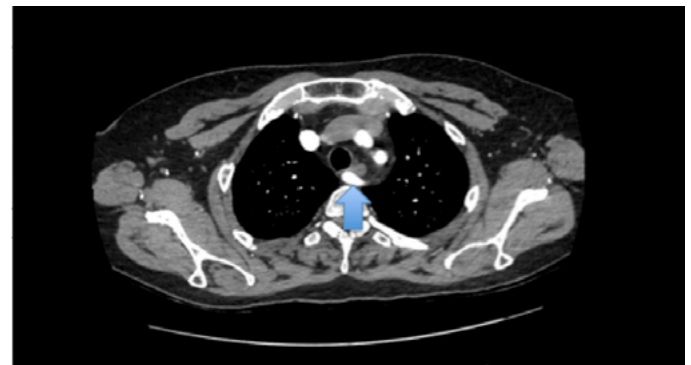
Mujer de 53 años sin antecedentes médicos de interés, que es derivada desde Atención Primaria por disfagia de larga evolución, inicialmente a sólidos pero que ya ha progresado también a líquidos y que se acompaña de vómitos ocasionales y sensación de nudo. Ante la normalidad de resultados analíticos y la nula respuesta a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBPs), se solicita endoscopia digestiva alta que revela una impronta posterior a la altura de T3 sugerente de arteria subclavia derecha aberrante retroesofágica. Tras estos resultados, se solicita seriada esofagoduodenal en donde se visualiza la impronta por compresión extrínseca en la cara posterior del esófago (Figura 1) y un angioTAC (Figuras 2 y 3), que confirma la presencia de esta arteria aberrante congénita, con origen en arco aórtico, distal a la subclavia izquierda y trayecto retroesofágico, responsable de la disfagia que presenta. Con todo ello, la paciente es remitida a cirugía vascular y se programa para bypass arterial, pendiente de valoración de la técnica, con o sin oclusión endovascular.



**Figura 1.** Seriada esofagoduodenal en donde se visualiza la impronta por compresión extrínseca en la cara posterior del esófago (flecha roja).



**Figura 2.** Corte axial de TAC torácico en el que se visualiza la salida de la arteria subclavia derecha aberrante desde el arco aórtico izquierdo (flecha azul).



**Figura 3.** Corte axial de TAC torácico en el que se visualiza la compresión esofágica por parte de la arteria subclavia derecha aberrante (flecha azul).

## Discusión

La disfagia esofágica puede originarse por diversas causas, incluyendo trastornos de la motilidad, enfermedades inflamatorias y enfermedades mecánicas. Entre las causas más comunes se encuentran el reflujo gastroesofágico, la esofagitis eosinofílica, la ingesta de cáusticos, la presencia de cuerpos extraños, la acalasia y las compresiones extrínsecas, incluidas las de origen vascular. Es importante considerar las causas vasculares en el diagnóstico diferencial de la disfagia, especialmente en pacientes jóvenes sin enfermedades preexistentes ni factores de riesgo evidentes para otras patologías esofágicas.

La prevalencia de la anomalía de la arteria subclavia que causa la disfagia lusoria varía entre el 0,5 y el 1,8%, y es más común en el lado derecho. Esta condición se origina debido a la persistencia de la séptima arteria intersegmentaria derecha y a una involución anormal del cuarto arco aórtico durante el desarrollo embrionario. En el 80% de los casos, el recorrido del vaso es retroesofágico, en el 15% se sitúa entre la tráquea y el esófago, y en el 5% es pretraqueal.

La arteria subclavia aberrante a menudo se descubre de manera incidental durante pruebas de imagen realizadas por

otros motivos, y suele ser asintomática. Sin embargo, puede tener un impacto significativo si causa síntomas provocando la compresión de estructuras vitales relacionadas con el trayecto anómalo del vaso (disfagia si comprime el esófago, dificultad respiratoria si comprime la tráquea o la arteria pulmonar e incluso síndrome de Horner si afecta al plexo simpático cervical). La edad promedio en la que comienzan a manifestarse estos síntomas es después de los 50 años, lo cual puede estar relacionado con la pérdida de flexibilidad del esófago debido al envejecimiento, el incremento en la compresión esofágica causada por la dilatación aneurismática progresiva de la arteria aberrante, o la rigidez provocada por la arteriosclerosis en la pared del vaso.

El manejo efectivo de esta condición requiere una evaluación precisa que incluya pruebas de imagen relevantes como TAC y RMN, consideradas el estándar de oro. Otras pruebas, como el esofagograma con bario y la endoscopia, siguen siendo fundamentales para orientar el diagnóstico inicial. Además, se necesita un enfoque terapéutico multidisciplinario y personalizado, en el que participan gastroenterólogos, radiólogos y cirujanos vasculares y que variará según la gravedad, desde cambios en la dieta hasta cirugía para ligar o reposicionar la arteria subclavia aberrante y así aliviar la compresión.

## Bibliografía

1. Jahangeer S, Bashir M, Harky A, et al. Aberrant subclavian: new face of an old disease. *J Vis Surg.* 2018 May 22;4:108. doi:10.21037/jovs.2018.05.11.
2. Febrero B, Ríos A, Rodríguez JM, Parrilla P. Dysphagia lusoria as a differential diagnosis in intermittent dysphagia. *Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;40(5):354-356. doi:10.1016/j.gastre.2016.03.012.
3. Nedelcu AH, Lupu A, Moraru MC, et al. Morphological aspects of the aberrant right subclavian artery—a systematic review of the literature. *J Pers Med.* 2024 Mar 22;14(4):335. doi:10.3390/jpm14040335.
4. Coles M, Sharma A. Dysphagia lusoria: is the dysmotility connection illusory or real? *Dig Dis Sci.* 2020 Apr;65(4):942-945. doi:10.1007/s10620-020-06152-2.

# DISFUNCIÓN METABÓLICA ASOCIADA A ESTEATOSIS HEPÁTICA PARCHEADA

*Metabolic dysfunction associated with patchy hepatic steatosis*

Ortega Calvo M<sup>1</sup>, Gabaldon Rodríguez I<sup>1</sup>, Oviedo López L<sup>2</sup>, Sánchez Pelaz L<sup>1</sup>,  
Dominguez Bejarano L<sup>1</sup>, Rodríguez García R<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CENTRO DE SALUD LAS PALMERITAS. DISTRITO SEVILLA.

<sup>2</sup>SERVICIO DE URGENCIAS DE ADULTOS DE CIUDAD SANITARIA VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

## Resumen

La MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease) es una entidad clínica clarificada recientemente, de gran utilidad para el manejo de este tipo de pacientes en atención primaria. Describimos un caso diagnosticado a raíz de la implementación y desarrollo de una consulta de ecografía clínica en un centro de salud urbano. Se trataba de una mujer de 27 años de edad, bebedora de cerveza los fines de semana (500 cc/24 h) que presentaba una elevación muy discreta de transaminasas y de gammaglutamiltranspeptidasa en dos controles metabólicos (AST 63, ALT 144 y GGT 227). La paciente está realizando una vida absolutamente normal con control de los factores de riesgo cardiovascular.

**Palabras clave:** atención primaria, esteatosis hepática, diagnóstico por imagen, médico de familia.

## Abstract

MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease) is a recently clarified clinical entity, which we consider very useful for the management of this kind of patients in primary care. We describe a case diagnosed as a result of the setup and development of an urban ultrasound point of care. The patient was a 27-year-old woman who drank beer on weekends (500 cc/24 h) and showed slight elevations of transaminases and gamma-glutamyl transpeptidase in two metabolic controls (AST 63, ALT 144, and GGT 227). The patient is leading a completely normal life with control of her cardiovascular risk factors.

**Keywords:** primary care, fatty liver, diagnostic imaging, general practitioners.

Manuel Ortega Calvo  
Centro de Salud Las Palmeritas. Distrito Sevilla.  
106mayorque104@gmail.com

Ortega Calvo M, Gabaldon Rodríguez I, Oviedo López L, Sánchez Pelaz L, Domínguez Bejarano L, Rodríguez García R. Disfunción Metabólica asociada a esteatosis hepática parcheada. RAPD 2025;48(5):215-218. DOI: 10.37352/2025485.4

## Introducción

La esteatosis hepática parcheada es una forma de acumulación de grasa en el hígado. En lugar de la distribución uniforme que se observa en la esteatosis hepática generalizada, la esteatosis hepática parcheada se caracteriza por la presencia de áreas determinadas de acumulación de grasa en el hígado, dejando otras zonas del hígado relativamente libres de grasa. Esta distribución irregular puede ser detectada mediante pruebas de imagen<sup>1,2</sup>.

La esteatosis hepática puede estar asociada con diversas condiciones, como la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, el consumo excesivo de alcohol, la hepatitis viral, entre otras. Es importante controlar esta condición ya que, en algunos casos, puede progresar a enfermedades más graves del hígado, como la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH)<sup>3,4</sup> o la cirrosis hepática. El manejo generalmente implica cambios en el estilo de vida, como la dieta<sup>5</sup> y el ejercicio, y en algunos casos, medicamentos específicos y seguimiento médico regular.

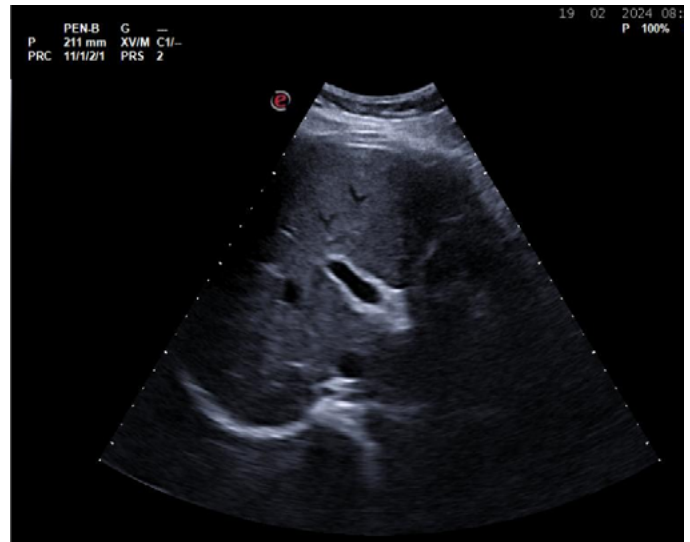
## Caso clínico

Se trataba de una mujer de 27 años de edad, bebedora de cerveza los fines de semana (500 cc/ 24 h) que presentaba una elevación muy discreta de transaminasas y de gammaglutamiltranspeptidasa en dos controles metabólicos (AST 63, ALT 144 y GGT 227). Había ganado unos 15 kilogramos en los últimos tres años. A la paciente se le practicó una ecografía clínica en atención primaria (Figuras 1-3) con resultado de esteatosis hepática parcheada. Fue derivada al especialista de digestivo de zona con esas imágenes ecográficas. Sigue en control especializado con el diagnóstico de hipertransaminasemia en probable relación con MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease). Se le ha aconsejado una dieta baja en grasas y abstinencia absoluta de alcohol.

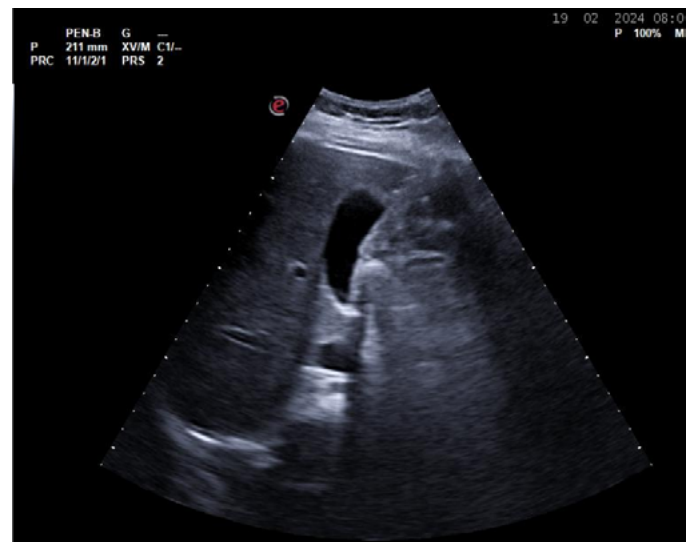
## Discusión

La ecografía apoya a diversas especialidades<sup>6-8</sup>, en su quehacer diagnóstico y terapéutico. Los médicos de familia tienen la posibilidad de recibir entrenamiento específico en ecografía para la resolución de problemas clínicos en su ámbito laboral<sup>9</sup>.

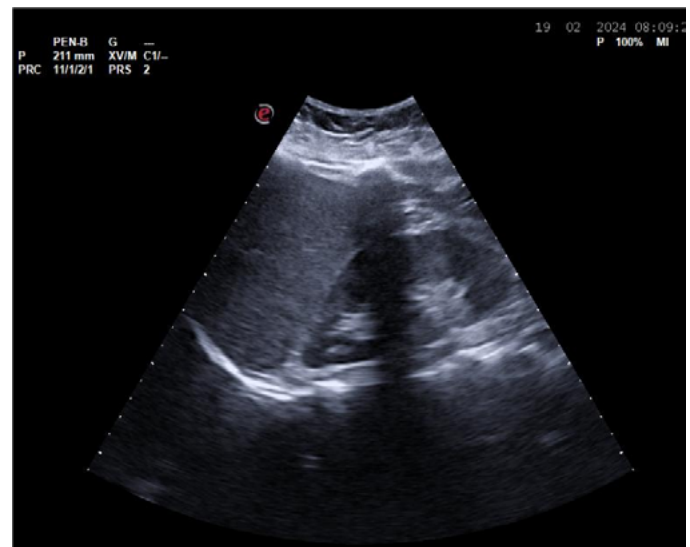
La MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease) es una entidad clínica recientemente clarificada<sup>10</sup>, que es de gran utilidad para el manejo de



**Figura 1.** Ecogenicidad heterogénea del hígado con hiperecogenicidad de segmentos III, IV, V, VI y VII.



**Figura 2.** Hiperecogenicidad segmentos V y VI, adyacentes a vesícula biliar, la cual no presenta alteraciones.



**Figura 3.** Hiperecogenicidad de segmentos V, VI y VII con respecto a la corteza renal, la cual se ve hipoeecogénica con respecto al hígado (deben verse con similar ecogenicidad).

estos pacientes en atención primaria<sup>11,12</sup>. MASLD engloba un amplio espectro de manifestaciones hepáticas que van desde la esteatosis hepática, la esteatohepatitis o formas avanzadas de hepatopatía como la cirrosis y sus diferentes formas de descompensación. La característica común es el depósito ectópico de grasa intrahepatocitario. En este caso, el diagnóstico surgió por una esteatosis hepática parcheada que fue identificada mediante ecografía clínica. La paciente en cuestión está realizando una vida absolutamente normal con control de los factores de riesgo cardiovascular.

Hace algo más de treinta años un caso similar de clara etiología etílica, movilizó a varios servicios<sup>13</sup> de un hospital de tercer nivel<sup>14</sup>. Este trabajo además de desarrollar mecanismos de razonamiento clínico<sup>15</sup>, defiende la eficiencia de la ecografía clínica en los centros de salud (“ultrasound point of care”)<sup>16</sup>.

La MASLD es un problema de salud cada vez más prevalente y que aumenta los costes especialmente cuando se asocia a Diabetes Mellitus tipo 2<sup>17</sup>. Los agonistas del factor farnesolide X parece que tienen una función positiva sobre la fibrosis y la esteatosis<sup>18</sup> de estos pacientes.

## Bibliografía

1. Bozic D, Podrug K, Mikolasevic I, Grgurevic I : Ultrasound Methods for the Assessment of Liver Steatosis: A Critical Appraisal. *Diagnostics (Basel)*. 2022 ; 12:2287. <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/10/2287>
2. Yates CK, Streight RA: Focal fatty infiltration of the liver simulating metastatic disease. *Radiology*. 1986 ;159 :83-4. [https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.159.1.3952334?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.159.1.3952334?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed)
3. Shah SGS, Barrado-Martín Y, Marjot T, Tomlinson JW, Kiparoglou V; Recruitment, Retention, and Training of Citizen Scientists in Translational Medicine Research: A Citizen Science Initiative on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2024 ; 16(3):e56038. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11008778/>
4. Rafaqat S, Gluscevic S, Mercantepe F, Rafaqat S, Klisic A: Interleukins: Pathogenesis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolites*. 2024 ; 14 :153. <https://www.mdpi.com/2218-1989/14/3/153>
5. Pintó X, Fanlo-Maresma M, Corbella E, Corbella X, Mitjavila MT, Moreno JJ, Casas R, Estruch R, Corella D, Bulló M, Ruiz-Canela M, Castañer O, Martínez JA, Ros E; PREDIMED Study Investigators : A Mediterranean Diet Rich in Extra-Virgin Olive Oil Is Associated with a Reduced Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Older Individuals at High Cardiovascular Risk. *J Nutr*. 2019 ; 149 :1920-1929. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622164783?via%3Di>
6. Saeed S, Mohamed Ali A, Wasim D, Risnes I, Urheim S: Correlation between Murmurs and Echocardiographic Findings; From an Imaging Cardiologist Point of View. *Curr Probl Cardiol*. 2023 ; 48 :101479. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280622003760?via%3Dihub>
7. Martín-Garre S: Liver and Cardiovascular Disease: What Cardiologists Need to Know About Ultrasound Findings. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 ;70 : 399-401. <https://www.revescardiol.org/en-liver-cardiovascular-disease-what-cardiologists-articulo-S188558571630278X>
8. Alexander EK, Cibas ES: Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10 : 533-539. [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(22\)00101-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(22)00101-2/abstract)
9. Evangelista L, Juncadella E, Copetti S, Pareja A, Torrabadella J, Evangelista A: Utilidad diagnóstica de la ecografía de bolsillo practicada por un médico de familia en una población hipertensa. *Med Clin (Barc)*. 2013 ;141 :1-7. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-utilidad-diagnostica-ecografia-bolsillo-practicada-S002577531300016X>
10. Allen AM, Pose E, Reddy KR, Russo MW, Kamath PS: Nonalcoholic Fatty Liver Disease Gets Renamed as Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Progress But With Challenges. *Gastroenterology*. 2024 ; 166 : 229-234. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(23\)05227-7/fulltext?referrer=htps%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(23)05227-7/fulltext?referrer=htps%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
11. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023 ; 32: 197-213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10583766/>
12. Lee HH, Lee HA, Kim EJ, Kim HY, Kim HC, Ahn SH, Lee H, Kim SU: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and risk of cardiovascular disease. *Gut*. 2024 ; 73 :533-540. <https://gut.bmj.com/content/73/3/533.long>

13. Ortega M, Zambrano I, Jiménez M, Rios JJ: Fatty liver with malignant CT features. *J R Soc Med.* 1990; 83 : 805-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1292963/>

14. Heredia NI, John JC, Singh S, Hwang JP, Strong LL, Balakrishnan M, McNeill LH: Understanding Primary Care Physician Perspectives on the Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Qualitative Study. *Inquiry.* 2024 ;61:469580241241272. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10967000/>

15. Nishizawa T, Ishizuka K, Otsuka Y, Nakanishi T, Kawashima A, Miyagami T, Yamashita S: Writing Case Reports Can Improve Seven Components in Clinical Reasoning. *Int Med Case Rep J.* 2024 ; 17 : 195-200. <https://www.dovepress.com/writing-case-reports-can-improve-seven-components-in-clinical-reasonin-peer-reviewed-fulltext-article-IMCRJ>

16. Hussen A, Sultan M, Kidane MT, Getachew M, Abicho TB, Yewedalsew SF, Hassen GW : Point-of-Care Ultrasound to Assess Diaphragmatic Paralysis in Resource-Limited Setting: A Case Series. *Int Med Case Rep J.* 2024 ; 17 :433-437. <https://www.dovepress.com/point-of-care-ultrasound-to-assess-diaphragmatic-paralysis-in-resource-peer-reviewed-fulltext-article-IMCRJ>

17. Díaz Carnicero J, Saurí-Ferrer I, Redon J, Navarro J, Fernández G, Hurtado C, Ferreira K, Alvarez-Ortega C, Gómez A, Martos-Rodríguez CJ, Martí-Aguado D, Escudero D, Cedenilla M : Clinical and Economic Burden of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in a Spanish Mediterranean Region: A Population-Based Study. *J Clin Med.* 2025;14:2441. <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/7/2441>

18. Mekontso JGK, Nnang JYB, Tembi TBT, Kortim AB, Nguetang GL, Wagner J, Bernstein M: Efficacy, Safety, and Tolerability of Farnesoid X Receptor Agonists in the Treatment of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol.* 2025 (5) :102563. [https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883\(25\)00063-5/fulltext](https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(25)00063-5/fulltext)

# MÁS ALLÁ DEL INTESTINO: PANCREATITIS AGUDA SECUNDARIA A GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA.

*Beyond the intestine: acute pancreatitis secondary to eosinophilic gastroenteritis.*

Plaza Fernández A, Rodríguez Mateu A, Valdenebro Cuadrado G, Diéguez Castillo C

HOSPITAL UNIVERSITARIO TORRECÁRDENAS. ALMERÍA.

## Resumen

La gastroenteritis eosinofílica (GE) es una enfermedad infrecuente caracterizada por la infiltración eosinofílica del tracto gastrointestinal en ausencia de causas secundarias como parásitos, fármacos o neoplasias. Puede involucrar diferentes capas de la pared intestinal, incluyendo la mucosa, la capa muscular y la serosa, lo que condiciona una amplia variedad de manifestaciones clínicas, y en casos excepcionales la inflamación eosinofílica puede extenderse más allá del tubo digestivo y comprometer estructuras vecinas tales como el páncreas, dando lugar a una pancreatitis aguda como en el caso descrito.

**Palabras clave:** gastroenteritis eosinofílica, pancreatitis aguda.

## Abstract

Eosinophilic gastroenteritis (EGE) is a rare disease characterized by eosinophilic infiltration of the gastrointestinal

tract in the absence of secondary causes such as parasites, medications, or neoplasms. It can involve different layers of the intestinal wall, including the mucosa, muscularis, and serosa, leading to a wide variety of clinical manifestations. In exceptional cases, eosinophilic inflammation may extend beyond the digestive tract and affect adjacent structures such as the pancreas, resulting in acute pancreatitis, as illustrated in the case described.

**Keywords:** eosinophilic gastroenteritis, acute pancreatitis.

## Caso clínico

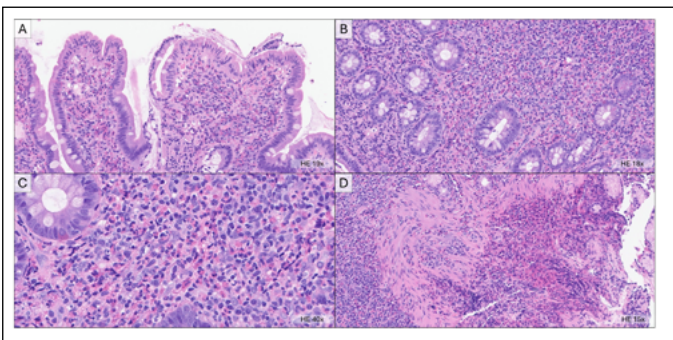
Varón 33 años sin antecedentes personales de interés que acude a urgencias por dolor abdominal intenso en mesogastrio y diarrea sin productos patológicos. En la analítica destaca leucocitosis con marcada eosinofilia y la tomografía computerizada (TC) evidencia engrosamiento de duodeno y asas yeyunales con ingurgitación del meso y ganglios reactivos

## IMAGEN DEL MES

compatibles con duodenoyeyunitis (Figura 1). Se completa el estudio con gastroscopia y colonoscopia con hallazgos de mucosa en empedrado y múltiples ulceroerosiones fibrinadas en duodeno que se biopsian, cuya anatomía patológica muestra un incremento de eosinófilos formando microabscesos con diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica (Figura 2).



**Figura 1.** Imagen de TC que muestra distensión de asas de yeyuno de unos 3 cm de calibre, ubicadas en hipogastrio izquierdo y región umbilical con contenido líquido intramural, y discreto engrosamiento de la pared. Ganglios de aspecto reactivos adyacentes en mesenterio. Mínima cantidad de líquido libre en pelvis.



**Figura 2.** A-C: Mucosa duodenal de características reparativas-regenerativas, con arquitectura y altura vellositaria conservadas. Presenta en lámina propia un infiltrado inflamatorio mixto difuso compuesto predominantemente por eosinófilos, además de linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos en menor proporción. Se observan grupos de eosinófilos formando microabscesos (acumulaciones de 4 o más eosinófilos). D: Infiltrado inflamatorio en lámina propia, linfoplasmocitario y mayoritariamente eosinofílico, que alcanza la muscular de la mucosa y confluye formando un extenso microabsceso de eosinófilos. Mucosa duodenal en vecindad conservada con cambios reparativos-regenerativos.



**Figura 3.** Imagen de TC que muestra páncreas engrosado de forma difusa con rarefacción de la grasa peripancreática, cambios que sugieren pancreatitis aguda edematosa-intersticial.

A las 24 horas del ingreso muestra empeoramiento clínico e hiperamilasemia solicitando TC urgente para descartar perforación de víscera hueca, pero se objetivan datos de pancreatitis aguda (Figura 3). Es dado de alta y posteriormente acude de nuevo a urgencias por clínica de dolor, realizándose un TC con hallazgos radiológicos compatibles con pancreatitis aguda que tras descartar otras entidades (Tabla) se relaciona con el proceso intestinal inflamatorio eosinofílico. Ante la sospecha diagnóstica se inicia tratamiento con corticoterapia intravenosa con mejoría clínica progresiva y resolución del cuadro.

## Discusión

La gastroenteritis eosinofílica (GE) es una entidad infrecuente caracterizada por la infiltración eosinofílica del tracto gastrointestinal en ausencia de causas secundarias como parásitos, fármacos o neoplasias. Sus manifestaciones dependen de las capas de la pared intestinal involucradas pudiendo afectar al páncreas de forma limitada secundariamente a la obstrucción del sistema biliar. En las pruebas de imagen es frecuente el engrosamiento de la pared duodenal, también objetivándose mediante endoscopia, siendo el diagnóstico de confirmación histológico con la presencia de infiltrado eosinofílico en el tejido gástrico y/o intestinal. Este caso enfatiza la importancia de considerar la GE como causa de pancreatitis aguda en pacientes con eosinofilia y síntomas digestivos, especialmente cuando se descartan otras causas comunes<sup>1-3</sup>.

Parámetro	Resultado	Valores de referencia
<b>Hemograma</b>		
Leucocitos	14.180 / $\mu$ L	4.000 – 10.000 / $\mu$ L
Neutrófilos (%)	27,8 %	40 – 70 %
Neutrófilos absolutos	4.130 / $\mu$ L	1.500 – 7.500 / $\mu$ L
Eosinófilos (%)	45,8 %	< 5 %
Eosinófilos absolutos	9.360 / $\mu$ L	< 500 / $\mu$ L
<b>Bioquímica</b>		
Bilirrubina total	0,58 mg/dL	0,2 – 1,2 mg/dL
AST (GOT)	15 U/L	< 40 U/L
ALT (GPT)	45 U/L	< 41 U/L
GGT	68 U/L	10 – 50 U/L
Amilasa	1.081 U/L	25 – 125 U/L
Lipasa	800 U/L	10 – 140 U/L
Triglicéridos	140 mg/dL	< 150 mg/dL
<b>Inmunología</b>		
IgG	601 mg/dL	700 – 1.600 mg/dL
IgG4	1,7 mg/dL	4 – 86 mg/dL
IgE total	700 UI/mL	< 100–150 UI/mL
ANA	Negativo	Negativo

**Tabla 1.** Resumen de las alteraciones analíticas del paciente descritas en el texto.

## Bibliografía

1. Polyak S, Smith TA, Mertz H. Eosinophilic gastroenteritis causing pancreatitis and pancreaticobiliary ductal dilation. *Dig Dis Sci.* 2002 May;47(5):1091-5. doi: 10.1023/a:1015046309132.
2. Baek MS, Mok YM, Han WC, Kim YS. A patient with eosinophilic gastroenteritis presenting with acute pancreatitis and ascites. *Gut Liver.* 2014 Mar;8(2):224-7. doi: 10.5009/gnl.2014.8.2.224.
3. Manohar M, Verma AK, Singh G, Mishra A. Eosinophilic pancreatitis: a rare or unexplored disease entity? *Prz Gastroenterol.* 2020;15(1):34-38. doi: 10.5114/pg.2019.90631.

# SÍNDROME DE BUDD-CHIARI: UNA COMPLICACIÓN INFRECUENTE EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO.

*Budd-chiari syndrome: an uncommon complication in post-liver transplantation.*

Plaza Fernández A, Fernández Carrasco M, Calvo Bernal M

HOSPITAL UNIVERSITARIO TORRECÁRDENAS. ALMERÍA.

## Resumen

El síndrome de Budd-Chiari es una afección poco frecuente caracterizada por la obstrucción parcial o completa del flujo venoso hepático, que puede presentarse de forma aguda o crónica. Su etiología se clasifica en primaria, asociada a trastornos hematológicos y condiciones de hipercoagulabilidad, o secundaria, causada por compresión o invasión venosa extrínseca. En este contexto, presentamos un caso de síndrome de Budd-Chiari agudo como complicación vascular tras un trasplante hepático.

**Palabras clave:** síndrome de Budd-Chiari, venas hepáticas, trasplante hepático, TIPS.

## Abstract

Budd-Chiari syndrome is a rare condition characterized by partial or complete obstruction of hepatic venous flow, which can present in either an acute or chronic form. Its etiology is classified as primary, associated with hematological disorders

and hypercoagulability conditions, or secondary, caused by extrinsic venous compression or invasion. In this context, we present a case of acute Budd-Chiari syndrome as a vascular complication following a liver transplant.

**Keywords:** Budd-Chiari syndrome, hepatic veins, liver transplant, TIPS.

## Introducción

El síndrome de Budd-Chiari es una afección poco frecuente caracterizada por la obstrucción parcial o completa del flujo venoso hepático, que puede presentarse de forma aguda o crónica. Su etiología se clasifica en primaria, asociada a trastornos hematológicos y condiciones de hipercoagulabilidad, o secundaria, causada por compresión o invasión venosa extrínseca. En este contexto, presentamos un caso de síndrome de Budd-Chiari agudo como complicación vascular tras un trasplante hepático.

Ana Plaza Fernández  
Hospital Universitario Torrecardenas. Almería.  
anplafdez@gmail.com

Plaza Fernández A, Fernandez Carrasco M, Calvo Bernal M.  
Síndrome de Budd-chiari: una complicación infrecuente en el postrasplante hepático.  
RAPD 2025;48(5):222-223. DOI: 10.37352/2025485.6

## Caso clínico

Paciente de 23 años con hepatopatía crónica secundaria a enfermedad de Wilson, recientemente trasplantada con preservación de la vena cava o técnica de piggy-back, sin complicaciones inmediatas postoperatorias. Acude a urgencias por distensión abdominal de 24 horas de evolución, sin otros síntomas asociados. En la analítica presenta insuficiencia renal aguda y deterioro de la función hepática con elevación de enzimas de colestasis y coagulopatía. Se realiza tomografía computarizada (TC) urgente con hallazgos de síndrome de Budd-Chiari agudo con trombosis en la confluencia de la vena cava con las suprahepáticas (Figura 1) además de moderada cantidad de líquido ascítico. Se presenta en comité multidisciplinar decidiéndose iniciar anticoagulación, y se programa colocación de prótesis endovascular, no factible finalmente por dificultad técnica. Una semana más tarde y ante la ausencia de mejoría se decide abordaje terapéutico mediante una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), logrando permeabilidad del TIPS y mejoría parcial del trombo. Finalmente se procede al alta con buena situación clínica.



**Figura 1.** Injerto hepático aumentado de tamaño y con realce heterogéneo tras la administración del contraste (hígado congestivo), apreciándose un defecto de repleción en la confluencia de la cava con las venas suprahepáticas.

## Discusión

El síndrome de Budd-Chiari es una patología infrecuente, en la mayoría de casos se asocia a trastornos hematológicos, siendo excepcional su presentación como complicación vascular de un trasplante hepático. En este contexto, se ha propuesto una posible relación con la técnica quirúrgica piggy-back, por lo que debe incluirse en el algoritmo diagnóstico del periodo postrasplante inmediato, especialmente en pacientes

que presenten ascitis descompensada asociado a un deterioro de la función hepática.

La forma de presentación es variable y depende de la extensión de la obstrucción del flujo venoso y de la velocidad de instauración. Es común la aparición de síntomas secundarios a la insuficiencia hepática. El diagnóstico se fundamenta en la ecografía Doppler, siendo en algunos casos necesario TC o RMN.

Con respecto al tratamiento, es fundamental iniciar la anticoagulación de manera inmediata. En ausencia de respuesta a la misma, se recomienda el abordaje multidisciplinario para evaluar las opciones terapéuticas para restablecer el drenaje venoso hepático, incluyendo la angioplastia venosa transhepática, el TIPS, o, en situaciones críticas, el trasplante hepático<sup>1-4</sup>.

En conclusión, es fundamental no olvidar esta patología, aunque infrecuente, pero potencialmente mortal en el contexto del postrasplante hepático, con el fin de garantizar un manejo clínico adecuado. Así, paradójicamente, el trasplante de hígado puede ser tanto la causa como el tratamiento del síndrome de Budd-Chiari.

## Bibliografía

1. Grus T, Lambert L, Grusová G, Banerjee R, Burgetová A. Budd-Chiari Syndrome. *Prague Medical Report*. 2017;118(2-3):69-80.
2. Parekh J, Matei VM, Canas-Coto A, Friedman D, Lee WM. Budd-Chiari Syndrome Causing Acute Liver Failure: A Multicenter Case Series. *Liver Transpl*. 2017 Feb;23(2):135-42.
3. N, Damaskos C, Prevezanos D, Garmpi A, Georgakopoulou VE, Antoniou EA, et al. Liver transplantation and Budd-Chiari syndrome: When the cause becomes the solution. *MAEDICA (Bucur)*. 2022;17(2):415-9.
4. O'Grady JG. Budd-Chiari syndrome and acute liver failure: A complex condition requiring a rapid response. *Liver Transpl*. 2017 Feb;23(2):133-4.