

AGATA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 56 N° 3 año 2026

ISSN: 2469-1119

SECCIÓN EVIDENCIAS

- 261** Introducción a los ensayos clínicos por conglomerados
Emiliano Rossi

REVISIONES

- 269** Efectos adversos gastrointestinales del agonista del receptor de GLP-1: revisión narrativa
Julio Zúñiga Cisneros, Michael Camilleri, Madhusudan Grover
- 289** Metaplasia intestinal gástrica: actualización en epidemiología, diagnóstico, estratificación del riesgo y manejo clínico
Luis Capella-Vernia, Irina Luzko, Leticia Moreira

IMAGEN DEL NÚMERO

- 304** Un hallazgo inusual en el esófago distal: un desafío endoscópico
Jonatan Merino-Soriano, José Luis Gálvez Romero, Andrea Báez Núñez, Sayuri Chong Hernández, Francisco de Jesús García-Mendoza

MANUSCRITOS ORIGINALES

- 305** Concordancia diagnóstica entre la cápsula endoscópica y la enteroscopia de doble balón en la hemorragia digestiva de intestino medio en un hospital de referencia en Perú
Ofelia Castillo-Contreras, Jairo Asencios-Cusihualpa, Elizabeth Ayala-Quintanilla
- 316** Stent biliar endoscópico modificado como estrategia contemporizadora en estenosis biliares complejas
María Cristina du Plessis, Gustavo A Ibarra, Jorge F Alonso Quintas, Hugo I Zandalazini

- 324** Adherencia a la vigilancia del carcinoma hepatocelular y su asociación con el estadio tumoral al diagnóstico: experiencia de un hospital universitario
Gabriel Adrián Mariño Camacho, Jonathan David Salmon Pico, Lorena Bortot, Andrea Curia, Cielo Gutiérrez, Gabriela Quintero, José María Sanguinetti, Esteban González Ballerga

- 332** Sepsis y hepatopatía crónica: mortalidad y factores pronósticos. Estudio observacional analítico-descriptivo retrospectivo de 12 años
María Begoña Zalba Etayo, Eva De Diego-García, Héctor Mercado-Castillo, José Luis Cabrerizo-García

- 342** Fibrosis quística en América Latina: prácticas clínicas, diagnóstico y acceso terapéutico. Estudio transversal multicéntrico
Michelle Higuera Carrillo, María Cristina Arregui, María Soledad Arcucci, Magali Reyes-Apodaca, Elizabeth Navarro Díaz, Violeta Sereno, Gabriela Oropeza Gianfelici, Magaly Rodríguez Guerrero, María Clara Jijón Andrade, Mario Alomía, Gustavo Boldrini, Natali González Rozó, Pierangela Previte Nastasi, Lourdes Ortiz Paranza

CASOS CLÍNICOS

- 252** Fibromixoma plexiforme gástrico como desafío diagnóstico frente a un GIST
Sara Martino, Federico Suldrup, Catalina Poggi, Florencia Sánchez, Fernando Gabriel Wright, Axel Federico Beskow

- 357** La gran simuladora: tres casos de enfermedad inflamatoria intestinal asociada a errores innatos de la inmunidad
Diana Paola Sánchez Hernández, Sara Vallejo Tamayo

SOLUCIÓN DEL CASO

- 365** Un hallazgo inusual en el esófago distal: un desafío endoscópico
Jonatan Merino-Soriano, José Luis Gálvez Romero, Andrea Báez Núñez, Sayuri Chong Hernández, Francisco de Jesús García-Mendoza

Órgano oficial



GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE)



COMITÉ EDITORIAL



EDITOR EN JEFE

Jorge A. Olmos

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Programa en Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA

EDITORES ASOCIADOS



Mercedes Manresa

Instituto de Gastroenterología Salim, Salta Capital. Curso de investigación, bioinformática y bioestadística. Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires, CABA



María Marta Piskorz

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Programa en Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA



Juan Pablo Stefanolo

Hospital Universitario - Fundación Favaloro. Programa en Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA



Rodolfo Pizarro

Hospital Italiano de Buenos Aires. Master en Efectividad Clínica, CABA

Los integrantes del Comité Editorial acreditan formación en Edición y Corrección de Publicaciones Científicas. Universidad de Valencia, España
Para la evaluación y preparación de los manuscritos, se siguen los requerimientos del [COPE](#) y el [ICMJE](#).

COMITÉ INTERNACIONAL

COORDINADOR DE EDITORES ASOCIADOS

Marcelo Vela - Mayo Clinic, Arizona, USA.

EDITORES ASOCIADOS

Alberto Caminero - **Inés Pinto-Sánchez**

Instituto de Investigación de enfermedades digestivas Farncombe Family. Universidad de McMaster, Hamilton, Ontario Canadá.

SECRETARIA

Tamara Alvarez Worobey

PRODUCCIÓN Y EDICIÓN

Raúl Groizard

DISEÑO Y ARMADO DIGITAL

Carlos Daniel Casuscelli

CORRECTORES

Esperanza Janeiro / Gabriela Churla / María Nochteff Avendaño

PUBLICIDAD

Establecer contacto con: Secretaría Revista Acta: actasage@gmail.com
o Sociedad Argentina de Gastroenterología: sagesecretaria@gmail.com
Tel.: 4816-9396/9391

SEGUINOS EN NUESTRAS REDES SOCIALES



/actagastro



/ACTA_Gastro



/actagastro



GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE)



COMISIÓN DIRECTIVA SAGE - PERÍODO 2026

PRESIDENTE

Dra. Silvina Goncálves

VICEPRESIDENTE

Dra. Rosa Ramos

SECRETARIO

Dr. Gabriel Ahumarán

PROSECRETARIO

Dr. Javier Valentini

TESORERA

Dra. Patricia González

PROTESORERA

Dra. Agostina Pascual Russo

VOCALÉS TITULARES

Dra. Florencia Molfeso

Dr. Pablo Calzetta

Dr. Ezequiel Balaban

VOCALÉS SUPLENTE

Dra. Vanina Forestier

Dr. Nelson Mejía

Dra. Vanessa Rojas

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN TITULAR

Dr. Alfredo García

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN SUPLENTE

Dra. Judith Doweck

REVISORES NACIONALES

Adet Ana	Galletto Paula	Ramonet Margarita
Alarcón Bianchi Guillermo	Garbi María Laura	Repetto Silvia
Araya Valentina	Gómez Estanislao	Rey Alejandro
Arco Karina	González Andrea	Rocca Ana
Argüero Julieta	González Sueyro Ramiro	Ruf Andrés
Arregui Cristina	Gordner Verónica	Sabban Judith Cohen
Barreyro Fernando	Gualdrini Ubaldo	Sanguinetti José María
Basso Sandra	Gutiérrez María Cielo	Santana Mauro
Bellicoso Maricel	Gutiérrez Silvia	Santos Brian
Beskow Axel	Guzmán Mauricio	Schlottmann Fran
Bestani Claudia	Hwang Hui Jer	Seehaus Alberto
Bigliardi Román	Kujta Nadia	Smecul Edgardo
Bosch Jorge	Lafage Matías	Soifer Luis
Bun Maximiliano	Laudanno Oscar	Soler Silvia Susana
Cairo Fernando	Loureiro Mariano	Sosa Eduardo
Cassella Federico	Lumi Carlos Miguel	Spina Juan
Campana Juan Pablo	Mahler Manuel	Tanno Hugo
Cañero Velasco María C.	Malagrino Pablo	Tenca Julio
Carballido Marcela	Mauriño Eduardo	Toca María del Carmen
Carraro Cecilia	Mauro Ezequiel Matías	Uehara Tatiana
Cartier Mariano	Matoso Dolores	Uranga Lucio
Cerisoli Cecilio	McCormack Lucas	Vaccaro Carlos
Collia Karina	Mendez Guillermo	Vaccaro María Inés
Colombato Luis	Millito Daniela	Varela Amanda
Contreras Mónica	Moreira Alejandro	Weissets Denise
Costa Florencia	Moreno María Laura	Villarroel Mariano
Curia Andrea	Nachman Fabio	Volpacchio Mariano
Curvale Cecilia	Narvaez Adrián	Wagener Marta
Daruich Jorge	Nieponice Alejandro	Wainstein Daniel
De Paula Juan Andrés	O'Connor Juan Manuel	Wonaga Andrés
Doweck Judith	Olmos Juan Ignacio	Yamasato Florencia
Dulbecco Mariela	Pascual Russo Agostina	Zagalsky David
Etchevers Josefina	Pasqua Analía Verónica	Zamora Natalia
Facio Lucila	Pollarsky Florencia	Zandalazini Hugo
Fernández José L.	Pucci Betiana	Zubiri Cecilia

REVISORES INTERNACIONALES

Alvares da Silva Mario Reis	Medrana Carlos Robles	Riquelme Arnoldo
Burgos Herbert	Nabon Natalie	Tchekmedyan Asadur Jorge
Cohen Henry	Olano Carolina	Verdú Elena
Lanas Ángel	Pereira Lima Julio Carlos	
Llor Xavier	Remes-Troche José M.	

Propiedad intelectual Nº 231736 / Revista indexada en PubMed

Las opiniones y afirmaciones expresadas en artículos, editoriales u otras secciones de *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* corresponden a los respectivos autores.



GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA
Órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE)



SECCIÓN EVIDENCIAS	Introducción a los ensayos clínicos por conglomerados <i>Emiliano Rossi</i>	261
REVISIONES	Efectos adversos gastrointestinales del agonista del receptor de GLP-1: revisión narrativa <i>Julio Zúñiga Cisneros, Michael Camilleri, Madhusudan Grover</i>	269
	Metaplasia intestinal gástrica: actualización en epidemiología, diagnóstico, estratificación del riesgo y manejo clínico <i>Luis Capella-Vernia, Irina Luzko, Leticia Moreira</i>	289
IMAGEN DEL NÚMERO	Un hallazgo inusual en el esófago distal: un desafío endoscópico <i>Jonatan Merino-Soriano, José Luis Gálvez Romero, Andrea Báez Núñez, Sayuri Chong Hernández, Francisco de Jesús García-Mendoza</i>	304
MANUSCRITOS ORIGINALES	Concordancia diagnóstica entre la cápsula endoscópica y la enteroscopia de doble balón en la hemorragia digestiva de intestino medio en un hospital de referencia en Perú <i>Ofelia Castillo-Contreras, Jairo Asencios-Cusihualpa, Elizabeth Ayala-Quintanilla</i>	305
	Stent biliar endoscópico modificado como estrategia contemporizadora en estenosis biliares complejas <i>María Cristina du Plessis, Gustavo A Ibarra, Jorge F Alonso Quintas, Hugo I Zandalazini.</i>	316
	Adherencia a la vigilancia del carcinoma hepatocelular y su asociación con el estadio tumoral al diagnóstico: experiencia de un hospital universitario <i>Gabriel Adrián Mariño Camacho, Jonathan David Salmon Pico, Lorena Bortot, Andrea Curia, Cielo Gutiérrez, Gabriela Quintero, José María Sanguinetti, Esteban González Ballerga</i>	324



GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA
Órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE)



MANUSCRITOS
ORIGINALES

Sepsis y hepatopatía crónica: mortalidad y factores pronósticos. Estudio observacional analítico-descriptivo retrospectivo de 12 años

332

María Begoña Zalba Etayo, Eva De Diego-García, Héctor Mercado-Castillo, José Luis Cabrerizo-García

Fibrosis quística en América Latina: prácticas clínicas, diagnóstico y acceso terapéutico. Estudio transversal multicéntrico

342

Michelle Higuera Carrillo, María Cristina Arregui, María Soledad Arcucci, Magali Reyes-Apodaca, Elizabeth Navarro Díaz, Violeta Sereno, Gabriela Oropeza Gianfelici, Magaly Rodríguez Guerrero, María Clara Jijón Andrade, Mario Alomía, Gustavo Boldrini, Natali González Rozó, Pierangela Previte Nastasi, Lourdes Ortiz Paranza

CASOS CLÍNICOS

Fibromixoma plexiforme gástrico como desafío diagnóstico frente a un GIST

352

Sara Martino, Federico Suldrup, Catalina Poggi, Florencia Sánchez, Fernando Gabriel Wright, Axel Federico Beskow

La gran simuladora: tres casos de enfermedad inflamatoria intestinal asociada a errores innatos de la inmunidad

357

Diana Paola Sánchez Hernández, Sara Vallejo Tamayo

SOLUCIÓN
DEL CASO

Un hallazgo inusual en el esófago distal: un desafío endoscópico

365

Jonatan Merino-Soriano, José Luis Gálvez Romero, Andrea Báez Núñez, Sayuri Chong Hernández, Francisco de Jesús García-Mendoza



GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA
Órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE)



EVIDENCE SECTION	Introduction to Cluster Randomized Trials <i>Emiliano Rossi</i>	265
REVIEWS	Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist and Gastrointestinal Adverse Effects: A Comprehensive Review <i>Julio Zúñiga Cisneros, Michael Camilleri, Madhusudan Grover</i>	269
	Gastric Intestinal Metaplasia: an Update on Epidemiology, Diagnosis, Risk Stratification, and Clinical Management <i>Luis Capella-Vernia, Irina Luzko, Leticia Moreira</i>	289
IMAGE OF THE ISSUE	An Unusual Distal Esophageal Finding: An Endoscopic Challenge <i>Jonatan Merino-Soriano, José Luis Gálvez Romero, Andrea Báez Núñez, Sayuri Chong Hernández, Francisco de Jesús García-Mendoza</i>	304
ORIGINAL ARTICLES	Diagnostic Agreement Between Capsule Endoscopy and Double-Balloon Enteroscopy in Mid-Gut Gastrointestinal Bleeding at a Referral Hospital in Peru <i>Ofelia Castillo-Contreras, Jairo Asencios-Cusibualpa, Elizabeth Ayala-Quintanilla</i>	305
	Modified Endoscopic Biliary Stent as a Bridging Strategy in Complex Biliary Strictures <i>María Cristina du Plessis, Gustavo A Ibarra, Jorge F Alonso Quintas, Hugo I Zandalazini</i>	316
	Adherence to Hepatocellular Carcinoma Surveillance and Its Association with Tumor Stage at Diagnosis: Experience at a University Hospital <i>Gabriel Adrián Mariño Camacho, Jonathan David Salmon Pico, Lorena Bortot, Andrea Curia, Cielo Gutiérrez, Gabriela Quintero, José María Sanguinetti, Esteban González Ballerga</i>	324



GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA
Órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE)

ORIGINAL
ARTICLES

Sepsis and Chronic Liver Disease: Mortality and Prognostic Factors. A 12-Year Retrospective Analytical-Descriptive Observational Study

332

María Begoña Zalba Etayo, Eva De Diego-García, Héctor Mercado-Castillo, José Luis Cabrerizo-García

Cystic Fibrosis in Latin America: Clinical Practices, Diagnosis, and Therapeutic Access: a Multicenter Cross-sectional Study

342

Michelle Higuera Carrillo, María Cristina Arregui, María Soledad Arcucci, Magali Reyes-Apodaca, Elizabeth Navarro Díaz, Violeta Sereno, Gabriela Oropeza Gianfelici, Magaly Rodríguez Guerrero, María Clara Jijón Andrade, Mario Alomía, Gustavo Boldrini, Natali González Rozó, Pierangela Previte Nastasi, Lourdes Ortiz Paranza

CASE REPORTS

Gastric Plexiform Fibromyxoma as a Diagnostic Challenge in the Differential Diagnosis of GIST

352

Sara Martino, Federico Suldrup, Catalina Poggi, Florencia Sánchez, Fernando Gabriel Wright, Axel Federico Beskow

The Great Imposter: Three Cases of Inflammatory Bowel Disease Associated with Innate Immune Defects

357

Diana Paola Sánchez Hernández, Sara Vallejo Tamayo

SOLUTION
OF THE CASE

An Unusual Distal Esophageal Finding: An Endoscopic Challenge

365

Jonatan Merino-Soriano, José Luis Gálvez Romero, Andrea Bdez Núñez, Sayuri Chong Hernández, Francisco de Jesús García-Mendoza

Introducción a los ensayos clínicos por conglomerados

Emiliano Rossi 

Hospital Italiano de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):261-264

Recibido: 29/06/2026 / Aceptado: 10/08/2026 / Publicado online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.668>

Como profesionales de la salud con frecuencia leemos estudios que evalúan nuevas intervenciones. Tradicionalmente, la mayoría de estos estudios son ensayos clínicos controlados aleatorizados, donde los pacientes individuales se asignan al azar a un nuevo tratamiento. Sin embargo, también podemos encontrarnos con un diseño metodológico distinto: el ensayo controlado aleatorizado por conglomerados (cRCT, por su sigla en inglés).

Para poder realizar una lectura crítica de estos estudios, es necesario que comprendamos qué es un cRCT, por qué se utiliza y si se aplicó la metodología adecuada. El objetivo de este artículo es proporcionar las herramientas para evaluar la calidad y validez de estos ensayos.

¿Qué es un conglomerado o clúster?

Los datos agrupados o clústers son una estructura jerárquica o multinivel donde los participantes tienen una

agrupación impuesta por el entorno. Los datos pueden estructurarse en dos niveles (ejemplo: pacientes por médicos tratantes) o en tres niveles (ejemplo: pacientes por médicos tratantes y médicos tratantes por hospitales). Los individuos de un mismo conglomerado comparten características no medidas del mismo (como los protocolos de atención) o características poblacionales (como la gravedad promedio de la patología atendida en un centro de alta complejidad).¹

Las observaciones de los individuos dentro de un mismo clúster tienden a estar correlacionadas, es decir, no son independientes.² Incluso después de ajustar por las características medidas, los resultados de dos pacientes tratados en un mismo centro de endoscopia, por ejemplo, tenderán a ser más similares entre sí que los resultados de dos pacientes tratados en centros diferentes. Esto puede deberse a características no medidas, como la habilidad de los endoscopistas del centro, los protocolos de sedación o las características socioeconómicas de la población que acude al mismo.¹

El coeficiente de correlación intraclase (ICC, por su sigla en inglés) mide la proporción de la varianza total de los resultados que puede atribuirse a las diferencias entre los conglomerados. Sus valores oscilan entre 0 (no hay similitud o efecto de grupo) y 1 (todos los individuos en el conglomerado tienen el mismo resultado). Reportar el ICC permite cuantificar el efecto del agrupamiento.¹

¿Por qué un cRCT en lugar de un ensayo clínico individual?

Si los ensayos clínicos individuales son el *gold stan-*

Correspondencia: Emiliano Rossi
Correo electrónico: emiliano.rossi@hospitalitaliano.org.ar

dard, ¿por qué un investigador decidiría aleatorizar conglomerados enteros en lugar de pacientes individuales? Algunos motivos que lo justifican son:³

1. Evitar la contaminación del tratamiento: esto se da cuando los sujetos del grupo control están también expuestos a la intervención en estudio. Imaginemos que se diseña un estudio para evaluar un nuevo protocolo de asesoramiento dietético para pacientes con síndrome de intestino irritable. Si se aleatoriza a los pacientes de forma individual, dentro de una misma clínica los médicos tratantes tendrían que aplicar el nuevo protocolo a los pacientes del grupo de intervención y la atención estándar a los del grupo control. En la práctica sería dificultoso que los médicos de esta clínica no influencien su conducta por el nuevo enfoque educativo y es probable que terminen aplicando parte del nuevo asesoramiento a los pacientes del grupo control. En cambio, al aleatorizar clínicas enteras (conglomerados) a realizar el nuevo protocolo o la atención habitual se evita este riesgo de contaminación.

2. Naturaleza de la intervención: la aleatorización por conglomerados es el único método factible en ciertos entornos.² Muchas intervenciones operan a nivel grupal, manipulando el entorno físico o social y, por lo tanto, no pueden ser administradas de forma aislada a los individuos. Por ejemplo, implementar un nuevo sistema de historia clínica electrónica para alertas de detección de cáncer colorrectal afectará a todo el hospital por igual.

3. Factibilidad logística: en algunos casos puede resultar más económico y conveniente implementar una intervención por conglomerados, como cuando se utilizan equipos costosos que requieren alta capacitación para su utilización.

¿Cuál es la consecuencia de ignorar la existencia de clústers?

Analizar un cRCT comparando a todos los individuos tratados contra todos los controles como si no estuvieran agrupados es un error. Ignorar el efecto del ICC subestima la varianza y sobreestima el significado de las diferencias. Es de destacar que aún valores de ICC pequeños son suficientes para dar intervalos de confianza falsamente angostos y valores de p artificialmente bajos. Por ejemplo, un estudio de simulación que utilizó datos ya publicados, demostró que un ICC de 0,02 aumentó la probabilidad de cometer un error de tipo I al 9% (en lugar del 5% asumido por los autores).^{1, 4} Es así que un investigador

podría concluir que una intervención es estadísticamente significativa y clínicamente relevante, cuando en realidad el resultado fue producto del azar y de la aplicación de un método estadístico inapropiado que no tuvo en cuenta el ajuste por clústers.

¿Qué considerar para el cálculo de tamaño muestral de un cRCT?

Debido a que las observaciones de un mismo conglomerado no son independientes, un cRCT es estadísticamente menos eficiente que un ensayo clínico convencional. Lo que implica que para alcanzar el mismo poder estadístico, se necesita reclutar a un mayor número de participantes. Si m es el tamaño del clúster (asumiendo igual número de individuos para todos) y ρ (rho) es el ICC, entonces el factor de inflación o efecto de diseño asociado a la aleatorización por clústers será $1 + (m-1) \rho$. Al evaluar el tamaño muestral hay que tener en cuenta que agregar más participantes dentro de un mismo clúster tiene un límite de utilidad. Por lo tanto, para mejorar el poder del estudio, siempre es más eficiente aumentar el número de clústers que aumentar el número de individuos por clúster.³⁻⁵

¿Cuál es la unidad de aleatorización en un cRCT?

Para que funcionen como unidades válidas de asignación al azar, los clústers deben tener características y límites identificables, ya sean estructurales, jurisdiccionales o geográficos.⁴

¿Cómo debe analizarse correctamente un cRCT?

Existen procedimientos estadísticos que tienen en cuenta el agrupamiento y evitan resultados erróneos. Cuando vemos la sección métodos de un artículo, debemos buscar qué enfoque se utilizó. Tenemos dos grandes aproximaciones, el análisis a nivel de clúster y el análisis a nivel individual.⁶

1. Análisis a nivel de clúster: es una técnica sencilla, a menudo preferible cuando el número total de clústers en el ensayo es muy pequeño (por ejemplo, menos de 15 por rama). Consiste en resumir primero los datos individuales, calculando valores promedio o proporciones para cada clúster (ejemplo: tasa de erradicación de *H. pylori* observada en cada centro) y, segundo, comparar esas medidas de efecto agregadas utilizando pruebas estadísticas tradicionales (como la prueba t de Student para muestras independientes).

Su ventaja es que no requiere modelar el ICC y su desventaja es la pérdida de flexibilidad del análisis, ya que es difícil ajustar el modelo por covariables (como la edad o las comorbilidades).³

2. Análisis a nivel individual: debido a su flexibilidad, el enfoque más común es utilizar todos los datos de los pacientes aplicando modelos de regresión que consideren la estructura jerárquica de los datos. Para ello existen dos grandes familias de modelos:

Modelos de ecuaciones de estimación generalizada (GEE, por su sigla en inglés) o modelos marginales: estiman los coeficientes de regresión tratando a la variación entre los clústers como un parámetro que estorba y debe corregirse. El resultado de un modelo GEE tiene una interpretación de efecto marginal o promedio poblacional. Es decir, que nos da cuál es el efecto promedio de la intervención en toda la población estudiada. Una de sus limitaciones es que solo puede manejar un único nivel de agrupación (por ejemplo: agrupar por hospital, pero no por médico dentro del hospital simultáneamente). Además, pueden subestimar el error estándar si el número de clústeres es pequeño.¹

Modelos de regresión multinivel (jerárquicos, de efectos mixtos o efectos aleatorios): parten de una regresión convencional y luego incluyen efectos aleatorios específicos de clúster, que consideran la homogeneidad de los resultados dentro de cada grupo. A diferencia de los modelos GEE, los modelos multinivel calculan el efecto condicional o específico del clúster. Esto significa que el efecto estimado representa el cambio esperado en el resultado al comparar dos individuos que pertenecen al mismo conglomerado. Asimismo, estos modelos permiten descomponer la varianza total calculando qué porcentaje de la variación se debe a las diferencias entre los conglomerados frente a la variación entre los individuos. Otra ventaja es que permiten manejar múltiples niveles de agrupamiento (por ejemplo: pacientes por médico tratante, que a su vez se agrupan por hospitales). Sin embargo, son modelos más complejos y requieren supuestos sobre la distribución de los efectos aleatorios específicos de clúster.

3. Modelos de análisis de covarianza (ANCOVA): se pueden utilizar tanto a nivel de clúster como a nivel individual. Permiten ajustar el resultado final por una covariable; en este caso, los valores basales o previos a

la aleatorización de la variable de resultado (siempre y cuando esta variable sea continua).

El uso de ANCOVA a nivel de análisis individual es una estrategia recomendada cuando existen limitaciones de poder estadístico, ya que permite reducir el tamaño de la muestra requerida.

Otro punto a tener en cuenta es la estrategia de análisis. Se debe definir de antemano qué hacer cuando los participantes o los clústers completos no cumplen con el tratamiento asignado. Lo recomendable en ensayos de superioridad es realizar un análisis por intención de tratar: esto significa analizar a todos los participantes en función del tratamiento asignado durante la aleatorización, independientemente si hubo cumplimiento efectivo. El análisis por intención de tratar tiende a disminuir el error tipo I comparado con el análisis por protocolo.

¿Cómo reportar o evaluar la publicación de un cRCT?

Diversas revisiones de la literatura han revelado deficiencias críticas en la publicación de cRCT. Por tal motivo se elaboró la extensión de la declaración CONSORT 2010 para ensayos por conglomerados, que fue publicada en 2012. Allí se incluyó una lista de verificación de los elementos que deben estar presentes en el reporte de estos estudios. Se debe incluir información adicional que no se pide en los ensayos clínicos individuales, tal como los métodos de análisis que contempla el agrupamiento, el número de clústers, el tamaño de los mismos y, sobre todo, la estimación del ICC con su grado de incertidumbre.⁵

Para concluir, podemos afirmar que la validez de los resultados de un ensayo clínico por conglomerados descansa en que se haya aplicado la metodología adecuada. Al responder las preguntas planteadas, estamos en condiciones de realizar una lectura crítica de este tipo de estudios.

Propiedad intelectual. *El autor declara que los datos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en su institución perteneciente.*

Financiamiento. *El autor declara que no hubo fuentes de financiación externas.*

Conflictos de interés. El autor declara no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2026 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Rossi E. Introducción a los ensayos clínicos por conglomerados. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2026;56(3):261-264. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.668>

Referencias

1. Austin PC, Kapral MK, Vyas MV, Fang J, Yu AYY. Using Multilevel Models and Generalized Estimating Equation Models to Account for Clustering in Neurology Clinical Research. *Neurology*. 2024 Nov 12;103(9):e209947. DOI: [10.1212/WNL.0000000000209947](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209947). Epub 2024 Oct 11. PMID: 39393031; PMCID: PMC11469681.
2. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG; CONSORT group. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2004 Mar 20;328(7441):702-8. DOI: [10.1136/bmj.328.7441.702](https://doi.org/10.1136/bmj.328.7441.702). PMID: 15031246; PMCID: [PMC381234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC381234/).
3. Campbell MJ, Walters SJ. How to Design, Analyse and Report Cluster Randomised Trials in Medicine and Health Related Research. Chichester: John Wiley & Sons; 2014.
4. Brown AW, Li P, Bohan Brown MM, Kaiser KA, Keith SW, Oakes JM, Allison DB. Best (but oft-forgotten) practices: designing, analyzing, and reporting cluster randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2015 Aug;102(2):241-8. DOI: [10.3945/ajcn.114.105072](https://doi.org/10.3945/ajcn.114.105072). Epub 2015 May 27. PMID: [26016864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26016864/); PMCID: [PMC4515862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4515862/).
5. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG; CONSORT Group. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2012 Sep 4;345:e5661. DOI: [10.1136/bmj.e5661](https://doi.org/10.1136/bmj.e5661). PMID: 22951546.
6. Billot L, Copas A, Leyrat C, Forbes A, Turner EL. How should a cluster randomized trial be analyzed? *J Epidemiol Popul Health*. 2024 Feb;72(1):202196. DOI: [10.1016/j.jep.2024.202196](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.202196). Epub 2024 Feb 10. PMID: 38477477; PMCID: [PMC7616648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7616648/).

Introduction to Cluster Randomized Trials

Emiliano Rossi 

*Hospital Italiano de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):265-268

Received: 29/06/2026 / Accepted: 10/08/2026 / Published online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.668>

As healthcare professionals, we frequently read studies evaluating new interventions. Traditionally, most of these studies are individually randomized controlled trials, in which individual patients are randomly assigned to a new treatment. However, we may also encounter a different methodological design: the cluster-randomized controlled trial (cRCT).

To critically appraise these studies, we need to understand what a cRCT is, why it is used, and whether the appropriate methodology was applied. The purpose of this article is to provide the tools to assess the quality and validity of these trials.

What is a cluster?

Clustered data is a hierarchical or multilevel structure in which participants are grouped according to their environment. The data can be structured at two levels

(e.g., patients by treating physicians) or at three levels (e.g., patients by treating physicians and treating physicians by hospitals). Individuals within the same cluster share unmeasured characteristics of that cluster (such as care protocols) or population characteristics (such as the average severity of the condition treated at a high-complexity center).¹

Observations of individuals within the same cluster tend to be correlated; that is, they are not independent.² Even after adjusting for measured characteristics, the results for two patients treated at the same endoscopy center, for example, will tend to be more similar to each other than the results for two patients treated at different centers. This may be attributable to unmeasured characteristics, such as the expertise of the center's endoscopists, sedation protocols, or the socioeconomic characteristics of the patient population attending the centers.¹

The intraclass correlation coefficient (ICC) measures the proportion of total outcome variance that can be attributed to differences between clusters. Its values range from 0 (no similarity or group effect) to 1 (all individuals in the cluster have the same outcome). Reporting the ICC allows for quantifying the effect of clustering.¹

Why a cRCT instead of an individual clinical trial?

If individual trials are the gold standard, why would a researcher decide to randomize entire clusters rather than individual patients?

Correspondence: Emiliano Rossi
Email: emiliano.rossi@hospitalitaliano.org.ar

Several reasons that justify this approach include:³

1. Preventing treatment contamination: this occurs when participants in the control group are also exposed to the intervention under study. Let's consider a study is designed to evaluate a new dietary counseling protocol for patients with irritable bowel syndrome. If patients are randomized individually, within the same clinic, treating physicians would have to apply the new protocol to patients in the intervention group and standard care to those in the control group. In practice, it would be difficult for the physicians at this clinic not to be influenced by the new educational approach, and they would likely apply elements of the new counseling protocol to patients in the control group. In contrast, randomizing entire clinics (clusters) to implement either the new protocol or usual care avoids this risk of contamination.

2. Nature of the intervention: cluster randomization is the only feasible method in certain settings.² Many interventions operate at the group level, modifying the physical or social environment, and therefore cannot be delivered to individuals in isolation. For example, implementing a new electronic health record system for colorectal cancer screening alerts will affect the entire hospital equally.

3. Logistical feasibility: In some cases, it may be more cost-effective and convenient to implement a cluster-based intervention, such as when expensive equipment requiring extensive training is used.

What are the consequences of ignoring the existence of clusters?

Analyzing a cRCT by comparing all treated individuals with all controls as if they were not grouped is an error. Ignoring the effect of the intra-cluster correlation underestimates the variance and overestimates the significance of the differences. It is worth noting that even small ICC values are sufficient to yield spuriously narrow confidence intervals and artificially low *P*-values. For example, a simulation study using previously published data showed that an ICC of 0.02 increased the probability of committing a Type I error to 9% (rather than the 5% assumed by the authors).^{1,4} Thus, an investigator might conclude that an intervention is statistically significant and clinically relevant, when in fact the result was due to chance and the use of an

inappropriate statistical method that did not account for clustering.

What should be considered when calculating the sample size for a cRCT?

Because observations within the same cluster are not independent, a cRCT is statistically less efficient than a conventional clinical trial. This means that to achieve the same statistical power, a larger number of participants must be recruited. If m is the cluster size (assuming an equal number of individuals in each cluster) and ρ (rho) is the ICC, the inflation factor or design effect associated with cluster randomization is $1 + (m-1)\rho$. When assessing sample size, it is important to note that adding more participants within a single cluster has a limit to its usefulness. Therefore, to improve the study's statistical power it is always more efficient to increase the number of clusters than to increase the number of individuals per cluster.³⁻⁵

What is the unit of randomization in a cRCT?

To serve as valid units of randomization, clusters must have identifiable characteristics and boundaries, whether structural, jurisdictional, or geographic.⁴

How should a cRCT be analyzed?

There are statistical procedures that account for clustering and prevent erroneous results. When reviewing the methods section of an article, we should determine which approach was used. There are two main approaches: cluster-level analysis and individual-level analysis.⁶

1. Cluster-level analysis: this is a straightforward technique that is often preferable when the total number of clusters in the trial is very small (e.g., fewer than 15 per arm). It involves first summarizing individual-level data by calculating means or proportions for each cluster (e.g., the *H. pylori* eradication rate observed at each center) and, second, comparing these aggregated effect measures using conventional statistical tests (such as Student *t* test for independent samples). Its advantage is that the ICC does not need to be modeled; its disadvantage is the loss of analytical flexibility because adjustment for covariates (such as age or comorbidities) is difficult.³

2. Individual-level analysis: due to its flexibility, the most common approach is to use all patient data applying regression models that account for the hierarchical structure of the data. There are two main families of models for this purpose:

Generalized estimating equation models (GEE, or marginal models): These estimate regression coefficients by treating the variation between clusters as a nuisance parameter that must be corrected for. The result of a GEE model is interpreted as a marginal effect or population average. In other words, it tells us the average effect of the intervention across the entire study population. One of its limitations is that it can handle only a single level of clustering (e.g., clustering by hospital, but not by physician within the hospital simultaneously). In addition, they may underestimate the standard error if the number of clusters is small.¹

Multilevel regression models (hierarchical models, mixed-effects models, or random-effects models): These models begin with a conventional regression and then include cluster-specific random effects, which account for the homogeneity of the results within each group. Unlike GEE models, multilevel models estimate the conditional or cluster-specific effect. This means that the estimated effect represents the expected change in the outcome when comparing two individuals belonging to the same cluster. Furthermore, these models allow us to decompose the total variance by calculating what percentage of the variation is attributable to differences between clusters versus variation among individuals. Another advantage is that they allow for the handling of multiple levels of clustering (for example, patients by treating physicians, who are in turn grouped by hospital). However, these models are more complex and require assumptions about the distribution of cluster-specific random effects.

3. Covariance analysis (ANCOVA) models: These can be used at both the cluster and individual level. They allow the final outcome to be adjusted for a covariate, in this case, the baseline or pre-randomization values of the outcome variable (provided that this variable is continuous).

Using ANCOVA at the individual-level is a re-

commended strategy when there are limitations in statistical power, as it allows for a reduction in the required sample size.

Another consideration is the analytical strategy. It must be defined in advance what to do when participants or entire clusters do not adhere to the assigned treatment. In superiority trials, it is recommended to perform an intention-to-treat analysis: this means analyzing all participants based on the treatment assigned during randomization, regardless of whether they actually adhered to it. The intention-to-treat analysis tends to reduce the Type I error compared to the per-protocol analysis.

How should one report or evaluate the publication of a cluster-randomized controlled trial (cRCT)?

Several literature reviews have identified critical deficiencies in the publication of cRCTs. For this reason, an extension of the 2010 CONSORT statement for cluster trials was developed and published in 2012. It included a checklist of elements that must be present in the reporting of these studies. Additional information must be included that is not required for individual clinical trials, such as analysis methods that account for clustering, the number of clusters, their size, and, above all, the estimate of the ICC along with its degree of uncertainty.⁵

In conclusion, the validity of the results of a cluster-randomized controlled trial depends on the use of the appropriate methodology. By answering the questions outlined above, we are able to critically appraise this type of study.

Intellectual property. *The author declares that the data presented in the manuscript are original and were carried out at his belonging institution.*

Funding. *The author declares that there were no external sources of funding.*

Conflict of interest. *The author declares that he has no conflicts of interest in relation to this article.*

Copyright

© 2026 *Acta Gastroenterológica latinoamericana*. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: Rossi E. Introduction to Cluster Randomized Trials. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2026;56(3):265-268. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.668>

References

1. Austin PC, Kapral MK, Vyas MV, Fang J, Yu AYY. Using Multilevel Models and Generalized Estimating Equation Models to Account for Clustering in Neurology Clinical Research. *Neurology*. 2024 Nov 12;103(9):e209947. DOI: [10.1212/WNL.0000000000209947](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209947). Epub 2024 Oct 11. PMID: 39393031; PMCID: PMC11469681.
2. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG; CONSORT group. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2004 Mar 20;328(7441):702-8. DOI: [10.1136/bmj.328.7441.702](https://doi.org/10.1136/bmj.328.7441.702). PMID: 15031246; PMCID: [PMC381234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC381234/).
3. Campbell MJ, Walters SJ. How to Design, Analyse and Report Cluster Randomised Trials in Medicine and Health Related Research. Chichester: John Wiley & Sons; 2014.
4. Brown AW, Li P, Bohan Brown MM, Kaiser KA, Keith SW, Oakes JM, Allison DB. Best (but oft-forgotten) practices: designing, analyzing, and reporting cluster randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2015 Aug;102(2):241-8. DOI: [10.3945/ajcn.114.105072](https://doi.org/10.3945/ajcn.114.105072). Epub 2015 May 27. PMID: [26016864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26016864/); PMCID: PMC4515862.
5. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG; CONSORT Group. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2012 Sep 4;345:e5661. DOI: [10.1136/bmj.e5661](https://doi.org/10.1136/bmj.e5661). PMID: 22951546.
6. Billot L, Copas A, Leyrat C, Forbes A, Turner EL. How should a cluster randomized trial be analyzed? *J Epidemiol Popul Health*. 2024 Feb;72(1):202196. DOI: [10.1016/j.jep.2024.202196](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.202196). Epub 2024 Feb 10. PMID: 38477477; PMCID: PMC7616648.

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist and Gastrointestinal Adverse Effects: A Comprehensive Review

Julio Zúñiga Cisneros  · Michael Camilleri  · Madhusudan Grover 

Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic.
Rochester, Minnesota, USA.

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):269-288

Received: 12/09/2026 / Accepted: 23/09/2026 / Published online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.690>

Summary

Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) has transformed the management of type 2 diabetes and obesity, with expanding indications now spanning cardiovascular, renal, and hepatic disease. As exposure broadens across increasingly diverse populations, gastrointestinal adverse events (GIAEs) have emerged as the dominant tolerability limitation and a leading drug-related reason for discontinuation of treatment. This review synthesizes the mechanisms, clinical spectrum, and management of GLP-1 RA-associated GIAEs. These effects arise from a dual peripheral-central mechanism: peripheral receptor activation slows gastric motility, whereas activation in the area postrema and nucleus tractus solitarius (NTS) drives nausea and emesis. This dual mechanism explains why symptom severity may correlate poorly with the measured degree of gastric-emptying delay

and why centrally acting antiemetics are most widely used to relieve nausea and emesis. Across clinical trials, nausea, emesis, diarrhea, constipation, and abdominal pain follow a consistent dose- and indication-dependent gradient, with the highest incidence observed with higher-dose obesity and MASH regimens and multi-agonist molecules. Most symptoms are mild, emerge during dose escalation, and attenuate over time, though a clinically important minority of patients experience persistent symptoms, and a subset develops gastroparesis. Management should rest on anticipation and screening of gastrointestinal symptoms at baseline, pretreatment counseling, gradual up-titration, and dietary measures before pharmacotherapy. Future priorities include standardized motility measurements and endpoints, predictive biomarkers, and evidence-based management algorithms.

Keywords. Glucagon-like peptide-1 receptors, drug-related side effects, nausea, gastroparesis, obesity, diabetes.

Efectos adversos gastrointestinales del agonista del receptor de GLP-1: revisión narrativa

Resumen

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA) han transformado el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, con indicaciones en expansión que abarcan enfermedades cardiovasculares, renales y he-

Correspondence: Madhusudan Grover
Email: grover.madhusudan@mayo.edu

páticas. A medida que su uso se extiende a poblaciones diversas, los eventos adversos gastrointestinales (GIAE) se han convertido en la principal limitación de tolerabilidad y una causa frecuente de suspensión del tratamiento. Esta revisión sintetiza los mecanismos, el espectro clínico y el manejo de los GIAE asociados con los GLP-1 RA. Estos efectos resultan de mecanismos periféricos y centrales: la activación periférica de los receptores enlentece la motilidad gástrica, mientras que la activación en el área postrema y el núcleo del tracto solitario podría contribuir a las náuseas y los vómitos. Esta dualidad explica la escasa correlación entre la intensidad de los síntomas y el retraso medido del vaciamiento gástrico, así como el uso frecuente de antieméticos de acción central. En ensayos clínicos, las náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal muestran un gradiente dependiente de la dosis y la indicación, con mayor frecuencia a dosis altas empleadas para obesidad y esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), así como con agonistas múltiples. La mayoría de los síntomas son leves, aparecen durante el escalamiento y disminuyen con el tiempo; sin embargo, una minoría presenta síntomas persistentes y un subgrupo desarrolla gastroparesia. El manejo debe ser anticipatorio e incluir evaluación basal, educación y medidas dietéticas antes del tratamiento farmacológico. Las prioridades futuras incluyen estandarizar las mediciones de motilidad gastrointestinal, identificar biomarcadores predictivos y desarrollar algoritmos de manejo basados en evidencia.

Palabras claves. Receptores del péptido similar al glucagón tipo 1, efectos adversos relacionados con los medicamentos, náuseas, gastroparesia, obesidad, diabetes.

Abbreviations

GLP-1 RA: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

GIAEs: Gastrointestinal adverse events.

MASH: Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis.

T2DM: Type 2 diabetes mellitus.

DGE: Delayed gastric emptying.

DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4.

GIP: Glucose-dependent insulintropic polypeptide.

BMI: Body mass index.

MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

CKD: Chronic kidney disease.

GI: Gastrointestinal.

CNS: Central nervous system.

cAMP: Cyclic adenosine monophosphate.

PKA: Protein kinase A.

GABA: Gamma-aminobutyric acid.

NTS: Nucleus tractus solitarius.

GET_{1/2}: Gastric half-emptying time.

CI: Confidence interval.

SMD: Standardized mean difference.

SC: Subcutaneous.

NNH: Number needed to harm.

RCT: Randomized controlled trial.

SGLT2: Sodium-glucose cotransporter-2.

IBS: Irritable bowel syndrome.

GERD: Gastroesophageal reflux disease.

IBD: Inflammatory bowel disease.

GFR: Estimated glomerular filtration rate.

GES: Gastric emptying scintigraphy.

1. Introduction and Prevalence of GLP-1 Use

1.1 Evolution and Therapeutic Indications of GLP-1 RA

GLP-1 RA represents a paradigm shift in managing T2DM and obesity in the last decade.^{1, 2} Their development traces to the 1960s discovery of the incretin effect, the observation that oral glucose elicits greater insulin secretion than intravenous glucose, implicating gut-derived hormones in glycemic regulation.^{3, 4} GLP-1 RA, secreted by intestinal L-cells in response to nutrient ingestion, modulates glucose homeostasis through insulin stimulation, glucagon suppression, DGE, and central satiety signaling.^{5–7}

The first GLP-1 RA, exenatide, a synthetic exendin-4 analogue, isolated from *Heloderma suspectum* saliva that shares 53% sequence homology with human GLP-1 and resists DPP-4 mediated degradation, received FDA approval in 2005. Subsequent agents expanded the class: liraglutide (2010), dulaglutide (2014), and semaglutide (2019).^{8, 9} GLP-1 RA is classified according to plasma half-life and duration of GLP-1 receptor activation as short-acting (exenatide twice-daily) or long-acting (lixisenatide once-daily, liraglutide once daily, and dulaglutide and semaglutide once-weekly). Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 RA, further broadened the therapeutic landscape following FDA approval in 2022–2023. Retatrutide, a triple GIP/GLP-1, is currently pending regulatory approval.¹⁰ Other dual agonists such as cagrilintide/semaglutide (which target the amylin receptors) are also in development.

Approved indications include glycemic control in T2DM, chronic weight management (BMI ≥ 30 kg/m², or ≥ 27 kg/m² with at least one weight-related comorbidity), MASLD/MASH, and cardiovascular risk reduction in T2DM patients with established atherosclerotic disease.^{9, 11–13} Emerging evidence continues to expand the therapeutic scope of this class. For example, the FLOW

trial has established a cardio-renal protective role in patients with CKD.¹⁴

1.2 Trends in the Use of GLP-1 RA

GLP-1 RA utilization has grown exponentially over the past decade, driven by expanding indications, robust efficacy data, and growing recognition of cardiometabolic benefits. Prescriptions of formulations approved only for T2DM agents (Ozempic, Rybelsus, Mounjaro, Victoza) grew at a mean annual rate of 38.5% between July 2017 and February 2024, from 0.3 to 3.5 million monthly prescriptions. In parallel, uptake among patients with comorbid T2DM and obesity climbed from 2.4% (2010) to 34.3% (2024), accelerating most steeply after the approvals of semaglutide and tirzepatide.^{15–17}

Real-world data from the NIH *All of Us* cohort reveal that nearly 40% of current GLP-1 RA users carry no T2DM diagnosis, reflecting substantial uptake for obesity management.¹⁸ This shift carries direct clinical relevance, as obesity-focused regimens typically employ higher doses and thus greater GI exposure than the doses required for glycemic indications.^{15, 19–20} As GLP-1 RA exposure expands across increasingly diverse patient groups, a thorough understanding of their gastrointestinal safety profile becomes essential for physicians.

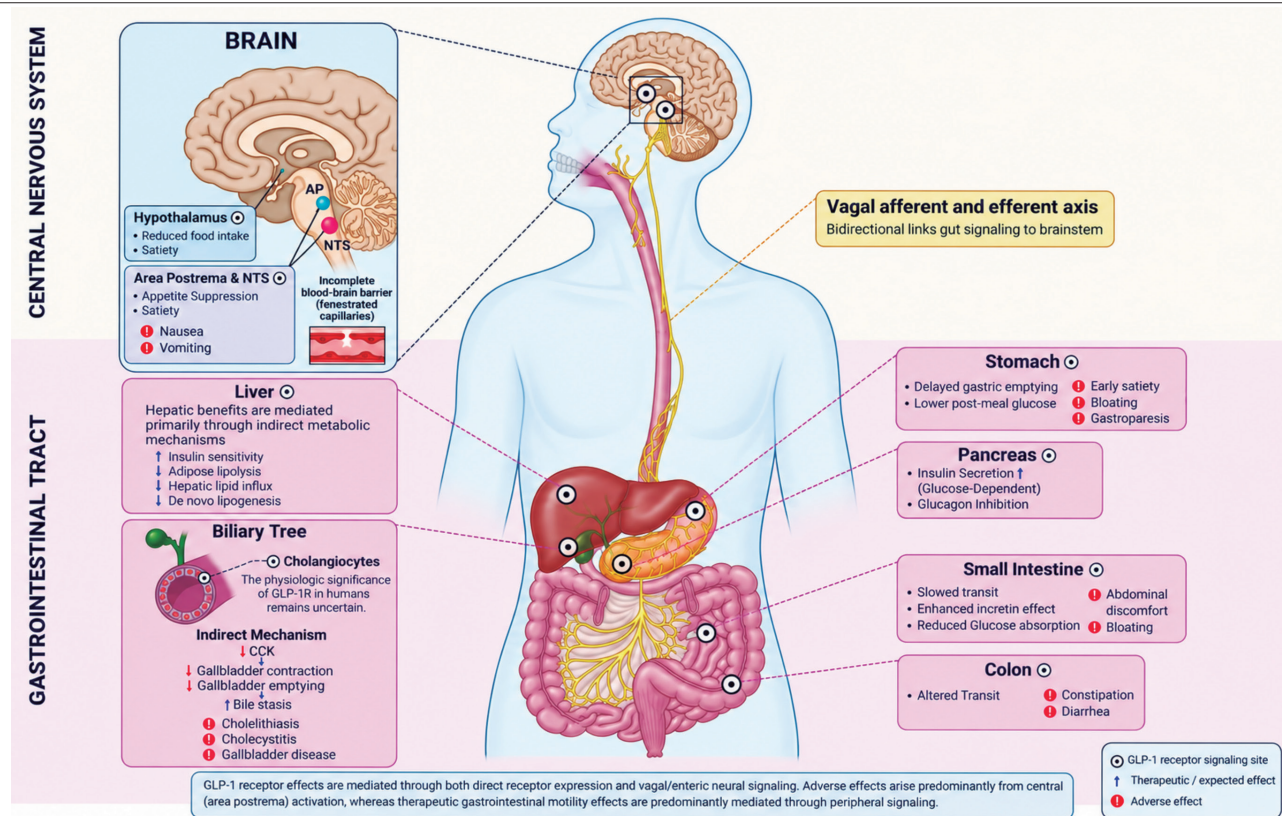
2. Pathophysiological Mechanisms of Gastrointestinal Adverse Events

2.1 GLP-1 Receptor Distribution and Signaling

Understanding GLP-1 RA induced GIAEs requires familiarity with receptor distribution across the gut and CNS. The GLP-1 receptor is a class B G-protein-coupled receptor that, upon ligand binding, activates adenylyl cyclase, elevates intracellular cAMP, and engages downstream PKA and exchange protein directly activated by cAMP signaling pathways.^{21, 22}

GLP-1 receptors are expressed throughout the GI tract in gastric smooth muscle, enteric neurons, and vagal afferent terminals of the stomach; and in enteroendocrine cells, smooth muscle, and the myenteric plexus of the small intestine mediating effects on motility, secretion, accommodation, and nutrient absorption.^{5, 6, 23} Critically, GLP-1 receptors are also expressed in key CNS regions: the area postrema, NTS, hypothalamus, and brainstem.^{6, 22} The area postrema, lacking a complete blood-brain barrier, functions as a chemoreceptor trigger zone for emesis and carries high GLP-1 receptor density.^{24, 25} The NTS integrates vagal afferent input with central satiety and nausea pathways, forming a functional axis with peripheral gut signaling (See Figure 1).²²

Figure 1. Central and Peripheral Mechanisms Underlying the Therapeutic and Gastrointestinal Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists



This dual peripheral-central receptor architecture explains both the therapeutic actions and GIAEs of GLP-1 RA. Emerging evidence suggests that peripheral GLP-1 receptor activation via vagal afferents and direct enteric nervous system signaling mediates DGE and altered motility, effects that are therapeutically desirable for suppressing postprandial glucose and inducing satiety.^{6, 22, 26, 27} In contrast, there is evidence from experimental animal studies that nausea and vomiting arise from central effects of GLP-1.²⁸

Centrally located GLP-1 receptors modulate gastric slow waves and cardiovascular function in ferrets consistent with the induction of nausea predominantly through central signaling, e.g. at the area postrema.^{28, 29} Preclinical studies demonstrate that area postrema-specific GLP-1 receptor ablation abolishes retching-like behavior without compromising metabolic benefits, suggesting a dissociation between emetic and metabolic pathways. While preserving therapeutic efficacy for glycemic control and satiety, GIP receptor co-agonism may attenuate emesis through GABAergic inhibitory neurons in the area postrema/NTS that locally silence the same emetic circuitry activated by GLP-1 receptor signaling.^{30, 31}

2.2 Effects on Gastric Emptying

DGE is one of the adverse effects most associated with GLP-1 RA, although the proportion of patients who objectively develop DGE varies across studies. However, this delay appears to attenuate over time, a phenomenon known as tolerance.^{8, 32–34}

Meier *et al.* demonstrated that intravenous GLP-1 infusion at pharmacological concentrations was associated with 74% gastric retention at 4 hours compared with 34% with placebo.³⁵ The magnitude of this effect is driven less by potency than by receptor-occupancy kinetics. Short-acting agents, such as twice-daily exenatide, have plasma half-lives of 2–3 hours and produce intermittent supraphysiologic receptor stimulation, preserving receptor sensitivity and causing pronounced, sustained delays in gastric emptying.³⁶ In a meta-analysis, GLP-1 RA significantly delays gastric emptying of solids, increasing GET_{1/2} by a mean of 74 minutes (95% CI, 46–101), with a large effect size (SMD 2.38; 95% CI, 1.05–3.71; $p < 0.001$). The delay was greater with short-acting agents, which prolonged GET_{1/2} by 116 minutes (SMD 3.86).³⁷ In contrast, long-acting agents, including liraglutide and dulaglutide, provide near-continuous receptor occupancy, leading to tolerance and attenuation of the gastric effect over time.^{36, 38}

This distinction has important clinical implications. Short-acting agents primarily reduce postprandial glucose excursions by slowing gastric emptying, whereas long-acting agents lower fasting glucose mainly through insulinotropic and glucagon-suppressive effects.^{36, 38, 39}

A longitudinal analysis from a clinical trial of patients with normal GE at baseline treated with liraglutide ($n = 67$) further illustrates this pattern: 57% developed significant DGE after treatment for 5 weeks, but tolerance led to normalization in approximately half of these patients by 16 weeks, leaving persistent delay in about 30%. Consistently, the median delay decreased from 70 minutes at 5 weeks to 30.5 minutes at 16 weeks, although it remained statistically significant.³⁴ This residual delay is clinically relevant: further analysis suggests that it correlates with weight loss, explaining approximately 20% of its variance, and that it may contribute to retained gastric contents and periprocedural aspiration risk.^{40, 41}

Although GLP-1 RA can delay gastric emptying, the severity of nausea does not correlate linearly with the degree of gastric delay.^{42–44} This dissociation is supported by the observation that long-acting agents may cause nausea despite tolerance of gastric effects.^{6, 22, 42} Overall, nausea appears to be driven primarily by central mechanisms, as discussed in Section 2.1. This is consistent with the greater clinical benefit of centrally acting antiemetics, such as ondansetron, compared with prokinetic agents.^{31, 45, 46}

Taken together, these observations support a multimodal approach that addresses both peripheral and central mechanisms, tailored to individual patient's symptom profile, consistent with the predominant clinical use of antiemetics.

2.3 Effects on Intestinal Motility and Transit

Beyond the stomach, GLP-1 RA significantly influences small intestinal and colonic motility, explaining the diverse GI symptoms encountered in clinical practice.

In the small intestine, a clinical trial in patients with T2DM demonstrated that exenatide reduces proximal pressure waves by approximately 30%, decreases intestinal flow velocity, and prolongs small bowel transit by 20–40 minutes.²³ These effects attenuate nutrient absorption and enhance incretin signaling contributing to therapeutic efficacy but also likely predispose to bloating, abdominal discomfort, and altered bowel habits.^{6, 23}

Effects of GLP-1 RA on small intestinal motility can also be inferred from a 4-week treatment cross-over study with daily SC administration of liraglutide (dose escalated from 0.6 mg to 1.8 mg/day), which reduced chronic high bowel frequency in eight patients with colectomy and ileal pouch anal anastomosis.⁴⁷

Colonic responses are more heterogeneous and likely explain the paradoxical occurrence of diarrhea and constipation across patients. Some evidence supports delayed colonic transit favoring constipation, while other data suggest accelerated transit or altered secretion driving diarrhea.^{32, 48, 49} A retrospective case series using the wireless motility capsule documented prolonged whole-gut transit time in more than 40% of patients treated with GLP-1 RA.⁵⁰ A preliminary report of a propensity score-weighted retrospective cohort study of adult patients with T2DM and/or obesity who underwent clinically-indicated whole-gut transit assessment over 48 hours at a tertiary referral practice found that GLP-1 receptor agonist is associated with delayed colonic transit in almost 30% of individuals, compared with less than 20% in controls.⁵¹

The mechanisms likely involve direct effects on colonic smooth muscle, enteric nervous system modulation, and altered nutrient delivery from changes in upper gastrointestinal transit. This heterogeneity may reflect differences in GLP-1 receptor signaling pathways, regional colonic effects, and patient-specific factors, all of which remain under investigation.^{22, 32, 33, 48, 52}

GLP-1 RA may additionally influence intestinal secretion and mucosal permeability through enterocyte-level effects, though these mechanisms remain incompletely characterized.^{52, 53}

2.4 Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Factors

The gastrointestinal tolerability of GLP-1 RA is influenced by four key pharmacological factors: dose-response relationships, formulation class, tolerance, and drug interactions.^{8, 54}

Higher doses of GLP-1 RA are associated with an increased risk of GIAEs.^{54, 56} These events, most commonly nausea, vomiting, diarrhea, and constipation, follow a consistent dose-response pattern and occur most frequently during dose escalation.⁵⁶ Higher event rates have been reported with maximal or higher doses of dulaglutide, semaglutide, and tirzepatide in clinical trials (See Table 1).

Although formulation class and pharmacokinetic profile influence the pattern of GIAEs, they do not reliably predict overall tolerability.^{10, 56, 57} In general, long-acting

agents provide steadier drug exposure, and are often considered better tolerated.^{4, 7, 32, 58} However, clinical trial data do not uniformly support this assumption, as several long-acting agents, particularly higher-dose semaglutide and tirzepatide, are consistently associated with GIAEs (See Table 1). In contrast, the oral versus injectable route appears less important once dose and systemic exposure are considered, with agent-specific properties driving much of the variability.⁵⁴

Tolerance and longer exposure may reduce gastrointestinal symptoms during GLP-1 RA therapy.^{6, 23, 33, 59} Gastric emptying delay and related symptoms often attenuate after initiation, as discussed in Section 2.2. This adaptation appears stronger for peripheral motility effects than for centrally mediated nausea, which may persist in susceptible patients.^{24, 25, 32}

Finally, data on drug–drug and comorbidity interactions affecting GLP-1 RA gastrointestinal tolerability remain limited. Some evidence suggests additive symptom burden with metformin and higher risk with motility-slowing agents or baseline gastroparesis; however, recommendations largely rely on indirect analyses, case series, and expert guidance.^{54–56, 60–62}

3. Clinical Manifestations of GIAEs

GI-related discontinuation is a clinically important marker of tolerability. In randomized trials, discontinuation attributable to GIAEs ranges from under 2% to approximately 19% with high-dose GLP-1 RA varying by agent, dose, indication, and trial design.^{8, 57, 63} Nausea and vomiting account for most withdrawals, followed by diarrhea, abdominal pain, and constipation (See Table 1).

Discontinuation usually occurs during dose escalation, when symptoms peak; for example, in the STEP program trials, the cumulative incidence of first GIAEs plateaued after week 20, and most discontinuations occurred within the escalation period. Risk is higher with rapid escalation, baseline GI symptoms, metformin use, pre-existing GI disease, female sex, and obesity.^{10, 15, 45, 61, 64} Notably, elevated GI symptom rates did not uniformly translate into treatment discontinuation: in ESSENCE, discontinuation due to adverse events was numerically lower with semaglutide than placebo despite substantially higher GI event rates, and in the randomized phase of STEP-4 discontinuation was nearly identical between treatment arms, suggesting that with gradual titration, established tolerance, and adequate counseling, GIAEs are largely manageable.^{13, 65}

Table 1. Reported Gastrointestinal Adverse Events in GLP-1 Receptor Agonist Clinical Trials, Stratified by Treatment Indication

Trial (Name)	Intervention	Main Outcome	GIAEs†	GIRD‡	Total % reported GIAEs	NNH (Leading to discontinuation for all causes)§
Diabetes Trials						
SUSTAIN-6 ⁷³	Semaglutide 0.5-1.0 mg SC	MACE: HR 0.74 ($p = 0.02$); HbA1c ↓ 1.0-1.1%	Nausea: 17.3% vs 6% Vomiting: 10.5% vs 3.5% Diarrhea: 17.9% vs 9% Constipation: 8% vs 4.5% Abdominal pain: 7% vs 5%	5.1% vs 0.9%	42% vs 22%	15/17
SUSTAIN 1 to 5 ¹⁰⁵	Semaglutide SC 0.5-1.0 mg SC	HbA1c ↓ -1.2% to -1.8% vs comparators; weight ↓ 3-6 kg	Nausea: 15-19% vs 6% Diarrhea: 10-13% vs 6% Vomiting: 7-8% vs 3% Constipation: 6% vs 3-4%	5.1% vs 0.9%	39-42% vs 22-25%	18-21
PIONEER1-8 ^{60, 67, 83-84, 86-87}	Oral semaglutide (3/7/14 mg) vs placebo	HbA1c ↓ -0.6% to -1.5% vs comparators (placebo, empagliflozin, sitagliptin, liraglutide)	Nausea: 15.4-19.1% vs 6.3% Diarrhea: 10.1-12.6% vs 5.7% Vomiting: 6.6-7.5% vs 2.8-3.3% Constipation: 5.8-6.5% vs 2.7-3.7%	8.7 vs 4.2%	39.1% vs 24.8%	22
SOUL ¹⁰⁵	Oral Semaglutide 14 mg vs placebo	MACE: HR 0.86 (95% CI 0.77-0.96, $p = 0.006$). First oral GLP-1 CV benefit	Nausea: 15% vs 5% Vomiting: 8% vs 3% Diarrhea: 11% vs 6% Constipation: 8% vs 4%	6.4% vs 2.0%	45% vs 20%	26
SURPASS-1 ⁸²	Tirzepatide 5/10/ 15 mg vs placebo (T2DM)	HbA1c ↓ -2.09% (15 mg) vs +0.04% placebo; $p < 0.001$	Nausea: 12-18% vs 6% Vomiting: 4-8% vs 2% Diarrhea: 12-22% vs 8% Constipation: 6-11% vs 4% Abdominal pain: 5-7% vs 3%	2/5/7% vs 1%	36-50% vs 22%	NC/50/25
SURPASS-2 ⁹¹	Tirzepatide 5/10/15 mg vs semaglutide 1 mg	HbA1c ↓ -2.01% with 5 mg; -2.30% with 15 mg vs -1.86% semaglutide 1 mg; superior weight loss	Nausea: 17-22% vs 18% Vomiting: 7-12% vs 11% Diarrhea: 14-20% vs 16% Constipation: 7-11% vs 9%	5.1/ 7.7/ 7.9 vs 3.8%	40-55% vs 45%	77/26/24
SURPASS-3 ¹²²	Tirzepatide 5/10/15 mg vs insulin degludec	HbA1c ↓ -2.37% with 15 mg) vs -1.34% with insulin degludec; weight ↓ -13.9 kg vs +3.0 kg	Nausea: 12/18/24% vs 2% Vomiting: 6/8/10% vs 1% Diarrhea: 15/15/17% vs 4% Constipation: 8-13% vs 3% Abdominal pain: 5-8% vs 3%	3-7% vs 1%	42-58% vs 18%	20
SURPASS-4 ⁷²	Tirzepatide 5/10/15 mg vs insulin glargine	HbA1c ↓ -2.24% with 5 mg; -2.58% with 15 mg vs -1.44% insulin glargine; CV safety established	Nausea: 12/16/23% vs 2% Vomiting: 5/8/9% vs 2% Diarrhea: 13/20/22% vs 4% Constipation: 5/4/4% vs 1% Abdominal pain: 6-8% vs 3%	3-11% vs 1%	33-53% vs 19%	17/25/17
SURPASS-5 ⁷⁰	Tirzepatide 5/10/15 mg vs placebo (on insulin)	HbA1c ↓ -2.11% is 5 mg; 15 mg was -2.34% vs -0.86% placebo (on insulin); weight ↓ -9.5 kg	Nausea: 13/15/18% vs 2.5% Vomiting: 7/9/13% vs 2.5% Diarrhea: 12/17/21% vs 10% Constipation: 9-13% vs 4% Abdominal pain: 6-8 vs 3	5/6/7% vs 1%	46-58% vs 22%	29/17/12
SURPASS-CVOT ⁸⁸	Tirzepatide up to 15 mg vs dulaglutide 1.5 mg	MACE: HR 0.92 (95% CI 0.83-1.01); non-inferiority vs dulaglutide	Nausea: 25.1% vs 22.4% Vomiting: 9% vs 6% Diarrhea: 24.8% vs 19% Constipation: 10% vs 7% Abdominal pain: 6% vs 5% Pancreatitis 0.6% vs 0.6%	13.3% vs 10.2%	42.5% vs 36%	15

Continues A, B, C

Continuation A. Table 1.

Trial (Name)	Intervention	Main Outcome	GIAEs†	GIRD‡	Total % reported GIAEs	NNH (Leading to discontinuation for all causes)§
REWIND ⁹⁴	Dulaglutide 1.5 mg weekly vs placebo	MACE: 12.0% (dulaglutide) vs 13.4% (placebo) HR 0.88 ($p = 0.026$); broader primary prevention	Nausea: 12.4% vs 6.4% Vomiting: 6.6% vs 3.3% Diarrhea: 12.6% vs 7.7% Constipation: 5.9% vs 4.3% Abdominal pain: 6.4% vs 4.8%	1-3% vs 0	47.4 vs 34.1%	35
EXSCEL ¹²³	Exenatide ER 2 mg weekly vs placebo	11.4% (exenatide) vs 12.2% (placebo) HR 0.91 (95% CI 0.83-1.00). Exenatide met noninferiority ($p < 0.001$) but did not achieve superiority ($p = 0.06$)	Nausea: 10.2% vs 5.5% Vomiting: 6.8% vs 3.2% Diarrhea: 9.3% vs 6% Constipation: 4.5% vs 3.5% Abdominal pain: 5.4 %vs 4%	Not reported	Not reported	NC
ELIXA ¹²⁴	T2DM recent ACS. Lixisenatide 10-20 mcg daily vs placebo	MACE: HR 1.02 (95% CI 0.89-1.17; $p < 0.001$ for noninferiority, $p = 0.81$ for superiority)	Nausea: 24% vs 10% Vomiting: 10.5% vs 4% Diarrhea: 8% vs 5.5% Constipation: 3.5% vs 2.5% Abdominal pain: 5.5% vs 4.5%	4.9% vs 1.2%	30-36% vs 6-14%	24
HARMONY (CVOT) ⁵⁸	Albiglutide 30-50 mg weekly vs placebo	MACE: 7% (albiglutide) vs 9% (placebo) – HR 0.78 (95% CI 0.68-0.90; $p = 0.0006$ for superiority)	Nausea: 23.7% vs 12% Vomiting: 9.5% vs 4.2% Diarrhea: 13.8% vs 8.8% Constipation: 6.5% vs 4.5% Abdominal pain: 6.5% vs 4.5%	1.7% vs 1.5%	41.9% vs 35.5%	NC
TRANSCEND T2D-1 (Phase 3, 40 wk, $n = 537$) ⁶⁸	Retatrutide 4/9/12 mg SC weekly vs placebo (2 mg start, 4-weekly escalation)	HbA1c ↓ –1.69% / –1.86% / –1.94% (4/9/12 mg) vs –0.81% placebo; ETD –0.88% / –1.04% / –1.12%, all $p < 0.0001$. Weight ↓ –11.5% / –13.9% / –15.3% vs –2.6%	Nausea: 16.4/19.5 / 26.5% vs 3.7 Vomiting: 15.7/15.0 / 17.6% vs 2.2% Diarrhea: 18.7/26.3 / 22.8% vs 4.5%	2.2/ 4.5/ 5.1% vs 0	68-80% vs 28%	46/23/20
Obesity Trials						
STEP-1 ⁷⁴	Semaglutide 2.4 mg vs placebo	Weight ↓ –14.9% vs –2.4% placebo; $p < 0.001$	Nausea: 44% vs 17.4% Diarrhea: 30% vs 15.9% Vomiting: 24.8% vs 6.6% Constipation: 24% vs 11%	4.5% vs 0.8%	73% vs 36%	27
STEP-2 (T2DM) ⁷¹	Semaglutide 2.4 mg vs 1.0 mg vs placebo (all groups lifestyle intervention)	Weight ↓ –9.6% vs –7% vs –3.4% placebo; $p < 0.001$	Nausea: 32.1% vs 14.1% Vomiting: 15.1% vs 5.4% Diarrhea: 19.5% vs 10.3% Constipation: 18.4% vs 9.8% Abdominal pain: 10.3% vs 6.7%	6.2%/ 5% vs 3.5%	63.5/ 57.5% vs 33%	37
STEP-3 ⁸⁰	Semaglutide 2.4 mg weekly vs placebo both groups intensive behavioral therapy	Weight ↓ –16.0% vs –5.7%; superior to lifestyle alone	Nausea: 58.2% vs 22.1% Vomiting: 27.3% vs 10.8% Diarrhea: 36% vs 22.1% Constipation: 22% vs 11.3%	3.4% vs 0%	82.8% vs 63.2%	33
STEP-4 (maintenance) ⁶⁵	Semaglutide 2.4 mg subcutaneously once weekly (16-week dose escalation, followed by maintenance to week 20); responders randomized 2:1 to continue semaglutide 2.4 mg or switch to placebo	Continued semaglutide –7.9% vs +6.9% (withdrawal); sustained loss with treatment	Nausea: 14.0% vs 4.9% Diarrhea: 14.4% vs 7.1% Constipation: 11.6% vs 6.3%	2.4% vs 2.2%	41.9% vs 26.1%	No difference (500)

Continuation B. Table 1.

Trial (Name)	Intervention	Main Outcome	GIAEs†	GIRD‡	Total % reported GIAEs	NNH (Leading to discontinuation for all causes)§
STEP-5 ¹²⁵	Semaglutide 2.4 mg vs placebo	Weight ↓ −15.2% vs −2.6% at 104 wks; sustained benefit	Nausea: 43% vs 16% Vomiting: 25% vs 7% Diarrhea: 30% vs 16% Constipation: 24% vs 11% Abdominal pain: 12% vs 8%	5.9% vs 4.6%	72% vs 35%	77
SELECT ¹⁰⁶	Semaglutide 2.4 mg vs placebo (no diabetes)	MACE HR 0.80 ($p < 0.001$); 20% CV risk ↓ in obese, no T2DM	Nausea: 44% vs 16% Vomiting: 25% vs 7% Diarrhea: 30% vs 16% Constipation: 24% vs 11% Abdominal pain: 12% vs 8%	10% vs 2%	74% vs 36%	13
SURMOUNT-1 ⁷⁹	Tirzepatide 5/10/15 mg vs placebo, randomization 1:1:1:1	Weight 72 weeks↓: Tirzepatide 5 mg: −15.0% Tirzepatide 10 mg: −19.5% Tirzepatide 15 mg: −20.9% Placebo: −3.1% ($p < 0.001$ for all)	Nausea: 24/33/31% vs 9.5% Vomiting: 8.3/10.7/12.2% vs 1.7% Diarrhea: 18.7/21.2/23% vs 7.3% Constipation: 16.8/17/12% vs 5.8% Abdominal pain: 9-12% vs 5% Dyspepsia: 8.9/9.7/11.3% vs 4.2%	1-10.5%	27.8 -72.8 vs 12.2	28
SURMOUNT-2 (T2D) ⁹⁰	Tirzepatide 10/15 mg vs placebo, randomization 1:1:1	Weight ↓ at 72 weeks: Tirzepatide 10 mg: −12.8% Tirzepatide 15 mg: −14.7% Placebo: −3.2% ($p < 0.0001$ for both)	Nausea: 20/22% vs 6% Vomiting: 11/13% vs 3% Diarrhea: 20/22% vs 9% Constipation: 8/9% vs 4%	4/7% vs 4%	40-55% vs 24%	33
SURMOUNT-3 ⁷⁷	Tirzepatide (maximum tolerated dose 10 or 15 mg) once weekly for 72 weeks following a 12-week intensive lifestyle intervention; randomized 1:1 to tirzepatide or placebo	Weight ↓ −18.4% (tirzepatide after lifestyle run-in) vs +2.5% placebo	Nausea: 39.7% vs 14% Vomiting: 13% vs 3% Diarrhea: 31% vs 9.2% Constipation: 23% vs 6.8%	10.5% vs 2%	55% vs 22%	12
SURMOUNT-4 ⁷⁸	Tirzepatide (maximum tolerated dose 10 or 15 mg) once weekly. Participants who tolerated treatment were then randomized 1:1 to continue tirzepatide or switch to placebo	Weight regains -5.5% vs +14.0% after withdrawal; continued loss with treatment	Nausea: 8.1% vs 2.7% Vomiting: 5.7% vs 1.2% Diarrhea: 10.7% vs 4.8% Constipation: 14% vs 5% Abdominal pain: 8 vs 4%	7.0 % initially then after randomization 1.8% vs 0.9%	50% vs 22%	111 (randomization period)
SCALE (Obesity) ⁸⁵	Liraglutide 3.0 mg daily vs placebo	Weight ↓ −8.4 kg vs −2.8 kg placebo at 56 wks; $p < 0.001$	Nausea: 41% vs 17% Vomiting: 15.7% vs 4.3% Diarrhea: 25% vs 10% Constipation: 19.4% vs 8.5% Abdominal pain: 11.5% vs 6.5%	6.4% vs 0.7%	68% vs 28%	18
Retatrutide Ph2 Obesity ⁷⁵	Retatrutide 4–12 mg vs placebo	Weight ↓ Placebo: −2.1% Retatrutide 1 mg: −8.7% Retatrutide 4 mg (combined): −17.1% Retatrutide 8 mg (combined): −22.8% Retatrutide 12 mg: −24.2% ($p < 0.001$ for all vs placebo) at 48 wks	Nausea: 14-45% vs 11% Vomiting: 3-26% vs 1% Diarrhea: 9-20% vs 11% Constipation: 7-16% vs 3% Abdominal pain: 12-18% vs 4%	7-8% vs 0%	70-85% vs 28%	6

Continuation C. Table 1.

Trial (Name)	Intervention	Main Outcome	GIAEs†	GIRD‡	Total % reported GIAEs	NNH (Leading to discontinuation for all causes)§
CKD Trials						
FLOW (CKD + T2DM) Semaglutide ¹⁴	Patients with T2DM and CKD were randomized 1:1 to semaglutide 1.0 mg subcutaneously once weekly (n = 1,767) or placebo (n = 1,766)	Kidney composite HR 0.76 ($p < 0.001$); eGFR decline ↓; CV death ↓ 29%	Not reported GIAEs individually.	4.5% vs 1.1%	42% vs 20%	77
NASH/MASH Trials						
ESSENCE (MASH Ph3) ¹³	Patients with biopsy-confirmed MASH and fibrosis stage F2/F3 were randomized 2:1 to semaglutide 2.4 mg subcutaneously once weekly or placebo	MASH resolution + no fibrosis worsening: 62.9% vs 34.3% ($p < 0.001$) Fibrosis improvement ≥ 1 stage without worsening of MASH: 36.8% vs 22.4%	Nausea: 36.3% vs 13.2% Diarrhea: 26.9% vs 12.2%, Constipation: 22.3% vs 8.4%, Vomiting: 18.6% vs 5.6% Abdominal pain: 13% vs 8%	2.6% vs 3%	74% vs 37%	15
SYNERGY-NASH (Ph3) ⁷⁶	Adults with biopsy-confirmed MASH and stage F2/F3 fibrosis were randomized to tirzepatide 5 mg, 10 mg, or 15 mg subcutaneously once weekly, or placebo, for 52 weeks	MASH resolution Placebo: 10% Tirzepatide 5 mg: 44% (difference vs placebo: 34 pp; $p < 0.001$) Tirzepatide 10 mg: 56% (difference: 46 pp; $p < 0.001$) Tirzepatide 15 mg: 62% (difference: 53 pp; $p < 0.001$)	Nausea: 35/34/44% vs 12% Vomiting: 6/6/15% vs 2% Diarrhea: 32/36/27% vs 23% Constipation: 23/19/15% vs 6% Abdominal pain: 6/6/12% vs 8% Abdominal distention: 6/6/12% vs 8%	4/0/4% vs 2%	91/94/92% vs 83%	25 (15 mg dose), rest of dose not calculable.
LEAN (NASH) ⁹²	Overweight adults with biopsy-confirmed NASH were randomized 1:1 to liraglutide 1.8 mg subcutaneously once daily or placebo for 48 weeks	NASH resolution 39% vs 9% ($p = 0.019$); pilot trial (RR:4.3, $p = 0.019$)	Nausea: 46% vs 38% Vomiting: 19% vs 12% Diarrhea: 38% vs 19% Constipation: 27% vs 0 Dyspepsia: 15% vs 4% Bloating: 15% vs 0	19% vs 19%	81% vs 65%	6

GIAEs rates are presented as active treatment versus comparator. When multiple dose groups were reported, ranges or dose-specific values are shown when were available. NNH values were not calculated when insufficient data were available.

Abbreviations: ACS (acute coronary syndrome), CKD (chronic kidney disease), CV (cardiovascular), CVOT (cardiovascular outcomes trial), eGFR (estimated glomerular filtration rate), GIRD (gastrointestinal-related drug discontinuation), GIAEs (gastrointestinal adverse events), HbA1c (glycated hemoglobin), HR (hazard ratio), MACE (major adverse cardiovascular events), MASH (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis), NASH (nonalcoholic steatohepatitis), NNH (number needed to harm), NR (not reported), SC (subcutaneous), T2DM (type 2 diabetes), NC (not calculable).

† GIAEs represents the proportion of participants experiencing at least one gastrointestinal adverse event (e.g., nausea, vomiting, diarrhea, constipation, abdominal pain, dyspepsia, or bloating) as reported in each trial.

‡ GIRD represents the proportion of participants who discontinued study treatment because of gastrointestinal adverse events.

§ Overall NNH leading to discontinuation was calculated using the absolute risk increase for any adverse event leading to treatment discontinuation (all-cause adverse event discontinuation), comparing the active treatment with the control group. NNH is based on all-cause AE discontinuation because it is reported consistently across trials and is the most clinically actionable endpoint; across programs, gastrointestinal events were the predominant driver of treatment discontinuation.

3.1 Nausea

Nausea is the most frequently reported GIAEs across GLP-1 RA-based therapy trials, ranging from approximately 10% to 58%.^{66–72} The estimated nausea-specific

NNH versus placebo ranged from approximately 3 in high-dose obesity trials to over 20 with diabetes-dose regimens, meaning that one additional case of nausea occurred for every 3 to 20 patients treated. In active-com-

parator trials such as SURPASS-2, the excess nausea risk with tirzepatide versus semaglutide 1 mg was minimal, and a meaningful NNH could not be derived. Semaglutide demonstrated a clear dose- and indication-dependent increase, with nausea increasing from approximately 15-19% in diabetes trials, 32-58% in obesity trials and approximately 36% in MASH (ESSENCE).^{13, 73 - 74} Lower NNH values were observed with retatrutide (a triple GIP/GLP-1/glucagon receptor agonist) and higher-dose obesity or MASH regimens, indicating a stronger nausea risk for this group of patients.^{13, 72, 75 - 79}

3.2 Vomiting

Vomiting was reported less frequently than nausea but followed a similar dose- and indication-dependent pattern. Across trials, vomiting ranged from approximately 4% to 27%, with an estimated vomiting-specific NNH versus placebo of approximately 5 to over 50.^{23, 64, 65, 74, 77, 80 - 86} For semaglutide, vomiting rates were lower in diabetes and CKD trials, generally ranging from 5% to 10.5%, but increased to 15% to 25% in higher-dose obesity and MASH trials.^{13, 14, 65, 81, 83, 84, 86 - 89} For tirzepatide, vomiting ranged from 4% to 12% in diabetes trials and increased to approximately 11% to 20% in obesity trials and MASH trials.^{76, 77, 79, 82, 90, 91} A distinctive vomiting signal was observed with retatrutide: in TRANSCEND-T2D-1, vomiting reached 15.7-17.6% of patients versus 2.2% with placebo at diabetes doses rates, comparable to those observed with semaglutide only at obesity doses. These findings yielded among the lowest vomiting-specific NNH values (~7-8) in the diabetes trials.^{68, 75}

3.3 Diarrhea

Diarrhea was commonly reported across GLP-1 RA-based therapy trials, with rates ranging from approximately 7% to 38%. For semaglutide, diarrhea rates were lower in diabetes and CKD trials, generally ranging from 10% to 17.9%, but increased to approximately 19.5% to 30% in higher-dose obesity and MASH trials.^{13, 14, 65, 81, 83 - 84, 86 - 89}

For tirzepatide, diarrhea ranged from 12% to 22% in diabetes trials and approximately 14% to 23% in obesity trials and MASH trials.^{76, 77, 79, 82, 90 - 91} The highest diarrhea rates were observed with retatrutide in TRANSCEND-T2D-1 (18.7-26.3% vs 4.5%) and with li-raglutide in LEAN (38% vs 19%), although the latter derives from a pilot trial of 52 patients and should therefore be interpreted with caution. Notably, in TRANSCEND-T2D-1 diarrhea exceeded nausea at the 9 mg dose, a pattern not typical of isolated GLP-1 receptor agonist and possibly reflecting glucagon-receptor agonist

mediated effects on intestinal secretion and transit.^{68, 75, 92}

Real-world studies report higher diarrhea rates with GLP-1 RA than those reported in clinical trials, likely reflecting broader populations and longer follow-up.¹⁸ Diarrhea may occur early after the treatment or persist, reflecting variable effects on intestinal motility and secretion.⁹³ Persistent or severe diarrhea warrants evaluation for alternative causes, including concomitant pharmacotherapy use, GI infections, IBD, celiac disease, microscopic colitis, bile acid malabsorption, and pancreatic insufficiency.

3.4 Constipation

Constipation was reported across GLP-1 RA-based therapy trials, with rates ranging from approximately 3.5% to 24%, and up to 27% in the small LEAN pilot (versus 0% with placebo). The estimated constipation-specific NNH ranged from ~4 to ~90.^{76, 79, 92, 94} Constipation associated with GLP-1 RA may occur either early after treatment initiation or after months of therapy and in severe cases can lead to fecal impaction or bowel obstruction. Patients with pre-existing constipation, slow-transit constipation, or pelvic floor dysfunction are at increased risk and require close monitoring.^{32, 95}

For semaglutide, constipation was relatively infrequent in diabetes patients and CKD trials, including SUSTAIN-6 and SOUL, ranging from 6% to 8%, but increased to approximately 16% to 24.2% in higher-dose obesity and MASH trials.^{13, 65, 81, 83 - 84, 86 - 89}

For tirzepatide, constipation ranged from 6% to 13% in SURPASS diabetes trials and approximately 12% to 22% in SURMOUNT obesity trials and SYNERGY-NASH.^{76 - 77, 79, 82, 90 - 91} In the phase 2 obesity trial, retatrutide was associated with constipation in 7-16% of participants versus 3% with placebo; constipation was not reported among the most frequent adverse events in the phase 3 TRANSCEND-T2D-1 topline data, and dose-specific rates await full publication.^{68, 75}

3.5 Abdominal Pain and Discomfort

Abdominal pain was less frequent and less consistently reported than other GIAEs. Across trials that included this outcome, abdominal pain ranged from approximately 5% to 18%.^{13, 38, 49, 60, 64, 75, 77, 80, 87, 96} For semaglutide, rates were lower in diabetes and CKD trials, ranging from 5.5% to 7%, but increased to approximately 10.3% to 13% in higher-dose obesity and MASH trials.^{13 - 14, 65, 81, 83 - 84, 86 - 89} For tirzepatide, abdominal pain ranged from 5% to 8% in diabetes trials and approximately 6% to 12% in obesity trials and MASH. The strongest rates were observed with retatrutide in the phase 2 obesity

trial, where abdominal pain reached 12-18% versus 4% with placebo; notably, abdominal pain was not reported in the TRANSCEND-T2D-1 topline data.^{68, 75}

3.6 Gastroparesis and Severe Gastric Dysmotility

Although DGE is a pharmacological class effect of GLP-1 RA, clinically significant gastroparesis occurs in only a subset of users. Reported incidence varies, with real-world estimates around 5.1%.¹⁸ Risk is higher with baseline dysmotility, diabetic autonomic neuropathy, rapid escalation, higher doses, female sex, and motility-altering drugs. Diagnosis requires compatible symptoms, objectively documented DGE of solids, and exclusion of mechanical obstruction. The extent to which these changes are reversible after drug discontinuation remains incompletely defined.^{8, 19, 39, 42, 57, 97–98}

3.7 Biliary Adverse Events

Biliary adverse events occur in approximately 1-3% of patients treated with GLP-1 RA, with randomized evidence demonstrating a modest class-wide increase driven predominantly by cholelithiasis.⁵⁵ A meta-analysis of 76 randomized controlled trials (RCT; > 100,000 participants) reported increased risks of composite gallbladder/biliary disease (RR 1.37), cholelithiasis (RR 1.27), cholecystitis (RR 1.36), biliary disease (RR 1.55), and cholecystectomy (RR 1.70), with greater risk at higher doses, treatment durations > 26 weeks, and weight-loss indications.⁹⁹ Liraglutide demonstrated the highest drug-specific risk (RR 1.79) for cholecystitis or cholelithiasis, followed by dulaglutide (RR 1.35), whereas high-dose SC semaglutide showed increased risk (RR 1.58 for ≥ 1.0 mg); risk with exenatide was borderline, while oral semaglutide, lixisenatide, and albiglutide were not significantly associated.⁹⁹ More recent placebo-controlled data confirmed increased cholelithiasis (RR 1.46) but not cholecystitis or cholangitis.¹⁰⁰ Observational data similarly suggest a modest increase in comparison to SGLT2 inhibitors (HR 1.15), although absolute excess risk remains low.¹⁰¹ Mechanistically, GLP-1 RA reduces gallbladder motility and emptying, potentially through suppression of cholecystokinin, while rapid weight loss promotes biliary cholesterol supersaturation.^{55, 97} Risk appears cumulative, generally emerging after approximately 6 months and diverging from comparator therapies after longer follow-up. In contrast, pancreatitis risk remains reassuring. Placebo-controlled RCT and large cohorts demonstrate no clinically meaningful increase, although isolated observational studies report small, predominantly early signals.^{99–100, 102} No GLP-1 RA has a consistent pancreatitis-specific risk in high-quality evi-

dence; pharmacovigilance signals, particularly for liraglutide, remain hypothesis-generating and do not prove definite association. Overall, biliary complications represent an uncommon but clinically relevant class effect, whereas acute pancreatitis is not supported as a major GLP-1 RA toxicity. Risk assessment should consider dose, duration, indication, and magnitude of weight loss.

4. Impact of GIAEs in Specific Patient Populations

4.1 Patients with T2DM vs Patients with Obesity

GLP-1 RA gastrointestinal tolerability appears driven more by dose, agent, and patient factors than by diabetes versus obesity status alone.^{17, 56, 60} Patients with T2DM may have baseline delayed or rapid gastric emptying from autonomic neuropathy, whereas patients with obesity but without diabetes often have preserved gastric reserve.^{5, 103–104} Notably, at identical doses, patients with T2DM consistently report lower GIAEs than those without diabetes. With semaglutide 2.4 mg, nausea occurred in 32.1% of patients with T2DM (STEP-2) versus 44% of those without diabetes (STEP-1); similarly, with tirzepatide, a similar pattern is seen between SURMOUNT-2 (nausea 20-22%) and SURMOUNT-1 (24–33%) (Table 1). Proposed explanations include diabetes-related autonomic dysfunction blunting visceral afferent signaling, prior incretin or metformin exposure, and differences in baseline gastric physiology.^{8, 33, 55–57} The higher symptom burden in patients treated for obesity underscores the importance of gradual titration, counseling, and education to reduce premature discontinuation during therapy.

4.2 Pre-existing GI Disorders

Patients with pre-existing GI disorders are at higher risk of GLP-1 RA-related adverse events and require individualized selection, counseling, and monitoring. Symptomatic gastroparesis or diabetic autonomic neuropathy may predispose patients to severe nausea, vomiting, early satiety, and nutritional compromise, making these baseline conditions a relative contraindication in selected cases; when treatment is pursued despite these conditions, the slowest available titration schedule and early reassessment are advisable.^{8, 54–55, 57, 64} IBS symptoms may worsen according to subtype, although improvement of the bowel dysfunction symptoms is possible. GERD effects are variable, reflecting competing influences of DGE and weight loss.^{5, 33, 108} Overall, severe gastroparesis, bowel obstruction, severe IBD, and pancreatitis warrant careful risk-benefit assessment before commencing GLP-1 RA treatment.^{54–55, 57, 97} Importantly, the trials summarized in

Table 1 systematically excluded patients with significant pre-existing GI disease, gastroparesis, or prior bariatric surgery. The adverse event rates summarized in Table 1 therefore describe a GI-healthy population and likely underestimate the symptom burden in the patients discussed in this section, for whom no randomized safety data exist.

4.3 Age-Related Differences

Age-related differences influence GLP-1 RA tolerability, although direct cross-trials comparisons are confounded: the older populations in Table 1 (SELECT, SOUL, FLOW, and the cardiovascular outcome trials; mean ages 62-67 years) received lower doses and, in several cases, had restricted safety-event capture, whereas the younger populations in obesity trials received the highest doses.^{14, 105 - 106} Within this limitation, GI-related discontinuation in the older CKD population of FLOW (4.5% vs 1.1%) was comparable to that in younger diabetes cohorts, arguing against a marked age-driven intolerance signal.^{14, 57, 97} Older patients may face greater constipation, dehydration, electrolyte disturbance, polypharmacy risks, and higher discontinuation, supporting lower starting doses and slower titration. Younger adults generally tolerate therapy well, while pediatric and adolescent use is increasing, with limited evidence regarding GIAEs in this group.^{10, 15, 55}

4.4 Sex-Related Differences

Female patients experience higher rates of GLP-1 RA-associated GIAEs, especially nausea, vomiting, abdominal pain, and constipation, likely due to sex hormone effects on motility, slower gastric emptying, visceral sensitivity, symptom reporting, and pharmacokinetic differences.^{93, 107} Sex-based dose adjustment is not recommended, but slower titration and symptom management are important. Sex composition also confounds cross-trial comparisons in Table 1: the obesity trials enrolled predominantly women (74-78% in the STEP program), whereas SELECT (72% male) and the cardiovascular outcome trials enrolled predominantly men. Part of the apparent indication-related gradient in GIAEs therefore reflects differences in population sex distribution, in addition to differences in GLP-1 RA dose.^{65, 71, 80, 106}

4.5 Other Comorbidities

Comorbidities and polypharmacy substantially affect GLP-1 RA tolerability. CKD generally does not require dose adjustment, and the FLOW trial provides direct reassurance: in patients with T2DM and CKD (mean eGFR 47 mL/min/1.73 m²), gastrointestinal related drug discontinuation was 4.5% versus 1.1% with placebo, and

overall discontinuation due to adverse events was only marginally higher than placebo (13.2% vs 11.9%) over a median 3.4 years (Table 1). The principal concern is vulnerability to dehydration, acute kidney injury, and electrolyte disturbance when vomiting or diarrhea does occur, warranting a lower threshold for laboratory reassessment and temporary dose interruption in this population.¹⁴ In patients with established cardiovascular disease, the outcome of trials (SELECT, SOUL, SURPASS-CVOT, HARMONY, REWIND) demonstrate cardiovascular benefit that generally outweighs GI concerns; in SELECT, despite GI events driving discontinuation in 10% of semaglutide-treated patients versus 2% with placebo, serious adverse events were less frequent with semaglutide than placebo.^{88, 94, 105 - 106} Concomitant cardiovascular medications may nonetheless contribute to GI symptoms. Hepatic impairment requires caution in advanced disease. Metformin, opioids, anticholinergics, and other GI-active drugs can amplify adverse effects, supporting medication review and individualized monitoring during therapy.

5. Management of Gastrointestinal Adverse Events

5.1 Preventive Strategies

Patient selection, risk assessment, and screening for pre-existing gastrointestinal disorders are essential to identify patients at increased risk of GIAEs and to guide individualized treatment and monitoring strategies. The baseline assessment should include a history of gastroparesis, chronic nausea, severe GERD, IBS, IBD, prior bowel obstruction or gastrointestinal surgery, and the use of opioids or other medications that affect GI motility.^{45, 108} In patients with suspected gastroparesis, a GES may be considered before initiating therapy.¹⁰⁹

Pre-treatment counseling and expectation setting are critical for improving treatment adherence and reducing premature discontinuation. Patients should be informed that GI symptoms, particularly nausea, are typically mild, transient, and most pronounced during the first month of therapy. They should also receive guidance on dose escalation and dietary modifications that may help minimize symptom severity.^{108, 110}

Gradual dose titration remains the most effective strategy for preventing GIAEs. Therapy should be initiated at the lowest recommended dose, such as semaglutide 0.25 mg weekly or liraglutide 0.6 mg daily, followed by gradual dose escalation. In patients who experience poor tolerability, extending the duration of each titration step may further reduce symptom burden, whereas rapid dose escalation increases the risk of GIAEs and treatment discontinuation.

5.2 Non-Pharmacological Interventions

Dietary modifications are the cornerstone of non-pharmacological management and can effectively reduce nausea, early satiety, abdominal discomfort, and bowel symptoms. Patients should be encouraged to consume small, frequent, low-fat meals, eat slowly, avoid foods that trigger symptoms, maintain adequate hydration, gradually increase dietary fiber to manage constipation, and consider temporary fiber reduction or a low-FOD-MAP diet if diarrhea predominates.¹¹¹

Adjusting meal timing and injection schedules may also improve tolerability, particularly by administering short-acting GLP-1 RA 30-60 minutes before meals or switching long-acting agents to bedtime in patients with significant nausea.^{111, 112}

Adequate hydration is especially important for individuals with vomiting or diarrhea and can be maintained through frequent small sips of fluids, clear liquids during severe nausea, oral rehydration solutions when needed. Excessive caffeine and alcohol intake should also be limited.^{111, 113}

Lifestyle measures further complement symptom management and include walking after meals, avoiding recumbency immediately after eating, elevating the head of the bed in patients with GERD, wearing loose-fitting clothing, practicing stress-reduction techniques, and maintaining a symptom diary to identify potential triggers.¹¹¹

5.3 Pharmacological Therapy

GIAEs are the most common cause of GLP-1 RA intolerance, affecting 28%-91% of patients. In the absence of

indications for treatment discontinuation, symptoms are best managed through gradual dose titration and dietary and lifestyle modification. Targeted pharmacological therapy should be considered when non-pharmacological interventions are insufficient to control symptoms.^{45, 97, 112} Pharmacotherapy is reserved for patients without an indication for discontinuation, in whom alternative etiologies have been excluded and non-pharmacological measures have failed. For nausea and vomiting, ondansetron (4-8 mg orally two to three times daily) is preferred; headache, constipation, and QT prolongation are the principal concerns. Metoclopramide (5-10 mg orally before meals and at bedtime) should be reserved for objectively DGE and limited to 12 weeks given the risk of tardive dyskinesia. Prochlorperazine is an alternative, with sedation and extrapyramidal effects. Diarrhea is treated with loperamide (2-4 mg after each loose stool, maximum 16 mg/day) and, when bile acid malabsorption is suspected, with sequestrants, administered at least 4 hours apart from oral semaglutide.^{45, 95, 109, 112} Constipation responds to soluble fiber, polyethylene glycol 17 g daily, or magnesium salts (should be avoided in CKD). Stimulant laxatives and secretagogues are reserved for refractory cases. No pharmacotherapy is established for abdominal pain.^{45, 95, 108, 114}

5.4 When to Stop GLP-1 RA Therapy and Refer to Gastroenterology or a Motility Specialist

GLP-1 RA should be discontinued in patients with severe or persistent gastrointestinal symptoms, suspected pancreatitis, significant gallbladder disease, or DGE that increases aspiration risk, especially in the perioperative setting (Table 2).^{95, 110, 114 - 115}

Table 2. Serious Gastrointestinal Adverse Events During GLP-1 RA Therapy. Recommended Action

Event	Recommended Action
Acute pancreatitis*	Discontinue; rechallenge not recommended
Confirmed gastroparesis (compatible symptoms + objectively DGE + obstruction excluded)	Discontinue; reassess motility after washout, as reversibility is incompletely defined
Bowel obstruction or ileus	Discontinue; surgical evaluation as indicated
Nausea/recurrent vomiting with volume depletion, acute kidney injury, or need for nutritional support	Interrupt; resume at lower dose only if symptoms fully resolve and no alternative cause is found
Severe constipation with fecal impaction	Interrupt; disimpaction and defecatory-disorder workup before considering resumption
Severe diarrhea with dehydration or electrolyte disturbance	Interrupt; exclude alternative causes before considering resumption
Acute cholecystitis or symptomatic cholelithiasis	Interrupt and treat biliary disease; resumption individualized
Intractable GI symptoms despite dose reduction and symptom-directed therapy	Discontinue; consider alternative agent or class

*An association between GLP-1 RA and pancreatitis remains debated; discontinuation is nonetheless standard practice pending evaluation.

Referral to a gastroenterologist or motility specialist should be considered in patients with suspected gastroparesis, particularly when nausea, vomiting, early satiety, or postprandial fullness persist despite discontinuation of GLP-1 RA therapy, when symptoms lead to significant nutritional compromise, or when food retention is identified on endoscopy.^{110, 115} Referral is also indicated for refractory GI symptoms that fail to improve despite dietary modification, slower dose titration, pharmacological therapy, or temporary drug discontinuation. Patients with medically refractory gastroparesis, defined by persistent symptoms and objectively documented DGE despite optimized antiemetic and prokinetic treatment, should be managed at specialized centers for multidisciplinary care.^{109 - 110, 114 - 115}

If food retention has progressed to a bezoar, endoscopic fragmentation with or without dissolution therapy remains first-line treatment. Intravenous erythromycin (3 mg/kg or 250 mg) or azithromycin (250 mg), both motilin receptor agonists, may be used adjunctively to stimulate antral contractility and promote clearance. Supporting data are limited to case reports and small series. QT prolongation warrants attention, and tachyphylaxis limits repeated administration.¹⁰⁹

Finally, patients requiring specialized motility testing, including GES, antroduodenal manometry, wireless motility capsule, or whole-gut transit studies, should be referred to tertiary motility centers.

6. Future Directions and Research Gaps

Expert consensus converges on three axes that define the next phase of GLP-1 RA development: expansion into non-glycemic, non-weight indications; higher-potency multi-agonist molecules (dual GIP/GLP-1, GLP-1–glucagon, GLP-1–amylin, triple GIP/GLP-1–glucagon); and oral small-molecule formulations to improve access and convenience. All three increase either the number of patients exposed or the intensity of receptor activation, with direct implications for gastrointestinal tolerability.^{32, 97, 116}

Formulations and receptor engineering. Oral semaglutide produces GIAEs rates comparable to injectable formulations, suggesting that systemic receptor activation, rather than route of administration, drives symptoms. Modified-release, ultra-long-acting, and targeted-delivery systems remain plausible strategies, but none has yet reduced GIAEs. Multi-agonist molecules may compound GE through additive effects on gastric emptying and visceral sensation; however, dedicated motility endpoints are largely absent from these programs.^{32 - 33}

Expanding indications. Weight-independent ben-

efits are documented in SELECT (cardiovascular), ESSENCE (liver), and STRIDE (peripheral artery disease), raising the question of whether optimal doses for these outcomes differ from those established for T2DM and obesity, a difference that could substantially alter the GIAEs profile. Results in neurodegeneration are mixed: EVOKE showed no effect on progression despite favorable observational signals, while trials in Parkinson disease yielded inconsistent results.^{13, 106, 117 - 118} In alcohol use disorder, Swedish registry data involving more than 227,000 individuals showed lower hospitalization with semaglutide (HR 0.64) and liraglutide (HR 0.72). More than 12 trials are currently ongoing.¹¹⁹

Adherence as the limiting factor. Discontinuation reaches 46.5% within 12 months in patients with T2DM and 64.8% in those without. Since GI intolerance is among the most cited reasons for therapy discontinuation, mitigating these symptoms may contribute as much to real-world outcomes as further gains in therapeutic potency.^{120 - 121}

Predictive biomarkers. Identifying patients at risk of GI intolerance before treatment initiation would allow individualized titration and prophylaxis. Candidate predictors include *GLP1 receptor* variants, baseline gastric emptying, microbiome signatures, and machine-learning-based pharmacogenomic models, all of which require prospective validation with standardized motility endpoints.^{32, 121}

7. Conclusion

Gastrointestinal adverse events are the dominant tolerability limitation of GLP-1 receptor agonist therapy and one of the leading drug-related reasons for treatment discontinuation. They arise from a dual peripheral-central mechanism: peripheral GLP-1 receptor activation delays gastric and small intestinal transit, while receptor activation at the area postrema and NTS drives nausea and emesis. There have been no RCT to compare use of antiemetics with prokinetics for nausea and emesis. The fact that there are no safe prokinetics is probably a pivotal reason why these GIAEs are managed predominantly by antiemetics.

Across clinical trials, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, and abdominal pain follow a consistent dose- and indication-dependent gradient, with the greatest burden observed in higher-dose regimens for obesity and MASH and with multi-agonist molecules. Most symptoms are mild, emerge during dose escalation, and attenuate with continued exposure. However, symptoms persist in a clinically important minority of patients, and a smaller subset develops symptomatic gastroparesis.

Management therefore rests on anticipation rather than rescue: baseline screening for pre-existing motility and functional gastrointestinal disorders, explicit pre-treatment counseling, initiation at the lowest effective dose with gradual titration, and dietary and lifestyle measures before pharmacotherapy. Clinicians should also recognize the limited set of presentations -suspected pancreatitis, significant gallbladder disease, refractory symptoms, nutritional compromise, and periprocedural aspiration risk- that warrant discontinuation or subspecialty referral.

As this class expands into non-glycemic indications and higher-potency multi-agonists enter routine practice, both the number of exposed patients and the intensity of receptor activation will increase. The most pressing needs are prospective trials that incorporate standardized and validated motility measurements and endpoints, validated predictive biomarkers of gastrointestinal intolerance, and evidence-based management algorithms to replace the expert consensus on which current recommendations largely depend.

Intellectual property. *The intellectual property rights to the original content of this manuscript, including the text, tables, figures, and original figure designs, belong to the authors of this review. Any reproduction, adaptation, distribution, or reuse of these materials should be subject to appropriate authorization and acknowledgment of the authors, in accordance with applicable copyright and publication policies.*

Funding. *The authors declare that there were no external sources of funding.*

Conflict of interest. *Madhusudan Grover has received research grants from Takeda and Alfasigma pharmaceuticals. He advises Alfasigma pharmaceuticals with honoraria paid to his employer. Michael Camilleri serves as an adviser to Lilly with honoraria paid to his employer.*

Copyright



© 2026 Acta Gastroenterológica latinoamericana. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: Zúñiga Cisneros J, Camilleri M and Grover M. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist and Gastrointestinal Adverse Effects: A Comprehensive Review. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2026;56(3):269-288. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.690>

References

1. Ghusn W, Hurtado MD. Glucagon-like Receptor-1 agonists for obesity: Weight loss outcomes, tolerability, side effects, and risks. *Obesity Pillars*. 2024;12. DOI:10.1016/j.obpill.2024.100127
2. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1). DOI:10.1038/S41392-024-01931-Z
3. NEW INTERPRETATION OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE - The Lancet. Accessed June 24, 2026. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(64\)90011-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(64)90011-X/fulltext)
4. Aaboe K, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. GLP-1: Physiological effects and potential therapeutic applications. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(11):994-1003. DOI:10.1111/J.1463-1326.2008.00853.X
5. Andrews CN, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 and sympathetic stimulation on gastric accommodation in humans. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(9):716-723. DOI:10.1111/j.1365-2982.2007.00923.x
6. Jalleh RJ, Marathe CS, Rayner CK, et al. Physiology and Pharmacology of Effects of GLP-1-based Therapies on Gastric, Biliary and Intestinal Motility. *Endocrinology*. 2024;166(1). DOI:10.1210/endo/bqae155
7. Wongjarupong N, Al-Hameed M, Suchartikitwong S, Assavapongpaiboon B, Salehian B. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Effects on Gastric Motility: A Systematic Review. In: 2020.
8. Filippatos TD, Panagiotopoulou T V, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*. 2014;11(3-4):202-230. DOI:10.1900/rds.2014.11.202
9. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;Volume 12-2021. DOI:10.3389/fendo.2021.645563
10. Xie X, Yang S, Deng S, Liu Y, Xu Z, He B. Comparative gastrointestinal adverse effects of GLP-1 receptor agonists and multi-target analogs in type 2 diabetes: a Bayesian network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2025;Volume 16-2025. DOI:10.3389/fphar.2025.1613610
11. Xu D, Nair A, Sigston C, et al. Potential Roles of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1 RAs) in Nondiabetic Populations. *Cardiovasc Ther*. 2022;2022:6820377. DOI:10.1155/2022/6820377
12. Klein KR, Clemmensen KKB, Fong E, Olsen S, Abrahamsen T, Lingvay I. Occurrence of Gastrointestinal Adverse Events Upon GLP-1 Receptor Agonist Initiation With Concomitant Metformin Use: A Post Hoc Analysis of LEADER, STEP 2, SUSTAIN-6, and PIONEER 6. *Diabetes Care*. 2024;47(2):280-284. DOI:10.2337/dc23-1791
13. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(21):2089-2099. DOI:10.1056/NEJMoa2413258

14. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, *et al.* Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(2):109-121. DOI:10.1056/NEJMoa2403347
15. Yilmaz N, Bastemir M. Gastrointestinal Adverse Effects of GLP-1 and Dual GLP-1/GIP Receptor Agonists: A Comprehensive Update in Diabetic and Obese Populations. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2026;19:584175. DOI:10.2147/dmso.S584175
16. Li P, Varghese JS, Shah MK, *et al.* Prescribing Trends of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes or Obesity. *JAMA Netw Open*. 2025;8(10):e2540890-e2540890. DOI:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2025.40890
17. Berning P, Adhikari R, Schroer AE, *et al.* Longitudinal Analysis of Obesity Drug Use and Public Awareness. *JAMA Netw Open*. 2025;8(1):e2457232-e2457232. DOI:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2024.57232
18. Aldhalei WA, Abegaz TM, Bhagavathula AS. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists Associated Gastrointestinal Adverse Events: A Cross-Sectional Analysis of the National Institutes of Health All of Us Cohort. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(2). DOI:10.3390/ph17020199
19. Jalleh RJ, Talley NJ, Horowitz M, Nauck MA. The science of safety: adverse effects of GLP-1 receptor agonists as glucose-lowering and obesity medications. *J Clin Invest*. 2026;136.
20. Fadini GP, Morieri ML, Boscaro C, Bonora BM, Cignarella A. Estimated Oral Semaglutide Exposure Has Distinct Relationships With Glycaemic Response, Weight Loss and Gastrointestinal Tolerability. *Diabetes Obes Metab*. 2026;28(7):6405-6412. DOI:10.1111/DOM.70840
21. Ahn CH, Oh TJ, Min SH, Cho YM. Incretin and Pancreatic β -Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2023;38(1):1-9. DOI:10.3803/EnM.2023.103
22. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:279530. DOI:10.1155/2011/279530
23. Thazhath SS, Marathe CS, Wu T, *et al.* The Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Exenatide Inhibits Small Intestinal Motility, Flow, Transit, and Absorption of Glucose in Healthy Subjects and Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes*. 2016;65(1):269-275. DOI:10.2337/db15-0893
24. Kawatani M, Yamada Y, Kawatani M. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) action in the mouse area postrema neurons. *Peptides (NY)*. 2018;107:68-74. DOI:10.1016/j.peptides.2018.07.010
25. Turcano P, Savica R, Benarroch E. What Is the Role of Glucagon-Like Peptide 1 Signaling in the Nervous System and Its Potential Neuroprotective Effects? *Neurology*. 2024;103(4). DOI:10.1212/WNL.0000000000209781
26. Zhang T, Perkins MH, Chang H, Han W, de Araujo IE. An inter-organ neural circuit for appetite suppression. *Cell*. 2022;185(14):2478. DOI:10.1016/j.cell.2022.05.007
27. Halim MA, Degerblad M, Sundbom M, *et al.* Glucagon-Like Peptide-1 Inhibits Prandial Gastrointestinal Motility Through Myenteric Neuronal Mechanisms in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):575-585. DOI:10.1210/JC.2017-02006
28. Lu Z, Yeung CK, Lin G, Yew DTW, Andrews PLR, Rudd JA. Centrally located GLP-1 receptors modulate gastric slow waves and cardiovascular function in ferrets consistent with the induction of nausea. *Neuropeptides*. 2017;65:28-36. DOI:10.1016/j.npep.2017.04.006
29. Huang KP, Acosta AA, Ghidewon MY, *et al.* Dissociable hindbrain GLP1R circuits for satiety and aversion. *Nature*. 2024;632(8025):585-593. DOI:10.1038/S41586-024-07685-6
30. Borner T, Geisler CE, Fortin SM, *et al.* GIP Receptor Agonism Attenuates GLP-1 Receptor Agonist-Induced Nausea and Emesis in Preclinical Models. *Diabetes*. 2021;70(11):2545-2553. DOI:10.2337/DB21-0459
31. Ding H, Wang M, Zhang J, *et al.* Exendin-4 induced retching-like behavior mediated by postsynaptic effect via AMPA receptors in the area postrema of mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2025;329(2):E254-E265. DOI:10.1152/AJPENDO.00174.2025
32. Rosen CJ, Ingelfinger JR. GLP-1 Receptor Agonists. *N Engl J Med*. 2026;394(13):1313-1324. DOI:10.1056/NEJMRA2500106;WGROU:STRING:MMS
33. Bellavance D, Chua S, Mashimo H. Gastrointestinal Motility Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Curr Gastroenterol Rep*. 2025;27(1):49. DOI:10.1007/s11894-025-00995-3
34. Camilleri M, Carlson P, Dilmaghani S. Prevalence and Variations in Gastric Emptying Delay in Response to GLP-1 Receptor Agonist, Liraglutide. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;32(2):232. DOI:10.1002/OBY.23941
35. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, *et al.* Normalization of Glucose Concentrations and Deceleration of Gastric Emptying after Solid Meals during Intravenous Glucagon-Like Peptide 1 in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2719-2725. DOI:10.1210/jc.2003-030049
36. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(1):e3070. DOI:10.1002/DMRR.3070;JOURNAL:JOURNAL:10990895;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:15207560;WGROU:STRING:PUBLICATION
37. Chen A, Zhao K, Ceban F, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and gastric emptying time: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Can J Anaesth*. 2026;73(4):345-356. DOI:10.1007/S12630-026-03114-6
38. Quast DR, Schenker N, Menge BA, Nauck MA, Kapitza C, Meier JJ. Effects of Lixisenatide Versus Liraglutide (Short- and Long-Acting GLP-1 Receptor Agonists) on Esophageal and Gastric Function in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2137-2145. DOI:10.2337/DC20-0720
39. Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1307:171-192. DOI:10.1007/5584_2020_496
40. Lupianez-Merly C, Dilmaghani S, Vosoughi K, Camilleri M. Review article: Pharmacologic management of obesity - updates on approved medications, indications and risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59(4):475-491. DOI:10.1111/APT.17856;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:13652036;ISSUE:ISSUE:DOI
41. Maselli D, Atieh J, Clark MM, *et al.* Effects of Liraglutide on Gastrointestinal Functions and Weight in Obesity: A Randomized Clinical and Pharmacogenomic Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(8):1608. DOI:10.1002/OBY.23481
42. Jalleh RJ, Plummer MP, Marathe CS, *et al.* Clinical Consequences of Delayed Gastric Emptying With GLP-1 Receptor Agonists and Tirzepatide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;110(1):1-15. DOI:10.1210/clinem/dgae719

43. Jones KL, Huynh LQ, Hatzinikolas S, et al. Exenatide once weekly slows gastric emptying of solids and liquids in healthy, overweight people at steady-state concentrations. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(5):788-797. DOI:10.1111/DOM.13956;WEBSITE:WEB-SITE:DOM-PUBS;WGROU:STRING:PUBLICATION
44. Meier JJ, Menge BA, Schenker N, et al. Effects of sequential treatment with lixisenatide, insulin glargine, or their combination on meal-related glycaemic excursions, insulin and glucagon secretion, and gastric emptying in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(4):599-611. DOI:10.1111/DOM.13935;WEBSITE:WEBSITE:DOM-PUBS;WGROU:STRING:PUBLICATION
45. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, et al. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J Clin Med.* 2022;12(1). DOI:10.3390/jcm12010145
46. Baumer-Harrison C, Aldaghma D, White AD, et al. GLP-1R biased cAMP agonism maintains glycemic control with reduced malaise and emesis in preclinical mammalian models. *Diabetes Obes Metab.* 2026;28(3):2317-2328. DOI:10.1111/DOM.70427; JOURNAL:JOURNAL:14631326;WESITE:WEBSITE:DOM-PUBS;WGROU:STRING:PUBLICATION
47. Herfarth H, Long MD, Hansen JJ, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide in Patients With an Ileal Pouch-Anal Anastomosis and Chronic High Bowel Frequency: A Placebo-Controlled, Crossover, Proof-of-Concept Study. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(9):1935-1938. DOI:10.14309/AJG.0000000000002801
48. May AT, Crowe MS, Blakeney BA, et al. Identification of expression and function of the glucagon-like peptide-1 receptor in colonic smooth muscle. *Peptides (NY).* 2019;112:48-55. DOI:10.1016/j.peptides.2018.11.007
49. Wegeberg AML, Hansen CS, Farmer AD, et al. Liraglutide accelerates colonic transit in people with type 1 diabetes and polyneuropathy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(6):695-704. DOI:10.1177/2050640620925968
50. Cymbal M, Naseem Z, Hoxha D, Garg S. Impact of GLP-1 Receptor Agonists on Whole-Gut Gastrointestinal Motility Using Wireless Motility Capsule: A Descriptive Single-Center Case Series. *ACG Case Rep J.* 2025;12(8):e01789. DOI:10.14309/crj.0000000000001789
51. Atieh J, Camilleri M, Halawi H. Mo1813 GLP-1 Receptor Agonists Are Associated With Delayed Colonic Transit: A Propensity Score-Weighted Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology.* 2026;170(6):S-2078. DOI:10.1016/s0016-5085(26)04946-2
52. Greiner TU, Koh A, Peris E, et al. GLP-1R signaling modulates colonic energy metabolism, goblet cell number and survival in the absence of gut microbiota. *Mol Metab.* 2024;83. DOI:10.1016/j.molmet.2024.101924
53. Sun H, Shu J, Tang J, et al. GLP-1 receptor agonists alleviate colonic inflammation by modulating intestinal microbiota and the function of group 3 innate lymphoid cells. *Immunology.* 2024;172(3):451-468. DOI:10.1111/IMM.13784;SUBPAGE:STRING:FULL
54. Horowitz M, Aroda VR, Han J, Hardy E, Rayner CK. Upper and/or lower gastrointestinal adverse events with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Incidence and consequences. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(5):672-681. DOI:10.1111/DOM.12872; CTYPE:STRING:JOURNAL
55. Chiang CH, Jaroenlapnopparat A, Colak SC, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Gastrointestinal Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2025; 169(6):1268-1281. DOI:10.1053/j.gastro.2025.06.003
56. Kang YM, Punov V, Lim S, Nauck MA. Comparative efficacy and tolerability of currently approved incretin mimetics: A systematic analysis of placebo-controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(7):3736-3746. DOI:10.1111/DOM.16398
57. Zhang Z, Zhang Q, Tan Y, et al. GLP-1RAs caused gastrointestinal adverse reactions of drug withdrawal: a system review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;Volume 14-2023. DOI:10.3389/fendo.2023.1149328
58. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(13):1228-1239. DOI:10.1056/NEJMoa1612917
59. Halawi H, Khemani D, Eckert D, et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(12):890-899. DOI:10.1016/S2468-1253(17)30285-6
60. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2262-2271. DOI:10.2337/dc19-0898
61. Joy B, Ramsamooj A, Ibrahim S, Wen J, Hsu N, Frezza E. Exploring the rates of Gastrointestinal adverse effects among five GLP-1 receptor agonists: A systematic review and Meta-Analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2026;91(1):23. DOI:10.1007/s12020-025-04494-3
62. Jenkins W, Nassar M, Ghanim H. Gastroparesis Incidence Post-Initiation of Semaglutide Versus Sitagliptin in Type 2 Diabetes: A Retrospective TriNetX Database Analysis. *Endocrine Practice.* 2024;30(5):S35-S36. DOI:10.1016/j.eprac.2024.03.189
63. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *The Lancet.* 2021;398(10296):262-276. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00536-5
64. Sun F, Chai S, Yu K, et al. Gastrointestinal adverse events of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(1):35-42. DOI:10.1089/dia.2014.0188
65. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(14):1414-1425. DOI:10.1001/jama.2021.3224
66. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355-366. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30085-2
67. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1724-1732. DOI:10.2337/dc19-0749

68. Bajaj HS, Welch M, Shah P, *et al.* Efficacy and safety of retatrutide, a GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist, in people with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control with diet and exercise (TRANSCEND-T2D-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. DOI:10.1016/S0140-6736(26)00967-0
69. Bhattarai HB, Paudel BS, Parajuli SR, *et al.* Gastrointestinal side effects of the non-peptide GLP-1 receptor agonists: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2025;104(52):e46671. DOI:10.1097/md.00000000000046671
70. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, *et al.* Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):534-545. DOI:10.1001/jama.2022.0078
71. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, *et al.* Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10278):971-984. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00213-0
72. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, *et al.* Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398(10313):1811-1824. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02188-7
73. Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834-1844. DOI:10.1056/NEJMoa1607141
74. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11):989-1002. DOI:10.1056/NEJMoa2032183
75. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, *et al.* Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(6):514-526. DOI:10.1056/NEJMoa2301972
76. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, *et al.* Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(4):299-310. DOI:10.1056/NEJMoa2401943
77. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, *et al.* Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2909-2918. DOI:10.1038/s41591-023-02597-w
78. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, *et al.* Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(1):38-48. DOI:10.1001/jama.2023.24945
79. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, *et al.* Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(3):205-216. DOI:10.1056/NEJMoa2206038
80. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, *et al.* Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403-1413. DOI:10.1001/jama.2021.1831
81. Sorli C, Harashima S, Ichi, Tsoukas GM, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251-260. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30013-X
82. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, *et al.* Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398(10295):143-155. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01324-6
83. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, *et al.* Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. DOI:10.1001/jama.2019.2942
84. Pratley R, Amod A, Hoff ST, *et al.* Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *The Lancet*. 2019;394(10192):39-50. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31271-1
85. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, *et al.* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1411892
86. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, *et al.* Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):515-527. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30192-5
87. Pieber TR, Bode B, Mertens A, *et al.* Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):528-539. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30194-9
88. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, *et al.* Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2025;393(24):2409-2420. DOI:10.1056/NEJMoa2505928
89. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(12):1113-1124. DOI:10.1056/NEJMoa2028395
90. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;402(10402):613-626. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01200-X
91. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, *et al.* Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(6):503-515. DOI:10.1056/NEJMoa2107519
92. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, *et al.* Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00803-x

93. Liu L, Chen J, Wang L, Chen C, Chen L. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. DOI:10.3389/FENDO.2022.1043789
94. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
95. Staller K, Neshatian L, Lembo A, Bharucha AE. AGA Clinical Practice Update on Evaluation and Management of Refractory Constipation: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2026;24(2):296-305. DOI:10.1016/j.cgh.2025.09.031
96. Guo L, Zhang B, Hou J, Zhou Z. Evaluation of Characteristics of Gastrointestinal Adverse Events with Once-Weekly Dulaglutide Treatment in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Post Hoc Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1821-1833. DOI:10.1007/s13300-020-00869-z
97. Abdelrahman RM, Musa TH, Arbab IA, et al. Adverse effects of GLP-1 receptor agonists: Clinical Implications, regulatory perspectives, and future directions. *Obes Med*. 2026;61:100699. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2026.100699>
98. Aldawsari M, Almadani FA, Almuhammadi N, Algabsani S, Alamro Y, Aldhwayan M. The Efficacy of GLP-1 Analogues on Appetite Parameters, Gastric Emptying, Food Preference and Taste Among Adults with Obesity: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:575-595. DOI:10.2147/dmso.S387116
99. He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182(5):513-519. DOI:10.1001/JAMAINTERNMED.2022.0338
100. Anderson KL, Feuerstein JD, University AJCET at M. GLP-1RAs increase risk for cholelithiasis and GERD but not other GI or biliary adverse events vs placebo. 2026;179(1). DOI:10.7326/ANNALS-25-05161-JC
101. Tartaglia E, Bucci T, Rossi M, et al. Risk of all-cause death and pancreatic events following GLP-1 RA initiation in people with obesity or type 2 diabetes: observations from a federated research network. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24(1). DOI:10.1186/S12933-025-02986-0
102. Ramírez-Mejía MM, Ponciano-Rodríguez G, Eslam M, Méndez-Sánchez N. GLP-1 receptor agonists and gallbladder disease risk: insights into molecular mechanisms and clinical implications. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2025;16:20420188251406456. DOI:10.1177/20420188251406456
103. Bharucha AE, Kudva YC, Prichard DO. Diabetic Gastroparesis. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1318-1352. DOI:10.1210/ER.2018-00161
104. Bharucha AE, Kudva Y, Basu A, et al. Relationship between glycemic control and gastric emptying in poorly controlled type 2 diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(3):466-476.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2014.06.034
105. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(20):2001-2012. DOI:10.1056/NEJMoa2501006
106. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(24):2221-2232. DOI:10.1056/NEJMoa2307563
107. Gao R, Li Y, Li A, Zhou P, Zong H, Li Y. Risk factor screening and prediction modeling of gastrointestinal adverse reactions caused by GLP-1RAs. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1502050. DOI:10.3389/FENDO.2024.1502050/BIBTEX
108. Saha B, Kamalumpundi V, Codipilly DC. GLP1 and GIP Receptor Agonists: Effects on the Gastrointestinal Tract and Management Strategies for Primary Care Physicians. *Mayo Clin Proc*. 2025;100(12):2228-2236. DOI:10.1016/j.mayocp.2025.09.017
109. Staller K, Parkman HP, Greer KB, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Management of Gastroparesis. *Gastroenterology*. 2025;169(5):828-861. DOI:10.1053/j.gastro.2025.08.004
110. Moiz A, Peters TM, Tsoukas MA, Yu OHY, Filion KB, Eisenberg MJ. Balancing the benefits and risks of GLP-1 receptor agonists: a clinical guide for shared decision-making. *EClinical Medicine*. 2026;96. DOI:10.1016/J.ECLINM.2026.103991
111. Mehrtash F, Dushay J, Manson JAE. Integrating Diet and Physical Activity When Prescribing GLP-1s-Lifestyle Factors Remain Crucial. *JAMA Intern Med*. 2025;185(9):1151-1152. DOI:10.1001/JAMAINTERNMED.2025.1794
112. Kushner RF, Almandoz JP, Rubino DM. Managing Adverse Effects of Incretin-Based Medications for Obesity. *JAMA*. 2025;334(9):822-823. DOI:10.1001/JAMA.2025.11153
113. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M, et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint Advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society. *Am J Clin Nutr*. 2025;122(1):344-367. DOI:10.1016/J.AJCNUT.2025.04.023
114. Moshiree B, Drossman D, Shaikat A. AGA Clinical Practice Update on Evaluation and Management of Belching, Abdominal Bloating, and Distention: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023;165(3):791-800.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2023.04.039
115. Lacy BE, Tack J, Gyawali CP. AGA Clinical Practice Update on Management of Medically Refractory Gastroparesis: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(3):491-500. DOI:10.1016/j.cgh.2021.10.038
116. Sun F, Yu K, Yang Z, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on major gastrointestinal disorders for type 2 diabetes mellitus: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:230624. DOI:10.1155/2012/230624
117. Cummings JL, Atri A, Sano M, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide 14 mg (flexible dose) in early-stage symptomatic Alzheimer's disease (evolve and evoke+): two phase 3, randomised, placebo-controlled trials. *The Lancet*. 2026;407(10544):2167-2179. DOI:10.1016/S0140-6736(26)00459-9
118. Bonaca MP, Catarig AM, Houliand K, et al. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2025;405(10489):1580-1593. DOI:10.1016/S0140-6736(25)00509-4
119. Lähteenvuo M, Tiihonen J, Solismaa A, Tanskanen A, Mittenborfer-Rutz E, Taipale H. Repurposing Semaglutide and Liraglutide for Alcohol Use Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2025;82(1):94-98. DOI:10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2024.3599

120. Rodriguez PJ, Zhang V, Gratzl S, *et al.* Discontinuation and Reinitiation of Dual-Labeled GLP-1 Receptor Agonists Among US Adults With Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open.* 2025;8(1):e2457349-e2457349. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.57349
121. Gonzalez-Rellan MJ, Drucker DJ. New Molecules and Indications for GLP-1 Medicines. *JAMA.* 2025;334(14):1231-1234. DOI:10.1001/JAMA.2025.14392
122. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, *et al.* Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021;398(10300):583-598. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01443-4
123. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, *et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2018;392(10157):1519-1529. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32261-X
124. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, *et al.* Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(23):2247-2257. DOI:10.1056/NEJMoa1509225
125. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, *et al.* Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nature Medicine* 2022 28:10. 2022;28(10):2083-2091. DOI:10.1038/s41591-022-02026-4

Metaplasia intestinal gástrica: actualización en epidemiología, diagnóstico, estratificación del riesgo y manejo clínico

Luis Capella-Vernia¹  · Irina Luzko¹⁻⁴  · Leticia Moreira¹⁻⁴ 

¹Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona. Barcelona.

²Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universidad de Barcelona. Barcelona.

³Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer. Barcelona.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. Madrid.

España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):289-303

Recibido: 19/08/2026 / Aceptado: 04/09/2026 / Publicado online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.683>

Resumen

La MIG constituye una de las principales lesiones premalignas implicadas en la secuencia de carcinogénesis del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal descrita por Correa. Su identificación representa uno de los pilares de la prevención secundaria del cáncer gástrico, al permitir seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de progresión y establecer programas de vigilancia individualizados. En los últimos años se han producido avances relevantes en la comprensión fisiopatológica de la metaplasia intestinal y en las técnicas de diagnóstico endoscópico. Entre los avances más destacados se encuentran la cromoendoscopia virtual, la clasificación EGGIM, los sistemas histológicos OLGA y OLGIM, y la incorporación progresiva de la inteligencia artificial. Las guías clínicas actuales han reforzado el papel

de la endoscopia de alta calidad, la estratificación individual del riesgo y la erradicación sistemática de *Helicobacter pylori*. Esta revisión resume la evidencia más reciente sobre epidemiología, fisiopatología, clasificación, diagnóstico, estratificación del riesgo y manejo clínico de la MIG, comparando las principales guías internacionales e incorporando las perspectivas de la inteligencia artificial aplicada a la endoscopia digestiva.

Palabras claves. Metaplasia intestinal gástrica, cáncer gástrico, *Helicobacter pylori*, EGGIM, OLGIM, endoscopia.

Gastric Intestinal Metaplasia: an Update on Epidemiology, Diagnosis, Risk Stratification, and Clinical Management

Summary

GIM is one of the main premalignant lesions in the intestinal-type gastric adenocarcinoma carcinogenesis sequence described by Correa. Its identification represents one of the cornerstones of secondary gastric cancer prevention, as it allows the selection of patients at higher risk of progression and the establishment of individualized surveillance programs. In recent years, significant advances have been made in the pathophysiological understanding of intestinal metaplasia and in endoscopic diagnostic techniques. Among

Correspondencia: Leticia Moreira

Correo electrónico: lmoreira@clinic.cat o lmoreira@ub.edu

the most relevant advances are virtual chromoendoscopy, the EGGIM classification, the OLGA and OLGIM histological systems, and the progressive incorporation of artificial intelligence. Current clinical guidelines have reinforced the role of high-quality endoscopy, individualized risk stratification, and systematic Helicobacter pylori eradication. This review summarizes the most recent evidence on the epidemiology, pathophysiology, classification, diagnosis, risk stratification, and clinical management of GIM, comparing the main international guidelines and incorporating perspectives on the application of artificial intelligence to gastrointestinal endoscopy.

Keywords. Gastric intestinal metaplasia, gastric cancer, *Helicobacter pylori*, EGGIM, OLGIM, endoscopy.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) continúa siendo un importante problema de salud pública. Aunque la incidencia ha descendido progresivamente por la mejora higiénico-sanitaria, la menor prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y los cambios dietéticos, sigue ocupando el quinto lugar mundial en incidencia y mortalidad por cáncer, con más de 1 millón de casos nuevos y alrededor de 770.000 fallecimientos anuales, cifras condicionadas fundamentalmente por el estadio en el momento del diagnóstico.¹

La distribución geográfica es muy variable. Asia Oriental (Japón, Corea del Sur y China) concentra las mayores tasas de incidencia, y sus programas nacionales de cribado endoscópico han permitido aumentar la detección precoz y mejorar la supervivencia.² Europa y Norteamérica presentan una incidencia considerablemente menor, lo que ha limitado la relación coste-efectividad del cribado poblacional. Latinoamérica ocupa una posición intermedia pero relevante: países como Chile, Costa Rica, Colombia, Ecuador y determinadas regiones andinas mantienen una carga de enfermedad elevada, y en algunas regiones agravada por la ausencia de programas estructurados de cribado y el diagnóstico frecuente en fases avanzadas.³

El adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal es un modelo paradigmático de carcinogénesis multietapa. En 1975, Pelayo Correa describió la secuencia que conduce desde la gastritis crónica hasta el CG: gastritis crónica, atrofia, metaplasia intestinal gástrica (MIG), displasia y adenocarcinoma. Esta secuencia constituye un proceso que habitualmente se desarrolla a lo largo de varias décadas y que ofrece una ventana temporal única para la intervención preventiva (Figura 1).^{4, 5}

Entre las lesiones precursoras, la MIG es el marcador histológico más sólido de riesgo de progresión, aunque no todos los pacientes comparten el mismo riesgo: la extensión de la lesión, el subtipo histológico, la persistencia de *H. pylori*, los antecedentes familiares, el tabaquismo y determinados factores genéticos modifican de forma significativa la probabilidad de progresión.⁶

El manejo clínico de la MIG ha cambiado sustancialmente con la generalización de la endoscopia de alta definición, la imagen mejorada y la clasificación endoscópica *Endoscopic Grading of Gastric Intestinal Metaplasia* (EGGIM), que permiten estratificar la extensión de la lesión durante la propia exploración y así reducir la dependencia del muestreo histológico aleatorio. En paralelo, los sistemas *Operative Link on Gastritis Assessment* (OLGA) y, principalmente, *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment* (OLGIM) continúan siendo la referencia histológica para establecer el riesgo de progresión.⁷ La guía MAPS III 2025 (*Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach*) ha consolidado este cambio de paradigma, por lo que recomienda la valoración sistemática del riesgo en toda gastroscopia diagnóstica y prioriza la cromosendoscopia virtual, las biopsias dirigidas, la clasificación endoscópica de la metaplasia y la erradicación universal de *H. pylori* en pacientes con lesiones premalignas.⁸ El desarrollo de modelos de inteligencia artificial capaces de detectar y clasificar la MIG en tiempo real añade una nueva dimensión a la prevención del CG.⁹

Esta revisión actualiza de forma crítica la evidencia disponible sobre la MIG: historia natural, fisiopatología, clasificación, diagnóstico endoscópico e histológico, estratificación del riesgo y manejo terapéutico, con especial atención a las novedades de las guías más recientes y su aplicabilidad en la práctica clínica.

Historia natural de la carcinogénesis gástrica

La mayoría de los adenocarcinomas gástricos de tipo intestinal resultan de un proceso biológico progresivo que se extiende durante décadas, con acumulación secuencial de alteraciones inflamatorias, histológicas, epigenéticas y moleculares. Descrita por Correa en 1975, esta cascada sigue siendo la base conceptual de las estrategias de prevención y diagnóstico precoz del CG (Figura 1).⁴ El modelo no explica la totalidad de los cánceres gástricos, en particular el subtipo difuso de Lauren, pero sí representa el mecanismo predominante en la mayoría de los adenocarcinomas esporádicos, especialmente en áreas de alta incidencia.^{4, 10}

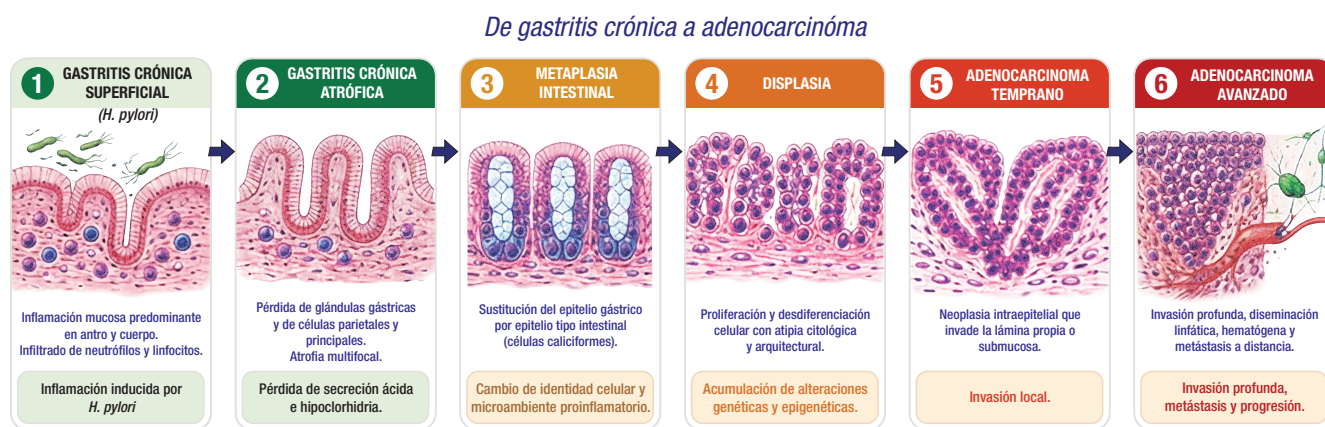
Figura 1. Cascada de Correa de la carcinogénesis gástrica

Imagen creada por los autores con el soporte de inteligencia artificial (Copilot).

El primer evento es la colonización persistente por *H. pylori*, bacteria que infecta aproximadamente al 50% de la población mundial, con notables diferencias geográficas ligadas a condiciones socioeconómicas.¹¹ La infección suele adquirirse en la infancia y persiste toda la vida si no se erradica; genera una gastritis crónica activa con infiltración de neutrófilos, linfocitos T y células plasmáticas, y liberación mantenida de citocinas y especies reactivas de oxígeno que dañan progresivamente el epitelio gástrico.¹² Solo entre el 1% y el 3% de los pacientes infectados desarrollarán finalmente un adenocarcinoma gástrico, cifra que evidencia la compleja interacción entre virulencia bacteriana, susceptibilidad genética del huésped y factores ambientales.¹³ Las cepas con el gen *CagA* inyectan esta oncoproteína en las células epiteliales mediante un sistema de secreción de tipo IV, lo que altera las vías de señalización intracelular y favorece la proliferación, la pérdida de polaridad epitelial y la inestabilidad genómica.¹⁴ La toxina *VacA* contribuye mediante vacuolización celular, apoptosis y modulación de la respuesta inmunitaria local.¹⁵

La inflamación mantenida conduce a la pérdida de glándulas especializadas y genera gastritis atrófica, un punto de inflexión que reduce la secreción ácida, favorece la colonización por otras bacterias, incrementa la producción de nitrosaminas y perpetúa el estado inflamatorio.¹⁶ Como respuesta adaptativa, el epitelio gástrico se reprograma y aparece la MIG, en la que las glándulas gástricas son reemplazadas por un epitelio con células caliciformes, enterocitos absortivos y, ocasionalmente, células de Paneth. Aunque inicialmente puede interpretarse como un mecanismo protector, constituye un marcador de inestabilidad biológica y un paso decisivo hacia el adenocarcinoma.

Un hallazgo relevante de los últimos años es la metaplasia espasmolítica del linaje secretor, considerada una de las primeras respuestas regenerativas tras la pérdida de células parietales y que podría preceder a la MIG, y constituir un estadio intermedio cuando persiste el estímulo inflamatorio de *H. pylori*.¹⁷ Este hallazgo matiza la visión clásica y lineal de la cascada de Correa, proponiendo una evolución más dinámica con programas de reprogramación celular que pueden coexistir o sucederse.

La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas conduce finalmente a la displasia gástrica, la última lesión precancerosa antes del carcinoma invasivo, caracterizada por hipermetilación de promotores, mutaciones en genes supresores como TP53, alteraciones de la vía Wnt/ β -catenina, sobreexpresión de CDX2 y modificaciones de microARN reguladores de la diferenciación epitelial.¹⁸

La velocidad de progresión es muy variable y depende de la persistencia de *H. pylori*, el tabaquismo, el consumo elevado de sal y alimentos procesados, la obesidad, ciertos polimorfismos genéticos, los antecedentes familiares y la extensión de la atrofia o la metaplasia. Por el contrario, la erradicación precoz de *H. pylori*, especialmente antes de que se establezca atrofia extensa o metaplasia avanzada, reduce significativamente el riesgo de CG.¹⁹

Actualmente se acepta que la carcinogénesis gástrica responde a un modelo más complejo que el lineal originalmente propuesto, en el que interactúan mecanismos inflamatorios, inmunológicos, microbiológicos y moleculares de forma paralela. La MIG no es, por tanto, un estadio homogéneo, sino un conjunto de alteraciones con diferente potencial biológico cuya correcta caracterización es esencial para individualizar el riesgo.

Fisiopatología de la MIG

La infección persistente por *H. pylori* activa la respuesta inmune innata mediante receptores de tipo Toll (TLR) presentes en las células epiteliales y desencadena la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B), uno de los principales reguladores de la inflamación crónica gástrica.²⁰ Esta activación produce una liberación mantenida de citocinas proinflamatorias como podrían ser: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , que perpetúan un microambiente inflamatorio generador de estrés oxidativo y daño del ADN. Determinados polimorfismos del gen IL1B se asocian con una producción aumentada de esta citocina, mayor inhibición de la secreción ácida, desarrollo de gastritis atrófica y un incremento significativo del riesgo de CG.²¹

Durante muchos años se consideró que la MIG era una simple sustitución celular; hoy se sabe que constituye un auténtico proceso de reprogramación. La inflamación mantenida altera el nicho de células madre del cuello glandular, disminuye la expresión del factor de transcripción SOX2, esencial para la diferenciación gástrica, y aumenta la de CDX1 y, especialmente, CDX2, el principal regulador molecular de la diferenciación intestinal.²² Este cambio de identidad celular se acompaña de un viraje en la expresión de mucinas: del predominio de MUC5AC y MUC6 propio del epitelio gástrico normal a la expresión de MUC2, característica de las células caliciformes intestinales.²³

Las modificaciones epigenéticas desempeñan también

un papel determinante. La infección crónica por *H. pylori* induce una intensa hipermetilación del ADN en promotores de genes supresores tumorales y silencia funcionalmente genes implicados en el ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis incluso antes de que aparezcan cambios histológicos evidentes.²⁴

El concepto de que *H. pylori* es el único microorganismo relevante ha sido revisado: la pérdida de secreción ácida secundaria a la atrofia favorece la colonización por otras especies (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*), capaces de producir nitrosaminas y mediadores inflamatorios que podrían potenciar el daño epitelial iniciado por *H. pylori*.

Finalmente, la evolución hacia la MIG depende también de factores ambientales y del huésped. El tabaquismo incrementa el estrés oxidativo y favorece la persistencia de la inflamación;²⁶ las dietas ricas en sal, carnes procesadas y nitritos potencian el daño epitelial, mientras que la alimentación rica en frutas, verduras y antioxidantes parece ejercer un efecto protector. Polimorfismos en genes de la respuesta inflamatoria (IL1B, IL10, TNFA, TLR4) modifican la intensidad de la respuesta inmunitaria y condicionan diferentes riesgos individuales de progresión.

En conjunto, la MIG debe entenderse como el resultado de una compleja red de acontecimientos biológicos en la que convergen inflamación crónica, reprogramación celular, alteraciones epigenéticas, factores bacterianos y susceptibilidad genética del huésped (Figura 2).

Figura 2. Fisiopatología de la metaplasia intestinal gástrica

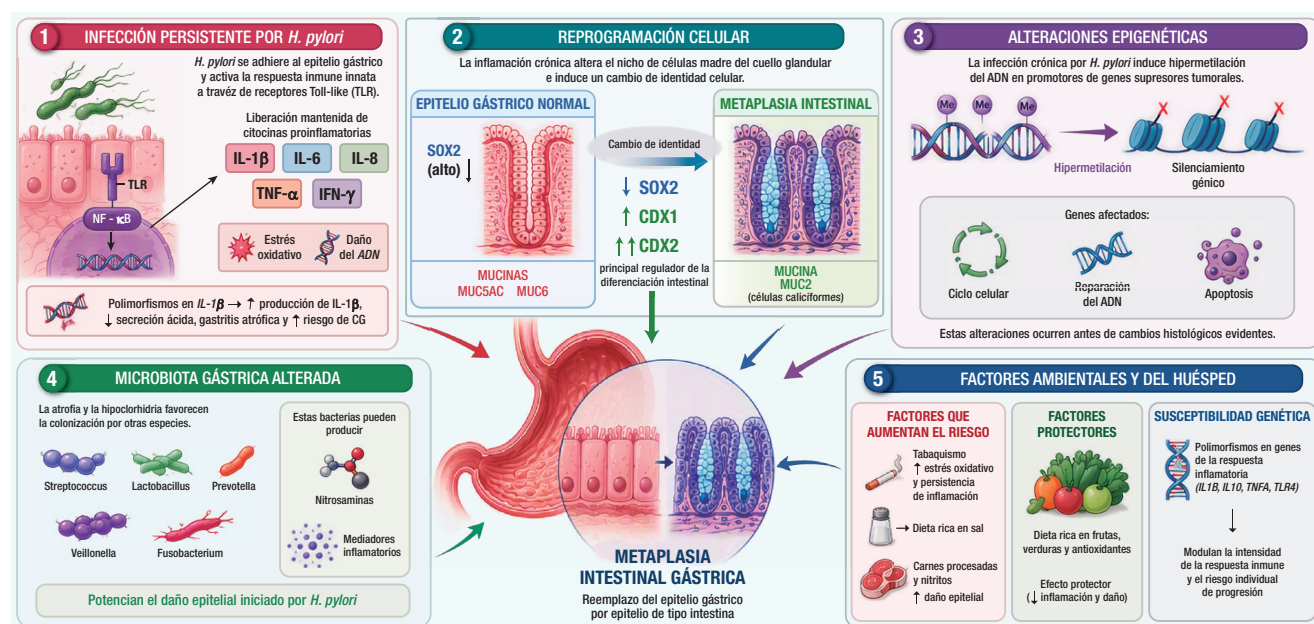


Imagen creada por los autores con el soporte de inteligencia artificial (Copilot).

Clasificación histológica de la MIG

La MIG no es una entidad histológica homogénea, sino un conjunto de alteraciones con diferente grado de diferenciación y potencial de progresión. Aunque clásicamente la MIG se subdividió en categorías I, II y III según el patrón de mucinas,²⁷⁻²⁸ la tendencia actual recogida en las principales guías internacionales⁸ es simplificar esta clasificación en dos categorías con relevancia pronóstica clara. La mayoría de los anatomopatólogos también han adoptado esta clasificación, cuya adecuada reproducibilidad interobservador facilita su incorporación a los informes rutinarios.²⁹⁻³⁰

- **MI completa (de tipo intestino delgado):** presencia de células caliciformes bien diferenciadas, células absortivas con borde en cepillo y, en ocasiones, células de Paneth, con un patrón de expresión de mucinas similar al del intestino delgado normal (MUC2+, ausencia de MUC5AC/MUC6).
- **MI incompleta (de tipo colónico):** epitelio columnar «intermedio» que conserva mucinas gástricas (MUC5AC, MUC6) junto con mucina intestinal (MUC2), sin borde en cepillo definido ni células de Paneth, con mayor grado de dediferenciación.

Esta distinción tiene relevancia clínica directa. Numerosas cohortes han confirmado que la metaplasia incompleta se asocia a un riesgo significativamente superior de desarrollar displasia o adenocarcinoma respecto a la completa, incluso tras ajustar por edad, sexo, infección por *H. pylori* y extensión de la lesión.³¹ Este mayor potencial carcinogénico probablemente refleja un estado de diferenciación celular menos estable, con mayor proliferación epitelial y plasticidad celular.³² Sin embargo, debido a la limitada reproducibilidad interobservador del subtipo histológico, las guías internacionales otorgan mayor peso a la extensión de la MIG, determinada mediante OLGIM o EGGIM, que al subtipo para establecer la vigilancia.⁸

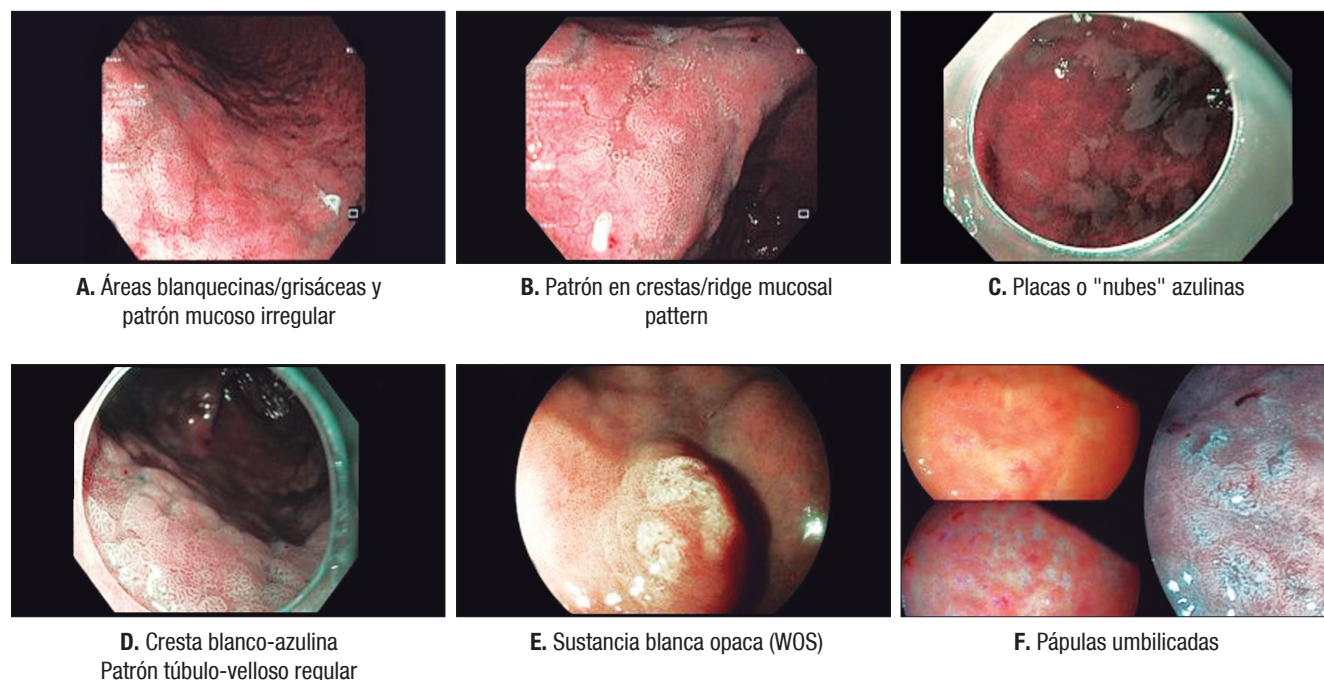
Marcadores inmunohistoquímicos como CDX2, MUC2, MUC5AC/MUC6, Villin y TFF3 han permitido comprender mejor los mecanismos de diferenciación, aunque su uso en la práctica clínica habitual continúa siendo limitado y se reserva principalmente para la investigación.

Diagnóstico endoscópico de la MIG

El diagnóstico de la MIG ha experimentado una transformación radical con la endoscopia de alta defi-

nición, las técnicas de imagen mejorada y los sistemas estandarizados de clasificación endoscópica, que han reducido la dependencia exclusiva de la biopsia sistemática y aumentado notablemente la sensibilidad diagnóstica.³³ MAPS III recomienda que toda gastroscopia dirigida a la evaluación de lesiones premalignas se realice con endoscopia de alta calidad e imagen mejorada siempre que esté disponible.⁸ A continuación se describen los aspectos endoscópicos más relevantes para el diagnóstico de la MIG:

- **Endoscopia de alta calidad.** La precisión diagnóstica depende de la calidad técnica de la exploración: limpieza adecuada con mucolíticos y anti-espumantes como N-acetilcisteína y simeticona,³⁴ insuflación correcta, aspiración del contenido residual y fotodocumentación sistemática de antro, incisura, cuerpo distal y proximal, fundus y cardias. Un mayor tiempo de inspección se asocia con una mayor detección tanto de la MIG como del CG precoz.³⁵
- **Endoscopia con luz blanca de alta definición.** La endoscopia de alta definición facilita la identificación de estas lesiones. Mediante luz blanca convencional, la MIG suele manifestarse como áreas ligeramente blanquecinas o grisáceas, con pérdida parcial del brillo y patrón mucoso irregular, hallazgos con sensibilidad limitada y considerable variabilidad interobservador,³⁶ por lo que resulta insuficiente como único método diagnóstico.
- **Cromoendoscopia.** La cromoendoscopia, principalmente la modalidad virtual, ha mejorado de forma significativa la identificación y caracterización de la MIG. Sistemas electrónicos como *Narrow Band Imaging* (NBI), *Blue Light Imaging* (BLI), *Linked Color Imaging* (LCI) y *Texture and Color Enhancement Imaging* (TXI), modifican la longitud de onda de la luz para resaltar arquitectura superficial y patrón vascular sin necesidad de colorantes.³⁷ La NBI es la técnica mejor estudiada, con sensibilidades superiores al 85% y especificidades cercanas al 90% en manos entrenadas.³⁸ Entre sus hallazgos más característicos destaca la el cresta blanco-azulina, signo altamente específico que refleja la interacción de la luz con el borde en cepillo de los enterocitos maduros,³⁸ junto con la sustancia blanca opaca.³⁹⁻⁴² En la Figura 3 se describen las principales características endoscópicas de la MIG.

Figura 3. Signos endoscópicos de metaplasia intestinal gástrica**Signos endoscópicos característicos**

WOS: White opaque substance.
Imágenes endoscópicas originales de los autores.

- **Clasificación endoscópica EGGIM.** Desarrollada por Dinis-Ribeiro y colaboradores, permite estimar la extensión de la metaplasia durante la propia gastroscopia mediante imagen mejorada, valorando cinco localizaciones anatómicas (curvatura menor y mayor del antro, incisura angular, curvatura menor y mayor del cuerpo), cada una puntuada de 0 a 2 según la superficie afectada, con una puntuación global de 0 a 10.⁴³ Diversos estudios han demostrado una excelente correlación entre EGGIM y los estadios histológicos OLGIM, especialmente con puntuaciones ≥ 5 , un hallazgo que permite identificar durante la propia exploración a los pacientes de mayor riesgo, con sensibilidades próximas al 90% y especificidades superiores al 85% para detectar OLGIM III-IV.⁴⁴ Sin embargo, la concordancia disminuye cuando la metaplasia es focal o limitada al antro. Por este motivo, MAPS III continúa recomendando combinar EGGIM con el protocolo histológico de Sydney.⁸ Un estudio adicional relaciona la puntuación EGGIM con el riesgo de CG tras la erradicación de *H. pylori*, lo que refuerza su valor pronóstico longitudinal.⁴⁵

- **Limitaciones.** Ninguna técnica endoscópica permite identificar con absoluta precisión todas las áreas de metaplasia. Las lesiones focales, la inflamación activa, el moco, la hemorragia superficial o una preparación inadecuada dificultan la interpretación, y persiste una variabilidad interobservador relevante, especialmente entre endoscopistas con menor experiencia en imagen mejorada. La disponibilidad desigual de estas tecnologías entre centros condiciona además diferencias importantes en el rendimiento diagnóstico.⁸ En consecuencia, la evaluación endoscópica debe integrarse siempre con los hallazgos histológicos y el contexto clínico del paciente.

Diagnóstico histológico de la MIG

A pesar del desarrollo de la imagen endoscópica mejorada, el estudio histológico continúa siendo el patrón de referencia para confirmar el diagnóstico, establecer la extensión de la metaplasia y valorar el riesgo de progresión, además de identificar la coexistencia de atrofia, actividad inflamatoria, infección por *H. pylori* y displasia.²⁷

La principal limitación deriva del carácter multifocal

y parchado de la MIG: pequeñas variaciones en la localización de las biopsias condicionan diferencias significativas en la estadificación.⁴⁷ Para estandarizar el muestreo, el protocolo de Sydney actualizado establece la obtención de cinco biopsias sistemáticas: dos del antro, una de la incisura angular (en 1-2 tubos) y dos del cuerpo gástrico (en tubo independiente de las biopsias de antro/incisura)⁴⁷⁻⁴⁸ (Tabla 1). La biopsia en la incisura se ha considerado opcional, sin embargo, estudios recientes han demostrado su relevancia ya que con frecuencia las primeras áreas de atrofia y metaplasia se observan en esta localización. Un estudio reciente demostró que añadir una biopsia de la incisura al mapeo gástrico permitió identificar lesiones precursoras del CG más avanzadas, reclasificó al alza los estadios OLGA/OLGIM en aproximadamente el 20% de los pacientes y aumentó las recomendaciones de vigilancia en un 10% adicional.⁴⁹ Estos resultados respaldan la inclusión sistemática de la biopsia de la incisura en la estratificación del riesgo de CG. MAPS III mantiene este protocolo de Sydney como estándar, combinado con biopsias dirigidas de cualquier área endoscópicamente sospechosa. Se recomienda que las biopsias vayan dirigidas mediante el uso de cromoendoscopia.⁸

Tabla 1. Protocolo de biopsias de Sydney

Localización	Detalle
1	Antro – curvatura menor (≈2-3 cm del píloro) -----> Tubo 1
2	Antro – curvatura mayor (≈2-3 cm del píloro) -----> Tubo 1
3	Incisura angular -----> Tubo 1
4	Cuerpo – curvatura menor (≈8 cm del cardias) ----> Tubo 2
5	Cuerpo – curvatura mayor (≈8 cm del cardias) ----> Tubo 2
+	Biopsias dirigidas de cualquier lesión visible o área sospechosa identificada con imagen mejorada

Fuente: 8, 47, 48.

Histológicamente, la identificación de células caliciformes es el criterio diagnóstico fundamental; las tinciones con hematoxilina-eosina suelen ser suficientes, y técnicas como *Alcian Blue* o *High Iron Diamine-Alcian Blue* se reservan para diferenciar subtipos cuando aporten valor pronóstico.²⁷

El sistema OLGA, desarrollado por Rugge y colaboradores, combina la intensidad de la atrofia con su distribución entre antro y cuerpo, y clasifica a los pacientes en cinco estadios (0-IV); los estadios III y IV identifican el mayor riesgo de progresión.⁵⁰ La principal limitación es la variabilidad interobservador en la valoración de la atrofia, lo que motivó el desarrollo del sistema OLGIM, que sustituye la atrofia por la cuantificación de la MIG y ofrece una mejor reproducibilidad. Por ello, se ha consolidado

como el sistema histológico de referencia recomendado por MAPS III para seleccionar a los pacientes candidatos a vigilancia por MIG.⁵¹

Entre los biomarcadores emergentes destacan CDX2, MUC2, TFF3, SOX2 y diferentes perfiles de metilación y microARN, con capacidad prometedora para identificar lesiones de mayor potencial maligno, aunque la evidencia disponible aún resulta insuficiente para su incorporación rutinaria a la práctica clínica.⁵²

Recientemente se ha propuesto el sistema OLGI-MA (*Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia and Glandular Atrophy Assessment*), que integra en una única estadificación la gravedad de la atrofia glandular y de la MIG evaluadas conforme al protocolo de Sydney. El estadio final está determinado por la alteración más avanzada de ambas, de modo que nunca puede ser inferior al estadio OLGIM. En un estudio multicéntrico español, OLGIMA clasificó como estadios III-IV al 3,9% de los pacientes, frente al 2,7% identificado mediante OLGIM, y permitió reclasificar como de alto riesgo a pacientes con OLGIM 0-II pero atrofia glandular avanzada. Aunque constituye una estrategia sencilla, reproducible y aplicable sin tinciones adicionales, su capacidad para predecir el riesgo futuro de CG requiere todavía validación en estudios longitudinales antes de recomendar su utilización sistemática.⁵³

Estratificación del riesgo de progresión a CG

Solo una pequeña proporción de los pacientes con MIG desarrollará finalmente una neoplasia invasiva, lo que obliga a integrar múltiples variables clínicas, endoscópicas, histológicas y moleculares en un modelo de estratificación individualizado, y de esta forma abandonar el concepto de seguimiento uniforme para todos los pacientes.⁵⁴⁻⁵⁵ Así, los factores principales para la estratificación del riesgo de MIG y su progresión son:

- **Extensión de la MIG.** La extensión anatómica de la metaplasia es probablemente el factor pronóstico aislado más importante. La cohorte nacional neerlandesa de De Vries *et al.*, ampliamente citada por las guías internacionales, cuantificó una incidencia acumulada anual de CG del 0,1% en la gastritis atrófica; del 0,25% en la MIG; del 0,6% en la displasia de bajo/moderado grado y de hasta el 6% en la displasia de alto grado,⁵⁶ un gradiente que refleja la pérdida progresiva de estabilidad epitelial a lo largo de la cascada de Correa. Cuando la atrofia y la MIG alcanzan estadios OLGA/OLGIM III-IV, es decir, afectan simultáneamente al antro y al cuerpo gástrico, el riesgo de CG se

multiplica aproximadamente 30 veces respecto a los estadios 0-II,⁵¹ motivo por el que tanto OLGIM como EGGIM otorgan un peso determinante a la distribución de la lesión.

- **Subtipo de MIG.** El subtipo histológico aporta información pronóstica independiente: la metaplasia incompleta incrementa entre 4 y 11 veces el riesgo de CG respecto a la ausencia de metaplasia,²⁹ y los metaanálisis disponibles sitúan el riesgo de progresión de la metaplasia incompleta en torno al triple del asociado a la metaplasia completa, incluso tras ajustar por edad, sexo y extensión de la lesión;³¹ no obstante, su limitada reproducibilidad interobservador hace que las guías prioricen la extensión sobre el subtipo a la hora de establecer la vigilancia.⁸

- ***H. pylori.*** La persistencia de la infección por *H. pylori* acelera la cascada de Correa; su erradicación reduce significativamente la incidencia de CG, especialmente cuando se realiza antes del desarrollo de atrofia extensa o metaplasia avanzada, aunque la regresión completa de una metaplasia ya establecida es excepcional.⁵⁶⁻⁵⁷ Los antecedentes familiares de primer grado incrementan el riesgo aproximadamente entre dos y tres veces, incluso tras ajustar por *H. pylori* y factores ambientales, motivo por el que MAPS III recomienda considerar a estos pacientes como grupo de mayor riesgo.⁵⁸

- **Gastritis autoinmune.** Caracterizada por la destrucción inmunomediada de células parietales, hipoclorhidria e hiperplasia de células enterocromafines, la gastritis autoinmune crea un microambiente favorable para la MIG extensa y su coexistencia con *H. pylori* potencia el riesgo de lesiones premalignas. La estrategia depende de la extensión de la atrofia corporal y la hiperplasia neuroendocrina; se consideran habitualmente intervalos de dos a cinco años.^{8, 59-60}

- **Factores ambientales:** el tabaquismo es uno de los mejor establecidos,²⁶ mientras que las dietas ricas en sal, carnes procesadas y alimentos nitrosados aumentan el riesgo. Por otro lado, una dieta rica en frutas, verduras y antioxidantes parece ejercer un efecto protector;⁶¹ el consumo excesivo de alcohol, la obesidad y el síndrome metabólico presentan una evidencia menos consistente.⁶²

- **Antecedentes familiares.** Múltiples estudios han demostrado un incremento del riesgo de CG en familiares de primer grado y recientemente, un estudio demostró que la prevalencia de lesiones precursoras

del CG en familiares con dicha enfermedad es mucho mayor que en la población general, especialmente en asociación con la infección de *H. pylori*.⁶³

- **Procedencia geográfica.** La incidencia basal modifica el riesgo absoluto de una misma lesión histológica. Un reciente metaanálisis demostró que la prevalencia de todas las lesiones precursoras es significativamente mayor en los países con incidencia alta y media de CG que en los países con incidencia baja.⁶⁴ Sin embargo, un estudio de este mismo grupo demostró tasas de progresión similares a las de la MIG y la displasia en países con incidencia baja y media/alta de CG.⁶⁵ Esto sugiere que los posibles beneficios de la vigilancia de estas lesiones en regiones de bajo riesgo podrían ser comparables a los de las intervenciones dirigidas a toda la población en regiones de alto riesgo. Se necesitan más estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos y orientar las guías mundiales de cribado y vigilancia, pero probablemente el manejo no debería variar sustancialmente por el país de origen, una vez que la lesión ya está establecida.

- **Factores moleculares emergentes.** Factores como la metilación del ADN, sobreexpresión de CDX2, pérdida de SOX2, perfiles de microARN y alteraciones del microbioma, se asocian de forma consistente con estadios avanzados, aunque ninguno ha demostrado todavía suficiente evidencia para incorporarse de forma rutinaria a la práctica clínica.

La tendencia actual consiste en abandonar los modelos de un único factor pronóstico y adoptar una estratificación integrada que combine la información endoscópica (EGGIM, extensión, lesiones visibles), histológica (OLGIM, subtipo, displasia), clínica (edad, antecedentes familiares, gastritis autoinmune, tabaquismo, persistencia de *H. pylori*) y, en el futuro, biomarcadores moleculares e inteligencia artificial.^{8, 52} En este contexto, la MIG debe interpretarse no como una entidad dicotómica: presente o ausente, sino como una condición biológica continua cuya probabilidad de progresión depende de la interacción dinámica entre extensión, susceptibilidad individual y persistencia de los factores que mantienen activa la carcinogénesis.

Manejo clínico y vigilancia endoscópica

En áreas de baja incidencia de CG no se recomienda cribado poblacional de lesiones precursoras del CG. Por el contrario, se recomienda esta estrategia en subpoblaciones de riesgo como pacientes con antecedentes de infección

persistente por *H. pylori*, antecedentes familiares de CG, gastritis autoinmune e individuos procedentes de zonas de mayor incidencia de CG. En este contexto, diferentes recomendaciones de guías y documentos de consenso internacional, entre ellos la guía de la Asociación Chilena de Endoscopia Digestiva (ACHED) en Latinoamérica, consideran que, en todos los pacientes adultos sometidos a una gastroscopia diagnóstica, independientemente de la indicación, se descarte la presencia de CG y se estratifique el riesgo futuro de CG mediante el despistaje de lesiones precursoras del CG y *H. pylori*. Esta evaluación puede realizarse como parte de un cribado oportunista (aconsejado para los países de baja prevalencia de CG) o en el contexto de un programa organizado de cribado de CG (en áreas de mayor incidencia de CG).

Una vez diagnosticada la MIG, el manejo persigue tres objetivos: eliminar los factores etiológicos modificables, detectar lesiones neoplásicas sincrónicas y seleccionar a los pacientes cuyo riesgo justifica vigilancia periódica. Someter a todos los pacientes a seguimiento generaría una carga asistencial excesiva con escaso beneficio clínico; en consecuencia, las guías coinciden en que la estrategia no debe depender exclusivamente de la presencia de metaplasia, sino de la extensión, el subtipo, los antecedentes familiares, el origen geográfico, la calidad de la endoscopia inicial y la persistencia de *H. pylori*. Persisten, no obstante, diferencias entre las recomendaciones europeas, norteamericanas, británicas y asiáticas, derivadas de la distinta incidencia basal y disponibilidad de recursos (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de las guías internacionales de vigilancia

Dominio	MAPS III (2025)	ACHED (2026)	AGA (2020)	ACG (2025)
Estrategia diagnóstica principal	Endoscopia HD + cromoendoscopia (NBI) + EGGIM + protocolo de Sydney	Endoscopia HD (alta calidad) + protocolo de Sydney (OLGA/OLGIM)	Biopsias por protocolo de Sydney; cromoendoscopia selectiva	Endoscopia HD con biopsias dirigidas y sistemáticas
Erradicación de <i>H. pylori</i>	Universal en todos los casos de MIG	Universal en todos los casos de MIG	Recomendada en todos los casos	Recomendada en todos los casos
Metaplasia extensa / alto riesgo (antro + cuerpo, OLGA/OLGIM III-IV)	Vigilancia cada 3 años (1-2 años si hay antecedentes familiares de primer grado)	Vigilancia cada 2 años (bienal)	Considerar vigilancia cada 3-5 años mediante decisión compartida	Vigilancia cada 3 años (intervalo más corto si concurren varios factores)
Metaplasia limitada sin factores de riesgo adicionales	Sin vigilancia sistemática	Sin vigilancia sistemática	Sin vigilancia rutinaria	Sin vigilancia rutinaria
Antecedentes familiares / subtipo incompleto	Considerar vigilancia cada 3 años (1-2 años en casos seleccionados)	Vigilancia cada 5 años si hay antecedentes familiares de 1.er grado (incluso sin GPMC)	Reconocido como criterio de alto riesgo mediante decisión compartida	Criterio explícito de metaplasia de alto riesgo

MAPS III: Management of epithelial precancerous conditions and early neoplasia of the stomach. ACHED: Chilean Association of Digestive Endoscopy. AGA: American Gastroenterology Association. ACG: American College of Gastroenterology. Fuente: 8, 19, 66, 67, 68, 70.

Así, ante un paciente con MIG hemos inicialmente que tener ciertas consideraciones para el manejo y potencial vigilancia posterior:

a) Erradicación de *H. pylori*. Constituye la intervención esencial en todo paciente con MIG, recomendación compartida por MAPS III, la American Gastroenterological Association (AGA), el American College of Gastroenterology (ACG), la British Society of Gastroenterology (BSG) y los consensos asiáticos.^{8, 66-68} Aunque la reversión completa de una metaplasia establecida es infrecuente, la erradicación reduce la actividad inflamatoria y el riesgo

de progresión, por lo que debe recomendarse independientemente del estadio histológico. La erradicación debe confirmarse mediante una prueba no invasiva validada, preferentemente prueba del aliento con urea o antígeno fecal, tras el periodo de lavado adecuado de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones; la histología negativa no excluye necesariamente la infección en pacientes con atrofia o metaplasia extensas.

b) Antecedentes familiares de CG. Pueden modificar la estrategia incluso cuando la metaplasia no es extensa; MAPS III permite considerar vigilancia trienal en pacien-

tes con metaplasia localizada pero con antecedentes familiares, subtipo incompleto o infección persistente, en intervalos más estrechos (uno a dos años) en casos seleccionados de mayor riesgo.⁸ La AGA y la ACG reconocen igualmente los antecedentes familiares como factor de alto riesgo; una historia sugestiva de CG difuso hereditario requiere un abordaje diferente, incluyendo consejo genético.⁶⁶⁻⁶⁸

c) Cuando el diagnóstico y la estadificación iniciales se hayan realizado mediante una endoscopia de calidad insuficiente o sin un protocolo adecuado de biopsias, debe considerarse repetir una endoscopia de alta calidad con cromoendoscopia virtual y una estadificación endoscópica e histológica apropiada. El intervalo para esta reevaluación dependerá de los hallazgos iniciales y de la probabilidad de que exista una lesión avanzada no identificada. MAPS III favorece la evaluación sistemática del riesgo desde la primera gastroscopia; la AGA desaconseja la repetición rutinaria únicamente con fines de estratificación, aunque la admite dentro del primer año ante una exploración basal incompleta mediante decisión compartida; la ACG adopta una posición intermedia.^{8, 66-68}

d) Decisión compartida. Adquiere especial relevancia cuando el beneficio de la vigilancia es incierto. El paciente debe conocer que la metaplasia aumenta el riesgo relativo pero que el riesgo absoluto individual puede seguir siendo bajo, y que no existen ensayos aleatorizados definitivos que demuestren reducción de mortalidad en todas las poblaciones. MAPS III propone no iniciar o interrumpir el cribado en individuos asintomáticos mayores de 80 años, sin utilizar la edad cronológica de forma aislada.⁸

El manejo de la MIG debe organizarse como un proceso secuencial: en primer lugar, revisar la calidad de la gastroscopia inicial y del protocolo de biopsias, y repetir la exploración cuando resulten insuficientes; en segundo lugar, investigar y erradicar *H. pylori*, que incluye la confirmación posterior de erradicación; en tercer lugar, descartar lesiones visibles o displasia mediante imagen mejorada, y proceder a la resección endoscópica cuando exista una lesión resecable o a la revisión histológica experta y la reevaluación precoz ante displasia no visible; en cuarto lugar, determinar la extensión de la lesión combinando EGGIM y OLGIM/OLGA y diferenciando afectación antral aislada de afectación corporal y estadios avanzados; en quinto lugar, valorar factores modificadores del riesgo: subtipo incompleto, antecedentes familiares, origen geográfico, gastritis autoinmune, tabaquismo, persistencia de *H. pylori*, antecedentes neoplásicos y calidad de la endoscopia inicial; y por último, asignar un grupo de riesgo y una conducta de seguimiento.^{8, 66-68}

La gastroscopia de seguimiento debe mantener los mismos estándares de calidad que la exploración inicial: preparación adecuada, endoscopia de alta definición, imagen mejorada, fotodocumentación, priorizando la inspección minuciosa de la mucosa sobre la obtención indiscriminada de muestras. La continuidad de la vigilancia debe reconsiderarse cuando la edad avanzada, la fragilidad o una expectativa de vida limitada hagan improbable que el paciente se beneficie de un eventual tratamiento curativo.

Así, además de la erradicación de *H. pylori*, la principal estrategia para reducir el riesgo de CG en pacientes con lesiones premalignas es la vigilancia endoscópica y la resección de las lesiones de alto riesgo. No obstante, las indicaciones y los intervalos de vigilancia en la práctica clínica pueden variar según la incidencia de CG, los recursos disponibles, la disponibilidad de guías estandarizadas y las características de la población.

Vigilancia de los pacientes con MIG

En este contexto, según MAPS III los pacientes con MIG moderada o marcada (OLGIM III/IV) o extensa (EGGIM > 5) deben someterse a una endoscopia de alta calidad cada tres años. Este intervalo puede recortarse a 1-2 años si coexisten antecedentes familiares o *H. pylori* persistente. En los pacientes con MIG localizada en una única zona, la vigilancia endoscópica solo se recomienda cuando existen factores de riesgo adicionales, como infección persistente por *H. pylori*, antecedente familiar de CG o MIG incompleta.

En Estados Unidos, las recomendaciones actuales aconsejan individualizar la vigilancia mediante la toma de decisiones compartida. La vigilancia endoscópica cada tres años puede considerarse en pacientes con MIG de alto riesgo, especialmente cuando es extensa o afecta al cuerpo gástrico, presenta un subtipo histológico incompleto o coexisten antecedentes familiares de CG. También deben considerarse el país de nacimiento, la procedencia de regiones de alta incidencia y otros factores personales de riesgo.

En regiones de mayor riesgo, como Chile, actualmente se recomienda una vigilancia endoscópica cada 4 años en pacientes con OLGIM II y bianual en aquellos OLGIM III/IV. Además, se recomienda vigilancia endoscópica cada 5 años en aquellos pacientes sin condiciones premalignas pero con antecedentes de CG en un familiar de primer grado.⁷⁰⁻⁷¹

Inteligencia artificial aplicada a la MIG

La inteligencia artificial se ha convertido en un campo

de innovación relevante en la endoscopia digestiva, con el objetivo de mejorar la detección de alteraciones mucosas sutiles, reducir la dependencia del operador y estandarizar la valoración de la extensión de la metaplasia. Los sistemas actuales emplean principalmente aprendizaje profundo y redes neuronales convolucionales capaces de reconocer patrones de color, textura, arquitectura glandular y vascularización.⁹ Pueden distinguirse los sistemas de detección asistida (CADE), que localizan áreas potencialmente anormales, y los de diagnóstico asistido (CADx), que proponen una clasificación diagnóstica.

Uno de los primeros estudios de referencia demostró que una red neuronal profunda entrenada con imágenes endoscópicas reales podía detectar gastritis atrófica y alteraciones precancerosas, y confirmó así la viabilidad del análisis automatizado durante la endoscopia.⁷² La revisión sistemática y el metaanálisis posterior sobre endoscopia asistida por inteligencia artificial observaron una elevada capacidad diagnóstica global para la MIG, aunque con heterogeneidad considerable entre estudios y una validación externa todavía limitada.⁷³ Un buen rendimiento sobre imágenes estáticas seleccionadas no garantiza necesariamente que la eficacia sea equivalente a la de una exploración real, dados los artefactos por movimiento, moco, burbujas, reflejos o sangre; por ello, los modelos deben validarse mediante vídeos completos y estudios prospectivos.

La combinación de inteligencia artificial con NBI, BLI, LCI o TXI representa una línea de investigación atractiva: el algoritmo podría analizar de forma objetiva patrones como la cresta blanco-azulina o la banda turbia marginal, y reducir la variabilidad interobservador.³⁶ Otra aplicación potencialmente relevante es la automatización de la puntuación EGGIM mediante el reconocimiento de regiones anatómicas y la segmentación de áreas metaplásicas; sin embargo, las fronteras entre mucosa normal, atrofia y metaplasia son a menudo poco definidas, por lo que esta aplicación debe considerarse todavía en desarrollo.

La utilidad de la inteligencia artificial no se limita al diagnóstico de lesiones: algunos sistemas pueden reconocer automáticamente las regiones anatómicas del estómago, controlar el tiempo de inspección e identificar zonas no examinadas. Esto permitiría usarlos como una lista de verificación de calidad. La European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) ha señalado que un sistema destinado a evaluar la integridad de una gastroscopia debería reconocer los principales puntos anatómicos en al menos el 90% de los procedimientos, y que para las condiciones precancerosas debería alcanzar un rendimiento comparable al protocolo de biopsias esta-

blecido.⁷⁴ En este sentido, la sustitución completa del protocolo sistemático de biopsias por selección algorítmica de zonas no está actualmente justificada, dado el carácter «parcheado» de la metaplasia y la información adicional que aporta la histología.

En anatomía patológica, la digitalización de preparaciones histológicas ha permitido aplicar aprendizaje profundo al reconocimiento de células caliciformes, pérdida glandular, inflamación y displasia. Un modelo interpretable publicado en 2026 mostró potencial para reconocer características asociadas a inflamación y metaplasia en imágenes histológicas gástricas y para reducir la variabilidad entre observadores, aunque sus autores señalaron la necesidad de continuar su validación antes de una implementación asistencial generalizada.⁷⁵

La evolución futura probablemente se orientará hacia modelos multimodales capaces de integrar imágenes endoscópicas, hallazgos histológicos, puntuaciones EGGIM/OLGA/OLGIM/OLGIMA, edad, antecedentes familiares, estado de infección por *H. pylori*, tabaquismo, procedencia geográfica y biomarcadores moleculares para calcular una probabilidad individualizada de progresión. Sin embargo, la mayoría de los algoritmos publicados proceden de diseños retrospectivos, unicéntricos, con imágenes seleccionadas por expertos, lo que puede sobreestimar su rendimiento; existe además riesgo de sobreajuste a un equipo o población concretos. En este sentido, debemos señalar que muchas bases de datos proceden de Asia Oriental, por lo tanto, la validación externa en poblaciones diversas resulta imprescindible.⁷³

En definitiva, la inteligencia artificial aplicada a la MIG debe considerarse hoy una tecnología prometedora pero complementaria. Las aplicaciones más próximas a la práctica habitual son el reconocimiento anatómico, la detección de puntos ciegos, el control del tiempo de inspección y la cuantificación semiautomática de la extensión de la metaplasia; la supresión de biopsias, la asignación autónoma de intervalos de vigilancia y la predicción individual de progresión requieren todavía estudios prospectivos multicéntricos.

Líneas futuras de investigación

Aún persisten interrogantes significativos acerca de la historia natural y el manejo de la MIG. Una de las prioridades es definir con mayor precisión el riesgo absoluto de progresión según la extensión, el subtipo y el contexto epidemiológico mediante cohortes prospectivas amplias con endoscopias protocolizadas y seguimiento prolongado.⁵³ La validación de EGGIM como marcador pronósti-

co, la reproducibilidad entre endoscopistas no expertos, la curva de aprendizaje y la capacidad para predecir progresión clínica, no solo estadios histológicos, podría reducir la dependencia de biopsias repetidas.

También será necesario estandarizar los criterios del subtipo incompleto y estudiar si puede identificarse mediante endoscopia avanzada o inteligencia artificial, así como validar biomarcadores moleculares: metilación del ADN, CDX2, SOX2, microARN y microbioma que demuestren un valor añadido a los factores clínicos convencionales. La eficacia real de la vigilancia sobre la mortalidad continúa sin demostrarse de forma concluyente en todos los contextos epidemiológicos, por lo que se necesitan estudios pragmáticos y registros que evalúen no solo mortalidad, sino estadio en el momento del diagnóstico, gastrectomías evitadas, calidad de vida y coste por neoplasia detectada.

Latinoamérica necesita datos propios: registros multicéntricos, estudios de prevalencia regional, cohortes de progresión, evaluación del rendimiento de EGGIM y OLGIM en la región, mapas de resistencia antibiótica de *H. pylori* y estudios de coste-efectividad adaptados a los sistemas sanitarios locales,⁷¹ dada la elevada heterogeneidad que hace improbable que una única estrategia resulte apropiada para toda la región. Finalmente, los sistemas de inteligencia artificial deberán evolucionar hacia modelos multimodales validados en poblaciones externas y condiciones clínicas reales a fin de demostrar que mejoran la toma de decisiones y los resultados clínicos, y no únicamente las métricas diagnósticas, con especial atención a la transparencia, la explicabilidad y el control de sesgos.

Conclusión

La MIG constituye una etapa fundamental de la cascada precursora del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, generalmente relacionada con la inflamación crónica inducida por *H. pylori*, aunque también puede aparecer en el contexto de gastritis autoinmune. No debe considerarse una entidad uniforme: su relevancia clínica depende de la extensión anatómica, el subtipo histológico, la coexistencia de atrofia avanzada, los antecedentes familiares y la persistencia de factores etiológicos, siendo la afectación conjunta de antro y cuerpo, los estadios OLGA/OLGIM III-IV y las puntuaciones EGGIM elevadas los hallazgos que identifican a los pacientes con mayor probabilidad de progresión.

El diagnóstico actualmente requiere la integración estrecha de la endoscopia de alta definición con imagen mejorada y la histología: la primera, permite detec-

tar patrones mucosos específicos y dirigir las biopsias, mientras que la segunda, sigue siendo esencial para confirmar el diagnóstico, clasificar el estadio OLGIM, identificar el subtipo y descartar displasia. La erradicación de *H. pylori* debe recomendarse en todos los pacientes infectados y confirmarse posteriormente, ya que reduce la progresión y el riesgo de CG aunque la reversión de una metaplasia establecida sea infrecuente.

La vigilancia endoscópica no debe ofrecerse de forma indiscriminada: los pacientes con metaplasia limitada al antro y sin factores adicionales presentan un riesgo bajo y generalmente no requieren seguimiento periódico, mientras que la metaplasia extensa y los estadios histológicos avanzados sí lo justifican, habitualmente cada tres años y en intervalos más cortos para perfiles de riesgo especialmente elevado. EGGIM representa una herramienta prometedora para trasladar la estratificación del riesgo a la propia sala de endoscopia, aunque todavía necesita mayor validación prospectiva en poblaciones occidentales y latinoamericanas. La inteligencia artificial podría mejorar la detección, la cuantificación de la extensión y el control de calidad de la gastroscopia, pero su aplicación actual debe considerarse complementaria hasta que se disponga de evidencia más sólida sobre resultados clínicos.

En Latinoamérica, el manejo debe adaptarse a la incidencia regional, la prevalencia de *H. pylori* y la disponibilidad de endoscopia de alta calidad. Asimismo, debe darse prioridad a la erradicación de la infección, la correcta identificación de los pacientes de alto riesgo y el desarrollo de programas de vigilancia sostenibles. El abordaje contemporáneo de la MIG debe abandonar, en definitiva, el modelo dicotómico basado en su mera presencia o ausencia, y avanzar hacia una prevención personalizada que combine factores clínicos, endoscópicos, histológicos y, en el futuro, moleculares a fin de concentrar la vigilancia en quienes realmente pueden obtener un beneficio clínico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones a las que pertenecen.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor

© 2026 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Capella-Vernia L, Luzko I y Moreira L. Metaplasia intestinal gástrica: actualización en epidemiología, diagnóstico, estratificación del riesgo y manejo clínico. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2026;56(3):289-303. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.683>

Referencias

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. DOI:10.3322/caac.21834
- Mabe K, Inoue K, Kamada T, Kato K, Kato M, Haruma K. Endoscopic screening for gastric cancer in Japan: current status and future perspectives. *Dig Endosc*. 2022;34(3):412-419. DOI:10.1111/den.14063
- Sierra MS, Cueva P, Bravo LE, Forman D. Stomach cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44 Suppl 1:S62-S73. DOI:10.1016/j.canep.2016.03.008
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48(13):3554-3560.
- Huang RJ, Choi AY, Truong CD, Yeh MM, Hwang JH. Diagnosis and management of gastric intestinal metaplasia: current status and future directions. *Gut Liver*. 2019;13(6):596-603. DOI:10.5009/gnl19181
- Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700-713. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-13-1057
- Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G, *et al*. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy*. 2016;48(8):723-730. DOI:10.1055/s-0042-108435
- Dinis-Ribeiro M, Libânio D, Uchima H, Spaander MCW, Bornschein J, Matysiak-Budnik T, *et al*. Management of epithelial pre-cancerous conditions and early neoplasia of the stomach (MAPS III): European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and European Society of Pathology guideline update 2025. *Endoscopy*. 2025;57(5):504-554. DOI:10.1055/a-2529-5025
- Min JK, Kwak MS, Cha JM. Overview of deep learning in gastrointestinal endoscopy. *Gut Liver*. 2019;13(4):388-393. DOI:10.5009/gnl18384
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49. DOI:10.1111/apm.1965.64.1.31
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, *et al*. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. DOI:10.1053/j.gastro.2017.04.022
- Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(4):713-739. DOI:10.1128/CMR.00011-10
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, *et al*. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(11):784-789. DOI:10.1056/NEJMoa001999
- Hatakeyama M. The role of *Helicobacter pylori* CagA in gastric carcinogenesis. *Int J Hematol*. 2006;84(4):301-308. DOI:10.1532/IJH97.06166
- Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3(4):320-332. DOI:10.1038/nrmicro1095
- Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest*. 2007;117(1):60-69. DOI:10.1172/JCI30111
- Goldenring JR, Nam KT. Oxyntic atrophy, metaplasia, and gastric cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2010;96:117-131. DOI:10.1016/B978-0-12-381280-3.00005-1
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-209. DOI:10.1038/nature13480
- Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020;69(12):2113-2121. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320839
- Sokolova O, Naumann M. NF-κB signaling in gastric cancer. *Toxins (Basel)*. 2017;9(4):119. DOI:10.3390/toxins9040119
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KEL, Bream JH, Young HA, *et al*. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402. DOI:10.1038/35006081
- Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H, Mizoshita T, Mihara M, Ushijima T, *et al*. Down-regulation of a gastric transcription factor, Sox2, and ectopic expression of intestinal homeobox genes, Cdx1 and Cdx2: inverse correlation during progression from gastric/intestinal-mixed to complete intestinal metaplasia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(3):135-145. DOI:10.1007/s00432-003-0519-6
- Reis CA, David L, Correa P, Carneiro F, de Bolós C, Garcia E, *et al*. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin expression. *Cancer Res*. 1999;59(5):1003-1007.
- Maekita T, Nakazawa K, Mihara M, Nakajima T, Yanaoka K, Iguchi M, *et al*. High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2006;12(3 Pt 1):989-995. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-2096
- Noto JM, Peek RM Jr. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer. *PLoS Pathog*. 2017;13(10):e1006573. DOI:10.1371/journal.ppat.1006573

26. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, *et al.* Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling Project. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(2):124-133. DOI:10.1097/CEJ.0000000000000290
27. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):493-498. DOI:10.1038/ajg.2009.728
28. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J.* 1981;13(6):931-939. DOI:10.1007/BF01002633
29. González CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, Bonet C, Berdasco M, López C, *et al.* Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):953-958. DOI:10.1111/jgh.13249
30. González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk: a review of the evidence. *Int J Cancer.* 2013;133(5):1023-1032. DOI:10.1002/ijc.28003
31. Du S, Yang Y, Fang S, Guo S, Xu C, Zhang P, *et al.* Gastric cancer risk of intestinal metaplasia subtypes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021;12(10):e00402. DOI:10.14309/ctg.0000000000000402
32. Goldenring JR, Mills JC. Cellular plasticity, reprogramming, and regeneration: metaplasia in the stomach and beyond. *Gastroenterology.* 2022;162(2):415-430. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.036
33. East JE, Vleugels JL, Roelandt P, Bhandari P, Bisschops R, Dekker E, *et al.* Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy technology review. *Endoscopy.* 2016;48(11):1029-1045. DOI:10.1055/s-0042-118087
34. Elvas L, Areia M, Brito D, Alves S, Saraiva S, Cadime AT. Premedication with simethicone and N-acetylcysteine in improving visibility during upper endoscopy: a double-blind randomized trial. *Endoscopy.* 2017;49(2):139-145. DOI:10.1055/s-0042-119034
35. Teh JL, Tan JR, Lau LJF, Saxena N, Salim A, Tay A, *et al.* Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):480-487.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2014.07.059
36. Lim JH, Kim N, Lee HS, Choe G, Jo SY, Chon I, *et al.* Correlation between endoscopic and histological diagnoses of gastric intestinal metaplasia. *Gut Liver.* 2013;7(1):41-50. DOI:10.5009/gnl.2013.7.1.41
37. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohya N, Machida H, Sano Y, *et al.* Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt.* 2004;9(3):568-577. DOI:10.1117/1.1695563
38. Desai M, Boregowda U, Srinivasan S, Kohli DR, Al Awadhi S, Murino A, *et al.* Narrow-band imaging for detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(8):2038-2046. DOI: 10.1111/jgh.15564
39. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, Yamamoto S, Yamamoto S, Yamada T, *et al.* A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy.* 2006;38(8):819-824. DOI:10.1055/s-2006-944632
40. Chen H, Wu X, Liu Y, Wu Q, Lu Y, Li C. Ability of blue laser imaging with magnifying endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia. *Lasers Med Sci.* 2018;33(8):1757-1762. DOI:10.1007/s10103-018-2536-3
41. Ono S, Kato M, Tsuda M, Miyamoto S, Abiko S, Shimizu Y, *et al.* Lavender color in linked color imaging enables noninvasive detection of gastric intestinal metaplasia. *Digestion.* 2018;98(4):222-230. DOI:10.1159/000489454
42. Ishikawa T, Matsumura T, Okimoto K, Nagashima A, Shiratori W, Kaneko T, *et al.* Efficacy of texture and color enhancement imaging in detecting gastric mucosal abnormalities: a prospective observational study. *Sci Rep.* 2021;11(1):6910. DOI: 10.1038/s41598-021-86296-x
43. Esposito G, Pimentel-Nunes P, Angeletti S, Castro R, Libânio D, Galli G, *et al.* Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy.* 2019;51(6):515-521. DOI:10.1055/a-0808-3186
44. Fang S, Fu Y, Du S, *et al.* The role of the endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia in assessing gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:1018248. Published 2022 Nov 8. DOI:10.3389/fonc.2022.1018248
45. Toyoshima O, Yamaji Y, Yoshida S, *et al.* Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Surg Endosc.* 2017;31(5):2140-2148. DOI:10.1007/s00464-016-5211-4
46. Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy.* 1969;1(3):87-97. DOI:10.1055/s-0028-1098086
47. El-Zimaity HMT, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum Pathol.* 1999;30(1):72-77. DOI:10.1016/S0046-8177(99)90303-9
48. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(10):1161-1181. DOI:10.1097/00000478-199610000-00001
49. Cantú-Germano, E., Torres, S., Fernández-Esparrach, G., Cuatrecasas, M., López-Prades, S., Luzko, I., Cuestas, A., Castillo-Iturra, J., Balaguer, F., & Moreira, L. (2026). Impact of incisional biopsy on the surveillance of precursor lesions and gastric cancer risk assessment. *Gastroenterology report*, 14, goag055. <https://doi.org/10.1093/gastro/goag055>
50. Rugge M, Genta RM; OLGA Group. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1807-1808. DOI:10.1053/j.gastro.2005.09.056
51. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M, *et al.* Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(10):1104-1111. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04277.x
52. Busuttil RA, Boussioutas A. Intestinal metaplasia: a premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(2):193-201. DOI:10.1111/j.1440-1746.2008.05774.x
53. Delgado Guillena PG, Cuatrecasas M, Montori S, Felipez Varela N, Llach J, Archilla I, *et al.*; EpiGASTRIC/EDGAR Consortium. The OLGIMA system for gastric cancer risk assessment. A useful method based on the histological Sydney consensus. *Histopathology.* 2026;88(6):911-921. DOI:10.1111/his.70042
54. Ahn BY, Kim JY, Chung H. Diagnosis of gastric intestinal metaplasia: histology, endoscopy, and artificial intelligence. *Digestion.* 2026 Feb 26:1-15. DOI:10.1159/000551238. Online ahead of print.

55. Gawron AJ, Shah SC, Altayar O, Davitkov P, Morgan D, Turner K, *et al.* AGA technical review on gastric intestinal metaplasia-natural history and clinical outcomes. *Gastroenterology*. 2020;158(3):705-731.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2019.12.001
56. de Vries AC, van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, *et al.* Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945-952. DOI:10.1053/j.gastro.2008.01.071
57. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, *et al.* Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-1124.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2016.01.028
58. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Hunt RH. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(13):2435-2442. DOI:10.3748/wjg.v23.i13.2435
59. Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM, *et al.* Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):56. DOI:10.1038/s41572-020-0187-8
60. Moreu, L., Luzko, I., Llach, J., & Moreira, L. (2026). Autoimmune Gastritis and Gastric Cancer Risk: Endoscopic and Histopathological Outcomes. *Journal of clinical medicine*, 15(7), 2486. <https://doi.org/10.3390/jcm15072486>
61. Fang X, Wei J, He X, Lian J, Han D, An P, *et al.* Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2820-2832. DOI:10.1016/j.ejca.2015.09.010
62. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, *et al.* A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012;23(1):28-36. DOI:10.1093/annonc/mdr135
63. Llach, J., Salces, I., Guerra, A., Peñas, B., Rodríguez-Alcalde, D., Redondo, P. D., Cubiella, J., Murcia, Ó., Escalante, M., Gratacós-Ginès, J., Pocurull, A., Dacá-Alvarez, M., Luzko, I., Sánchez, A., Herrera-Pariente, C., Ocaña, T., Carballal, S., Elizalde, I., Castellví-Bel, S., Moreira, L. (2024). Endoscopic surveillance for familial intestinal gastric cancer in low-incidence areas: An effective strategy. *International Journal of Cancer*, 154(1), 124–132. <https://doi.org/10.1002/ijc.34714>
64. Mulder, D. T., Hahn, A. I., Huang, R. J., Zhou, M. J., Blake, B., Omofuma, O., Murphy, J. D., Gutiérrez-Torres, D. S., Zauber, A. G., O'Mahony, J. F., Camargo, M. C., Ladabaum, U., Yeh, J. M., Hur, C., Lansdorp-Vogelaar, I., Meester, R., & Laszkowska, M. (2024). Prevalence of gastric precursor lesions in countries with differential gastric cancer burden: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 22(8), 1605–1617. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.02.023>
65. Hahn AI, Mulder DT, Huang RJ, *et al.* Global Progression Rates of Precursor Lesions for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(9):1514-1524.e13. DOI:10.1016/j.cgh.2024.09.003
66. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S, *et al.* AGA clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia. *Gastroenterology*. 2020;158(3):693-702. DOI:10.1053/j.gastro.2019.12.003
67. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545-1575. DOI:10.1136/gutjnl-2018-318126
68. Morgan DR, Corral JE, Li D, Montgomery EA, Riquelme A, Kim JJ, *et al.* ACG clinical guideline: diagnosis and management of gastric premalignant conditions. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(4):709-737. DOI:10.14309/ajg.0000000000003350
69. Leung WK, Ang TL, Shah SC, Cheung KS, Li Y, Uedo N, *et al.* Asian Pacific Association of Gastroenterology task force recommendations on surveillance for *Helicobacter pylori*-associated gastric premalignant conditions. *Gut*. 2026;75(4):685-704. DOI:10.1136/gutjnl-2025-335823
70. Latorre G, Espino A, Araya R, Arteaga M, Benites-Góni H, Bufadel ME, *et al.* Chilean Association of Digestive Endoscopy (ACHED) guidelines for the detection of early gastric cancer and surveillance of gastric premalignant conditions in high-risk populations. *Gastroenterol Hepatol*. 2026;49(3):502633. DOI:10.1016/j.gastrohep.2025.502633
71. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, *et al.* IVth Brazilian consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):97- 121. DOI:10.1590/S0004-2803.201800000-20
72. Zhang Y, Li F, Yuan F, Zhang K, Huo L, Dong Z, *et al.* Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence. *Dig Liver Dis*. 2020;52(5):566-572. DOI:10.1016/j.dld.2019.12.146
73. Li N, Yang J, Li X, Shi Y, Wang K. Accuracy of artificial intelligence-assisted endoscopy in the diagnosis of gastric intestinal metaplasia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(5):e0303421. DOI:10.1371/journal.pone.0303421
74. Messmann H, Bisschops R, Antonelli G, Libânio D, Sinouque P, Abdelrahman M, *et al.* Expected value of artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy position statement. *Endoscopy*. 2022;54(12):1211-1231. DOI:10.1055/a-1950-5694
75. Al-Mohtaseb A, Alotaibi FT, Alhatamleh S, Malkawi H, Al-ishwait A, Aljehani AM, *et al.* An interpretable deep learning framework for intestinal metaplasia detection in gastric histopathology images. *Front Oncol*. 2026;16:1808098. DOI:10.3389/fonc.2026.1808098
76. Al Hayek M, Barberio B, Al Hayek O, Rugge M, Di Pietro M, Vall Nounou M, *et al.* Efficacy of artificial intelligence-assisted upper gastrointestinal endoscopy for neoplasm detection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2026;104(1):6-18.e15. DOI:10.1016/j.gie.2026.02.005
77. Hamashima C. Update version of the Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(7):673-683. DOI:10.1093/jjco/hyy077
78. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer*. 2006;9(4):245-253. DOI:10.1007/s10120-006-0397-0
79. Areia M, Spaander MCW, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic screening for gastric cancer: a cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(2):192-202. DOI:10.1177/2050640617722902
80. Leja M, Line A, Daugule I, Kikuste I, Rudzite D, Ejderhamn J, *et al.* Multicentric randomised study of *Helicobacter pylori* eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016999. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016999

An Unusual Distal Esophageal Finding: An Endoscopic Challenge

Jonatan Merino-Soriano¹  · José Luis Gálvez Romero²  · Andrea Báez Núñez³  · Sayuri Chong Hernández⁴  · Francisco de Jesús García-Mendoza⁵ 

¹Department of Internal Medicine. Hospital Regional de Puebla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

²Department of Research. Hospital Regional de Puebla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

³Department of Nephrology. Hospital Regional de Puebla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

⁴Department of Internal Medicine. Hospital Regional de Puebla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

⁵Central Research Laboratory. Faculty of Medicine, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):304

Received: 25/06/2026 / Accepted: 31/08/2026 / Published online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.667>

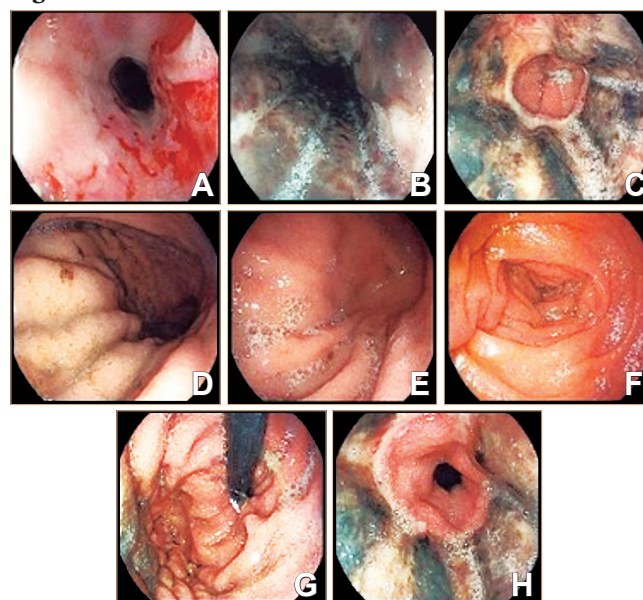
Image presentation

A 66-year-old woman with a history of type 2 diabetes mellitus, hypertension, and advanced chronic kidney disease on peritoneal dialysis was admitted with peritoneal dialysis-associated peritonitis. During hospitalization, she developed intolerance to oral intake, progressive dysphagia, epigastric pain, and coffee-ground emesis. Laboratory evaluation revealed moderate normocytic normochromic anemia, leukocytosis with neutrophilia, hypoalbuminemia (2.1 g/dL), and hyperglycemia (up to 303 mg/dL). Peritoneal fluid analysis showed 1,130 leukocytes/mm³ with 78% polymorphonuclear cells and Gram-negative bacilli on Gram staining, supporting the diagnosis of peritoneal dialysis-associated peritonitis.

Given the suspicion of upper gastrointestinal bleeding, upper gastrointestinal endoscopy was performed on November 22, 2024, revealing extensive circumferential involvement of the distal esophageal mucosa with

a sharply demarcated transition at the gastroesophageal junction (Figure 1). Based on the clinical context and endoscopic findings, what is the most likely diagnosis?

Figure 1.



Correspondence: Jonatan Merino-Soriano
Email: jmerino96@hotmail.com

¿Cuál es su diagnóstico?
Solución del caso en la página 365

Concordancia diagnóstica entre la cápsula endoscópica y la enteroscopia de doble balón en la hemorragia digestiva de intestino medio en un hospital de referencia en Perú

Ofelia Castillo-Contreras¹  · Jairo Asencios-Cusihualpa²  · Elizabeth Ayala-Quintanilla² 

¹Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud).

²Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud).
Perú.

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):305-315

Recibido: 24/05/2026 / Aceptado: 22/09/2026 / Publicado online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.655>

Resumen

Introducción. El abordaje diagnóstico de la hemorragia digestiva de intestino medio requiere varios exámenes, principalmente la videocápsula endoscópica seguida de la enteroscopia de doble balón en centros de mayor complejidad.

Objetivo. Evaluar el nivel de concordancia diagnóstica entre la videocápsula endoscópica y la enteroscopia de doble balón en pacientes atendidos con hemorragia digestiva de intestino medio en un hospital de referencia en Lima, Perú, durante el período 2020-2025. **Métodos.** Estudio observacional, retrospectivo y comparativo. Se calculó la concordancia diagnóstica entre ambos procedimientos mediante el coeficiente Kappa. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS Statistics v.20.0 y el software R versión

4.1.2, con valor $p < 0,05$ significativo. **Resultados.** En 51 pacientes con hemorragia digestiva de intestino medio (28 mujeres; mediana de edad: 65 años [RIC: 55-71]), se realizaron videocápsula endoscópica y posterior enteroscopia de doble balón (39 anterógradas y 12 retrógradas). La mayoría (34/51; 66,7%) presentó hemorragia digestiva de intestino medio manifiesta y el resto oculta, con una hemoglobina promedio de $7,3 \pm 2,24$ g/dL. La mediana de tiempo entre ambos procedimientos fue de 13 días (RIC 5-29). En 10 (19,6%) pacientes con videocápsula endoscópica con hallazgos positivos no se identificaron lesiones en la enteroscopia de doble balón, mientras que en un paciente (2%) con videocápsula endoscópica negativa, la enteroscopia de doble balón resultó positiva. La concordancia diagnóstica general fue baja ($\kappa = 0,37$; [IC 95%: 0,10-0,64]; $p = 0,002$). Se observó una concordancia moderada respecto del tipo de lesión ($\kappa = 0,58$; [IC 95%: 0,42-0,74]; $p < 0,001$) y su localización ($\kappa = 0,50$; [IC 95%: 0,31-0,69]; $p < 0,001$), con concordancia moderada para las lesiones vasculares ($\kappa = 0,60$) y tumorales ($\kappa = 0,60$). **Conclusión.** La videocápsula endoscópica y la enteroscopia de doble balón tuvieron una baja concordancia diagnóstica general en pacientes con hemorragia digestiva de intestino medio, y una concordancia moderada respecto del tipo de lesión y su localización.

Correspondencia: Ofelia Castillo-Contreras
Correo electrónico: brisaida2@yahoo.es

Palabras claves. Cápsula endoscópica, enteroscopia de do-

ble balón, intestino delgado, hemorragia digestiva de intestino medio.

Diagnostic Agreement Between Capsule Endoscopy and Double-Balloon Enteroscopy in Mid-Gut Gastrointestinal Bleeding at a Referral Hospital in Peru

Summary

Introduction. The diagnostic approach to mid-gut gastrointestinal bleeding requires several examinations, primarily video capsule endoscopy followed by double-balloon enteroscopy at tertiary care centers. **Objective.** To evaluate the level of diagnostic agreement between video capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients treated with mid-gut gastrointestinal bleeding at a referral hospital in Lima, Peru, during the 2020-2025 period. **Methods.** This was an observational, retrospective, and comparative study. Diagnostic agreement between the two procedures was calculated using the Kappa coefficient. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v.20.0 and R software version 4.1.2, with a significant p -value < 0.05 . **Results.** In fifty-one patients with mid-gut gastrointestinal bleeding (28 women; median age: 65 years [IQR: 55–71]), video capsule endoscopy and subsequent double-balloon enteroscopy (39 antegrade and 12 retrograde) were performed. Most patients (34/51; 66.7%) presented with overt mid-gut gastrointestinal bleeding, while the rest had occult bleeding, with a mean hemoglobin level of 7.3 ± 2.24 g/dL. The median time interval between the two procedures was 13 days (IQR 5-29). In 10 (19.6%) patients where video capsule endoscopy showed positive findings, no lesions were identified during double-balloon enteroscopy, whereas in one case (2%) with a negative video capsule endoscopy, double-balloon enteroscopy was positive. Overall diagnostic agreement was low ($\kappa = 0.37$; [95% CI: 0.10-0.64]; $p = 0.002$). Moderate agreement was observed regarding lesion type ($\kappa = 0.58$; [95% CI: 0.42-0.74]; $p < 0.001$) and lesion location ($\kappa = 0.50$; [95% CI: 0.31-0.69]; $p < 0.001$), with moderate agreement for vascular ($\kappa = 0.60$) and tumoral ($\kappa = 0.60$) lesions. **Conclusion.** Video capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy showed low overall diagnostic agreement in patients with mid-gut gastrointestinal bleeding, and moderate agreement regarding the type and location of the lesion.

Keywords. Capsule endoscopy, double-balloon enteroscopy, small bowel, mid-gut gastrointestinal bleeding.

Abreviaturas

VCE: Videocápsula endoscópica.

EDB: Enteroscopia de doble balón.

HDIM: Hemorragia digestiva de intestino medio.

ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy.

OR: Odds ratio.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

RIC: Rango intercuartílico.

IC: Intervalo de confianza.

Introducción

El estudio del intestino delgado comprende varios exámenes. La videocápsula endoscópica (VCE) es una técnica poco invasiva; se realiza mediante un dispositivo deglutido por el paciente que contiene un cámara y emite imágenes a una grabadora. La enteroscopia de doble balón (EDB) utiliza un enteroscopio flexible de alta resolución con un sobretubo, ambos equipados con un balón de látex en uno de sus extremos.^{1,2} La EDB es un procedimiento endoscópico invasivo y laborioso, que requiere un tiempo considerable y endoscopistas expertos para llevarlo a cabo.³ La principal indicación de VCE y/o EDB es la hemorragia digestiva de intestino medio (HDIM), definida como el sangrado que se produce entre la ampolla de Vater y la válvula ileocecal. La HDIM puede ser de dos tipos: manifiesta, con melena o hematoquecia, y oculta, cuando se presenta con anemia por déficit de hierro o sangre oculta en heces positiva.^{4,5}

La guía de la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) recomienda la VCE como examen de primera línea en pacientes con HDIM, por su perfil de seguridad y capacidad para visualizar la totalidad de la mucosa del intestino delgado.⁵ Un metaanálisis encontró que el rendimiento diagnóstico de la EDB realizada después de una VCE con hallazgos positivos en pacientes con HDIM fue 75% (95% IC: 60,1-90,0), con un odds ratio (OR) de 1,79 (IC 95%: 1,09-2,96; $p = 0,02$) de lograr un diagnóstico exitoso, en comparación con la EDB realizada en todos los pacientes.³ Asimismo, una revisión sistemática reveló que la realización de la EDB luego de la VCE incrementa en un 7% la detección de lesiones vasculares.⁶ Li y col. señalaron que la EDB dirigida por los hallazgos de la VCE constituye una buena estrategia para el estudio de HDIM.⁷ Sin embargo, existen pocos estudios que hayan analizado la concordancia diagnóstica entre la VCE y la EDB en pacientes con HDIM.⁸⁻¹⁰

En Perú, el uso de la VCE para el estudio de las pa-

tologías del intestino delgado se reporta desde 2004,¹¹ mientras que la EDB se incorporó al arsenal terapéutico para el manejo de la HDIM en el Seguro Social de Perú en 2010.¹² El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) es un centro de referencia nacional de alta complejidad en Lima. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la concordancia diagnóstica entre la VCE y la EDB en pacientes con HDIM atendidos en el HNERM. Los objetivos secundarios fueron describir las características clínicas de los pacientes, el tipo de HDIM, el intervalo de tiempo entre la realización de la VCE y la EDB, así como los hallazgos patológicos identificados mediante ambos exámenes, según el tipo y la localización de la lesión principal.

Material y métodos

Diseño del estudio: Estudio observacional, retrospectivo y comparativo.

Población y muestra: Pacientes mayores de 18 años con HDIM manifiesta u oculta a quienes se les realizaron VCE y EDB en el HNERM durante el período de enero de 2020 a junio de 2025. Se incluyó a aquellos pacientes a quienes se realizó primero VCE y posteriormente EDB durante el período de estudio. Fue un muestreo no probabilístico de casos consecutivos registrados en VCE y EDB.

Los criterios de exclusión fueron las historias clínicas con datos incompletos sobre las características clínicas o el valor de hemoglobina, así como los procedimientos de VCE o EDB repetidos en el mismo paciente por fallas técnicas del equipo o por mala preparación. También se excluyeron los casos de recurrencias de sangrado durante el período de estudio.

Definiciones de las variables: Fueron consideradas características clínicas como la edad, el sexo y el valor más bajo de hemoglobina en sangre en el episodio de HDIM del paciente en emergencia, hospitalización o consulta. Los tipos de HDIM según el tiempo y la forma de presentación clínica¹³ fueron: a) HDIM manifiesta reciente, si el episodio de sangrado era actual; b) HDIM manifiesta antigua, si hubo episodios anteriores de melena o hematocuecia; c) HDIM oculta, si la presentación clínica fue anemia crónica por déficit de hierro o sangre oculta en heces positiva.

La VCE y la EDB se definieron como positivas si tenían hallazgos patológicos que explicaran la etiología de la HDIM, y como negativas en caso contrario. El abordaje de la EDB es la ruta de inserción del enteroscopio, la cual puede ser anterógrada (por vía oral) o retrógrada (por vía anal). La panenteroscopia fue definida como el abor-

daje anterógrado y retrógrado en el mismo paciente. Para calcular el tiempo entre la VCE y la EDB, se consideró la diferencia en días entre la fecha de realización de ambos procedimientos.

El tipo de lesión tanto en la VCE como en la EDB se determinó mediante la clasificación de etiologías de HDIM descrita por Murphy y col.:¹⁴ a) vascular (angioectasia, malformación vascular, hemangioma o sangrado sin lesión visible);⁶ b) tumoral (tumores, masas y pólipos);¹⁴ c) inflamatoria secundaria a úlcera o estenosis por enfermedad inflamatoria intestinal (EII); d) úlcera, erosión o cicatriz no relacionada con la EII; y e) divertículo. Para la localización de la lesión, el intestino delgado se dividió en tres partes (duodeno, yeyuno e íleon) en la que se ubicó la lesión principal tanto para la VCE como para la EDB.

Procedimientos de VCE y EDB: Se usó la cápsula endoscópica de intestino delgado Pillcam SB3® (Given Imaging Ltd., Israel). La noche previa a la ingesta de la cápsula el paciente se preparó con dos litros de polietilenglicol vía oral. El estudio se realizó con un ayuno mínimo de 8 horas. Se utilizaron sensores o cinturón con grabadora, según la disponibilidad de materiales en la institución. La administración, la lectura y el informe de la VCE estuvieron a cargo de dos gastroenterólogos con experiencia en patologías del intestino delgado. En los casos con varias lesiones en la VCE, para el análisis se consideró la lesión con mayor potencial hemorrágico. La localización de la lesión fue la descrita en el informe de la VCE según el tiempo de tránsito intestinal.

El abordaje anterógrado o retrógrado de la EDB se basó en la presentación clínica y en la ubicación de la lesión en la VCE. Cuando el abordaje no estaba claro, se prefirió la vía anterógrada. La EDB se realizó con anestesia general usando dos enteroscopios (EN-450T y EN-580T) con sobretubo y balón según el fabricante (Fujifilm, Japón). Para el abordaje anterógrado, la preparación consistió en ayuno de 8 a 12 horas. En el abordaje retrógrado se emplearon cuatro litros de polietilenglicol, de manera similar a la preparación para una colonoscopia, hasta lograr una limpieza colónica adecuada. En caso de que al paciente se le realizara una panenteroscopia, para el estudio se consideró la ruta de abordaje en la que se localizó la lesión principal. El procedimiento fue realizado por tres endoscopistas con experiencia en EDB.

Análisis estadístico: Las variables continuas se expresaron como medias $\pm$ desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos (RIC), según correspondiera. Se emplearon porcentajes para variables categóricas. Las variables categóricas fueron comparadas con la prueba de χ^2

o la prueba exacta de Fisher. La concordancia diagnóstica general entre la VCE y la EDB fue definida como el hallazgo positivo en ambos procedimientos para el mismo paciente. El nivel de acuerdo se evaluó con el coeficiente Kappa con un intervalo de confianza (IC) del 95%. La identificación del mismo tipo de lesión en ambos procedimientos y en la misma localización también se calculó con el índice Kappa. Se indicó la fuerza de concordancia según los valores de kappa de la siguiente manera: pobre (< 0), débil (0-0,20), baja (0,21-0,40), moderada (0,41-0,60), buena (0,61-0,80), y muy buena (0,81-1,0).⁸ Se utilizó la prueba de McNemar para analizar diferencias significativas específicamente por tipo de lesión entre los datos apareados de la VCE y la EDB. Los desenlaces clínicos de los pacientes que contaron con confirmación histológica posterior se presentan con fines exclusivamente descriptivos, sin implicar pruebas de exactitud diagnóstica. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 20.0 y el software R (versión 4.1.2; R Core Team 2021), considerando significativo un valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos: El proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del HNERM. El estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Se respetó la confidencialidad de la información y todos los procedimientos tuvieron el consentimiento informado escrito de los pacientes.

Resultados

Del 1 de enero de 2020 al 30 de junio de 2025, se registraron 200 VCE en 172 pacientes y 72 EDB (57 anterógradas y 15 retrógradas) en 60 pacientes con HDIM, de los cuales 5 (8,3%) tuvieron panenteroscopia. De los 60 casos de HDIM a los que se les realizó primero la VCE seguida de la EDB, se excluyeron 6 por tratarse de recurrencias de sangrado. Tres pacientes tuvieron la VCE antes del periodo de estudio, por lo que solamente 51 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión (Figura 1).

En 51 pacientes (28 mujeres; 54,9%) con una mediana de edad de 65 años (RIC: 55-71) con HDIM se realizaron la VCE y luego la EDB (39 abordajes anterógrados y 12 retrógrados). La mayoría (34/51; 66,7%) presentó una HDIM manifiesta, de los cuales 21 casos (41,2%) correspondieron a HDIM manifiesta reciente y 13 (25,5%) HDIM manifiesta antigua. El resto (17/51; 33,3%) correspondió a HDIM oculta. El valor de hemoglobina promedio fue $7,3 \pm 2,24$ g/dL, sin diferencia significativa por tipo de HDIM ($p = 0,127$). La mediana del tiempo entre la VCE y la EDB fue de 13

días (RIC 5-29); para HDIM manifiesta reciente fue de 9 días (RIC 4-16,5); mientras que para HDIM manifiesta antigua y HDIM oculta fue de 15 días (RIC 6-37,5) y 14 días (RIC 4,5-74,5), respectivamente. La principal lesión en la VCE fue de tipo vascular, hallada en 20 pacientes (39,2%), con sangrado sin lesión visible en 6 de ellos (30%), seguida de lesión tumoral en 12 casos (23,5%). En la EDB el hallazgo más frecuente fue la mucosa normal, presente en 15 pacientes (29,4%), seguido de lesión vascular en 13 casos (25,5%), como se detalla en la Tabla 1.

Figura 1. Flujograma de la selección de pacientes estudiados con videocápsula endoscópica (VCE) y enteroscopia de doble balón (EDB) por hemorragia digestiva de intestino medio (HDIM)

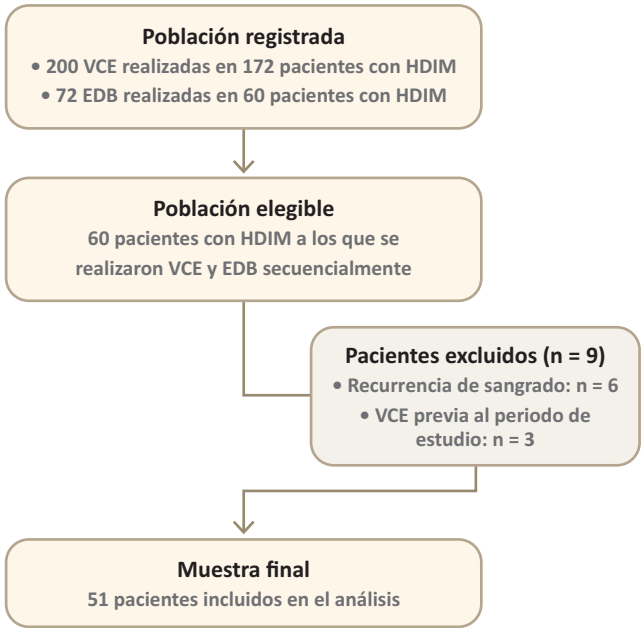


Tabla 1. Tipo de lesión detectada por videocápsula endoscópica y enteroscopia de doble balón (n = 51)

Tipo de lesión	Videocápsula endoscópica n (%)	Enteroscopia de doble balón n (%)	Valor p*
Mucosa normal	6 (11,8%)	15 (29,4%)	0,012
Vascular	20 (39,2%)	13 (25,5%)	0,039
Tumoral	12 (23,5%)	11 (21,6%)	1,000
Inflamatoria	3 (5,9%)	3 (5,9%)	1,000
Úlcera	8 (15,7%)	6 (11,8%)	0,687
Divertículo	2 (3,9%)	3 (5,9%)	1,000

*Valor p con prueba de McNemar

La Tabla 2 muestra la concordancia entre la VCE y la EDB según el tipo de lesión detectado en la VCE. En los pacientes con lesiones vasculares por VCE, los hallazgos coincidieron con los de la EDB en 12 (60%) casos. Asimismo, en seis pacientes con sangrado sin lesión visible en la VCE, se detectaron lesiones mediante la EDB, con los siguientes diagnósticos: malformación arteriovenosa ($n = 1$), erosiones ($n = 2$), angioectasias ($n = 2$) y tumor estromal gastrointestinal ($n = 1$). Por otro lado, las lesiones tumorales detectadas por VCE en dos pacientes no se alcanzaron mediante la EDB debido a adherencias posquirúrgicas ($n = 1$) y a que el abordaje fue anterógrado en un tumor estromal gastrointestinal de íleon ($n = 1$). Hubo una paciente con lesión tumoral según la VCE que fue clasificada como lesión vascular en la EDB, cuyo hallazgo quirúrgico posterior reportó un hemangioma.

Tabla 2. Concordancia diagnóstica entre videocápsula endoscópica y enteroscopia de doble balón según el tipo de lesión con cápsula endoscópica ($n = 51$)

Tipo de lesión identificada en VCE (n)	Correspondencia diagnóstica en EDB [n (%)]
Mucosa normal ($n = 6$)	5/6 (83,3%)
Vascular ($n = 20$)	12/20 (60%)
Tumoral ($n = 12$)	8/12 (66,7%)
Inflamatoria ($n = 3$)	3/3 (100%)
Úlcera ($n = 8$)	4/8 (50%)
Divertículo ($n = 2$)	2/2 (100%)

*VCE: videocápsula endoscópica; EDB: enteroscopia de doble balón.

Dentro de las lesiones tumorales detectadas en la VCE, se identificaron tres pólipos mediante la EDB, cuyos especímenes quirúrgicos revelaron: pólipo muco-submucoso elongado entérico con ectasia de vasos sanguíneos y linfáticos ($n = 1$), lesión polipoidea con proliferación de células plasmáticas ($n = 1$) y pólipo inflamatorio ($n = 1$). Se encontraron úlceras en 8 pacientes con VCE, con una correspondencia en la mitad de ellos con los hallazgos de la EDB. En los 4 pacientes restantes, la EDB reportó mucosa normal ($n = 1$), tuberculosis intestinal ($n = 1$) y masas erosionadas localizadas en el yeyuno ($n = 2$). En estos dos últimos casos no se dispuso de estudio histológico debido al fallecimiento de un paciente y a rechazo de la cirugía por parte del otro paciente. Las lesiones inflamatorias descritas en tres pacientes en la VCE mostraron coincidencia con la EDB, en la cual se obtuvieron biopsias compatibles con EII.

En la Tabla 3 se muestra la distribución del tipo de lesión detectado por la EDB y su concordancia con el diagnóstico inicial en la VCE. En 15 pacientes se registró mucosa normal mediante la EDB; sin embargo, en 10 de estos casos en la VCE las lesiones se habían clasificado como: vasculares ($n = 5$), tumorales ($n = 3$) y úlceras ($n = 2$). En un paciente en el que la EDB no alcanzó la lesión tumoral referida en la VCE extrahospitalaria, el seguimiento clínico posterior reveló un cáncer de colon, lo que evidenció una discordancia entre ambos métodos. Por otro lado, de los tres pacientes con divertículos detectados por la EDB, uno localizado en el íleon no fue visualizado en la VCE. El análisis histopatológico describió enfermedad diverticular congénita ($n = 1$) y divertículo de Meckel ($n = 2$).

Tabla 3. Distribución del tipo de lesión en enteroscopia de doble balón según su concordancia diagnóstica con la videocápsula endoscópica ($n = 51$)

Tipo de lesión identificada en EDB (n)	Correspondencia diagnóstica en VCE [n (%)]
Mucosa normal ($n = 15$)	5/15 (33,3%)
Vascular ($n = 13$)	12/13 (92,3%)
Tumoral ($n = 11$)	8/11 (72,7%)
Inflamatoria ($n = 3$)	3/3 (100%)
Úlcera ($n = 6$)	4/6 (66,7%)
Divertículo ($n = 3$)	2/3 (66,7%)

*VCE: videocápsula endoscópica; EDB: enteroscopia de doble balón.

Respecto a la concordancia según la localización de la lesión, la mayoría se ubicó en el yeyuno, tanto en la VCE (35/51; 68,6%) como en la EDB (25/51; 49%). En tres pacientes, las lesiones clasificadas en el yeyuno mediante la VCE se localizaron en el íleon durante la EDB. De ellos, un caso requirió panenteroscopia, identificándose una angioectasia en el íleon mediante el abordaje retrógrado. Los dos pacientes restantes fueron sometidos a una EDB anterógrada con alcance hasta el íleon, evidenciando hallazgos de úlcera ($n = 1$) y malformación arteriovenosa ($n = 1$).

El análisis de concordancia por tipo de lesión entre la VCE y la EDB se muestra en la Tabla 4. Se observó que la mucosa normal tuvo una baja concordancia ($\kappa = 0,37$), y este diagnóstico fue más frecuente en la EDB (15/51, 29,4%), mientras que hubo una concordancia moderada para úlceras ($\kappa = 0,49$). La concordancia fue moderada para las lesiones vasculares

Tabla 4. Análisis de concordancia diagnóstica por tipo de lesión entre videocápsula endoscópica y enteroscopia de doble balón en 51 pacientes con hemorragia digestiva de intestino medio

Tipo de lesión	Índice Kappa estimado	IC 95%
Mucosa normal	0,37	0,08-0,65
Úlcera	0,49	0,06-0,81
Tumoral	0,60	0,30-0,84
Vascular	0,60	0,36-0,82
Divertículo	0,79	NE*
Inflamatoria	1,00	NE*

*NE: no evaluable (pocos casos).

($\kappa = 0,60$) las cuales recibieron terapia endoscópica (Figura 2), y para las lesiones tumorales ($\kappa = 0,60$), en las que se realizó tatuaje por EDB (Figura 3) para su tratamiento quirúrgico. Debido al bajo número de casos, la buena concordancia encontrada para los divertículos ($\kappa = 0,79$) y la concordancia muy buena ($\kappa = 1$) para las lesiones inflamatorias se presentan como hallazgos exploratorios. Por otro lado, las diferencias en la distribución entre los tipos de lesión de la VCE y la EDB se evaluaron con la prueba de McNemar generalizada, obteniendo un valor $p = 0,008$ (Tabla 1). Hubo una diferencia estadísticamente significativa respecto a la clasificación de mucosa normal ($p = 0,012$), al encontrarse en la EDB mucosa normal en cinco pacientes con angioectasias en la VCE.

Figura 2. Lesión vascular (angioectasia) vista en cápsula endoscópica (a la izquierda) y terapia endoscópica con argón plasma en enteroscopia de doble balón (a la derecha)

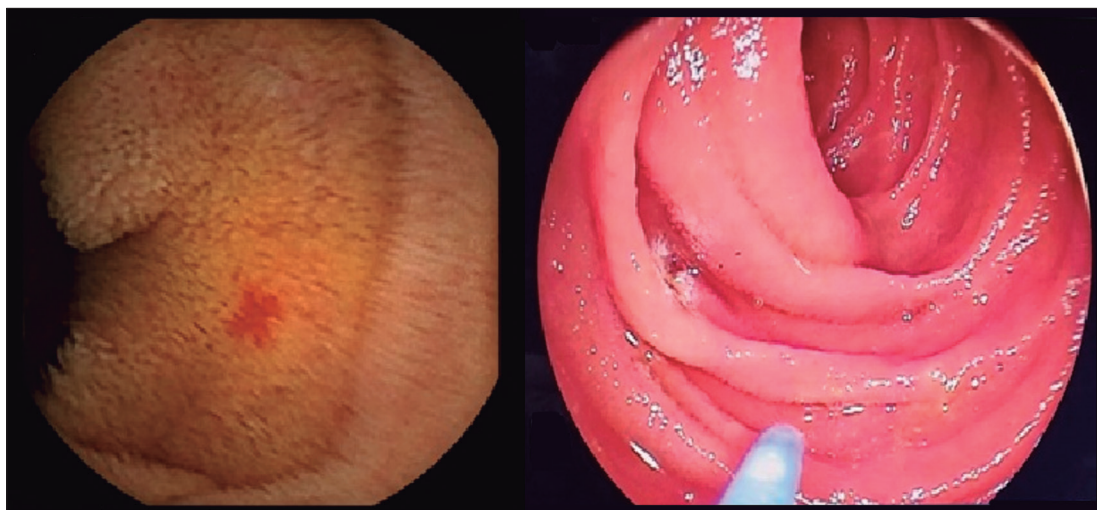
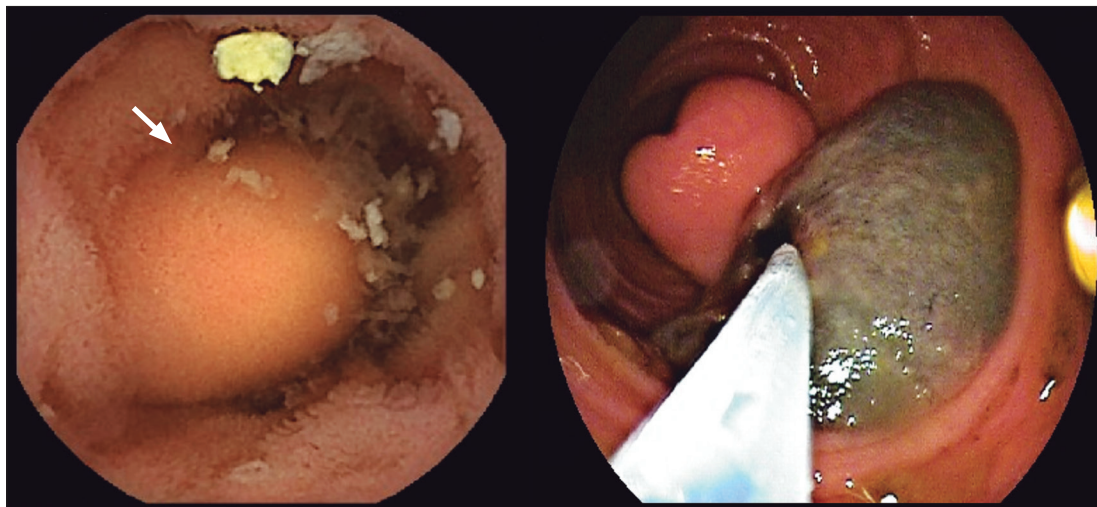


Figura 3. Lesión tumoral (lipoma) en íleon vista en cápsula endoscópica (a la izquierda) y tatuaje en enteroscopia de doble balón retrógrada (a la derecha)



En 10 casos (19,6%) de VCE con hallazgos positivos, no se identificaron lesiones en la EDB, mientras que en una VCE negativa (2,0%), la EDB resultó positiva. La concordancia diagnóstica general entre la VCE y la EDB fue baja ($\kappa = 0,37$; [IC 95%: 0,10-0,64]; $p = 0,002$). En cambio, hubo concordancia moderada respecto al tipo de lesión ($\kappa = 0,58$; [IC 95%: 0,42-0,74]; $p < 0,001$) y a su localización ($\kappa = 0,50$; [IC 95%: 0,31-0,69]; $p < 0,001$). En relación con los eventos adversos, se presentó una retención de la VCE por enfermedad de Crohn, la cual fue extraída mediante enteroscopia, y una perforación durante una EDB anterógrada terapéutica por angioectasias yeyunales, que se resolvió quirúrgicamente.

Discusión

En el presente estudio, en los 51 pacientes con diagnóstico de HDIM, que fueron sometidos inicialmente a VCE y posteriormente a EDB, se evidenció una baja concordancia entre ambos procedimientos, con un índice kappa de 0,37 (IC 95%: 0,10-0,64). En el estudio realizado en Colombia por Cañadas y col.⁸ en 71 pacientes, la concordancia fue débil, con índice kappa de 0,17 (IC 95%: -0,01-0,35). Asimismo, Goyal y col.¹⁵ evaluaron a 73 pacientes con VCE realizadas en la comunidad que fueron referidos para EDB en un centro de tercer nivel, y encontraron un coeficiente κ de 0,28, lo que sugiere una escasa concordancia entre ambos exámenes. Por otro lado, Pérez-Cuadrado y col.⁹ en España, reportaron una concordancia moderada entre VCE y EDB para hallazgos positivos en un total de 332 pacientes, con índice kappa de 0,41 (IC 95%: 0,31-0,51). Este resultado es similar al de un estudio multicéntrico y prospectivo efectuado en Italia por Marmo y col.,¹⁰ quienes hallaron una concordancia moderada, con índice kappa de 0,46 (IC 95%: 0,38-0,54) en 193 pacientes con HDIM.

Diversos estudios han señalado que la concordancia depende del tipo de lesión.^{8-10,15} Cañadas y col.⁸ encontraron buena concordancia para las lesiones inflamatorias ($\kappa = 0,71$), así como una concordancia moderada para las angioectasias ($\kappa = 0,45$) y los tumores ($\kappa = 0,40$). Por su parte, Marmo y col.¹⁰ hallaron una buena concordancia para las lesiones inflamatorias ($\kappa = 0,78$) y las lesiones vasculares ($\kappa = 0,72$), y una concordancia moderada para las masas ($\kappa = 0,51$) y los pólipos ($\kappa = 0,46$). Asimismo, Pérez-Cuadrado y col.⁹ obtuvieron muy buena concordancia para los pólipos ($\kappa = 0,89$), buena para las angioectasias ($\kappa = 0,73$) o tumores ($\kappa = 0,66$) y moderada para las úlceras ($\kappa = 0,56$). En la presente investigación, se obtuvo una concordancia moderada para las lesiones vasculares ($\kappa = 0,60$) y las tumorales ($\kappa = 0,60$), lo cual resulta similar a lo reportado por otros autores.^{8,9}

En nuestro estudio no se incluyó a ningún paciente con síndrome de poliposis familiar, por lo que se clasificó a los pólipos dentro de las lesiones tumorales, siguiendo la clasificación de etiologías de HDIM propuesta por Murphy y col.¹⁴ Aunque este criterio limita la comparación con otros estudios, permite evaluar la concordancia según la naturaleza del sangrado.¹⁶ Pérez-Cuadrado y col.⁹ evaluaron los pólipos y los tumores de forma independiente, y encontraron una mayor concordancia para los pólipos en relación con los tumores. Por su parte, Marmo y col.¹⁰ diferenciaron entre masas y pólipos, registrando una concordancia moderada para ambos; mientras que Goyal y col.¹⁵ incluyeron tumores, pólipos y nódulos dentro de la categoría “masas”. Matsumoto y col. sugirieron que la EDB podría presentar una mayor capacidad de detección de pólipos que la VCE.¹⁷ El reducido número de pólipos ($n = 3$) de nuestro trabajo no permite establecer conclusiones respecto a la concordancia diagnóstica de estas lesiones.

Dentro de las lesiones vasculares, las angioectasias fueron las más frecuentes. La lesión de Dieulafoy pudo haber sido subdiagnosticada, debido a que no tuvimos pacientes con EDB temprana, siendo una lesión difícil de diagnosticar si no hay sangrado activo.¹⁸⁻¹⁹ Los sangrados sin lesión visible en VCE fueron incluidos dentro de las lesiones vasculares, de manera similar a lo reportado en dos metaanálisis, en los cuales la etiología más frecuente en estos casos correspondió a las lesiones vasculares.⁶⁻²⁰ Se ha descrito que la EDB detectó la lesión causante del sangrado en el 64,7%¹⁰ y el 78,4%⁹ de pacientes en los que la VCE informó sangrado sin lesión visible. Esto resulta similar a lo encontrado en nuestro estudio, en donde la EDB identificó lesiones en los seis pacientes con sangrado en la VCE. La mitad de los casos se correspondió con lesiones vasculares, de forma análoga a lo descrito por Pérez-Cuadrado y col.⁹

La VCE se considera un examen subjetivo porque depende del criterio del médico que realiza la lectura, quien señala la relevancia clínica de las imágenes según el contexto del paciente.²¹ Pérez-Cuadrado y col.⁹ encontraron que los resultados de la VCE y la EDB difirieron en 73 pacientes (22%). Específicamente, en 5 de 17 pacientes (29,4%) en los que la VCE diagnosticó úlceras, la EDB halló erosiones, y en 6 de 22 pacientes (27,3%) en los que la VCE evidenció angioectasias, la EDB describió un punteado hemático o petequias aisladas. Estas discrepancias podrían revelar sobrediagnósticos de la VCE,²² con la detección de hallazgos sin impacto clínico significativo.²³ Esto podría explicar el mayor porcentaje de mucosa normal encontrado en las EDB en comparación con las VCE ($p = 0,012$). Por otro lado, se presentó un caso

de VCE negativa que, debido a la hematoquecia, ameritó una EDB retrógrada, la cual identificó un divertículo en el íleon. Al respecto, un metaanálisis halló un mayor rendimiento diagnóstico de los divertículos con la EDB²⁰ debido a las áreas ciegas de la VCE,²⁴ por lo que sugieren realizar la EDB cuando la VCE no sea concluyente o resulte negativa.⁷

El HNERM es considerado un centro de alto volumen de VCE (≥ 50 procedimientos por año).²⁵ Un estudio prospectivo halló que las VCE realizadas en el ámbito comunitario y referidas para EDB en un centro de tercer nivel tenían una baja concordancia diagnóstica, por lo que se sugería que dichas VCE fueran releídas por un especialista del centro de mayor complejidad, para evitar un potencial sobrediagnóstico asociado a una menor experiencia en la lectura de este examen.¹⁵ En nuestro estudio, tres pacientes fueron referidos con una VCE extrahospitalaria y uno de ellos presentó discordancia diagnóstica en la caracterización de una lesión tumoral.

La VCE permite la elección adecuada de la ruta de abordaje de la EDB, basada en los índices del tiempo de tránsito intestinal.²⁶ Un estudio señala que el doble abordaje de la EDB (anterógrado y retrógrado) se requiere hasta en el 12% de los casos.²⁷ En el presente estudio, la localización de la lesión por VCE y EDB tuvo una concordancia moderada ($\kappa = 0,51$). Existe dificultad en precisar mediante la VCE la localización de las lesiones ubicadas entre el yeyuno distal y el íleon proximal, lo que puede ocasionar la necesidad de un abordaje anterógrado y luego uno retrógrado.⁹

La panenteroscopia es el examen de todo el intestino delgado con abordaje anterógrado o una combinación de ambas rutas, por vía oral y anal.²⁸ El porcentaje de panenteroscopia en este estudio fue del 8,3%, mayor que el reportado por Cañadas y col.⁸ que fue del 6,8%, aunque menor que lo descrito en la literatura, que alcanza el 44%.²⁹ Sin embargo, se considera que esto no depende de la pericia del endoscopista, ya que en la mayoría de los casos la lesión estuvo al alcance de una sola vía de abordaje. Algunos autores han descrito la dificultad para completar el estudio con la EDB debido a adherencias intestinales,³⁰⁻³¹ situación que se presentó en dos pacientes cuyas lesiones, detectadas previamente por VCE, fueron halladas posteriormente en el acto quirúrgico.

La estrategia de utilizar la VCE como examen inicial para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de una EDB ha sido señalada por varios autores.^{7, 32} Un ensayo clínico comparó la panenteroscopia mediante la EDB en casos de HDIM sin conocimiento previo de los resultados de la VCE, y concluyó que la VCE es supe-

rior a la EDB para la detección de lesiones.³³ Por otro lado, la EDB no debería realizarse antes que la VCE, debido a que puede producir artefactos en la mucosa, que inducirían a errores de interpretación durante la lectura de la VCE.³³ En la presente investigación, el endoscopista que realizó la EDB conocía previamente el resultado de la VCE; incluso la vía de abordaje se seleccionó en base a sus hallazgos. Esta falta de cegamiento entre ambos exámenes puede influir en la concordancia observada y constituye una limitación metodológica inherente al diseño retrospectivo del estudio, señalado también por otros autores.^{8, 9} No obstante, en la práctica clínica real, la VCE y la EDB son procedimientos complementarios y sinérgicos en el abordaje de los pacientes con HDIM.⁵

En esta investigación, de los 172 pacientes evaluados mediante la VCE por HDIM, solo 51 (29,7%) fueron sometidos a una EDB y conformaron la muestra final. Esta proporción es similar a la reportada por Pérez-Cuadrado y col.⁹ quienes evaluaron a 1078 pacientes con VCE por HDIM, de los cuales 332 (30,8%) requirieron una EDB posterior. Los resultados del estudio corresponden a una muestra seleccionada -con una mayor probabilidad de VCE positivas o casos de mayor complejidad, lo que limita la generalización de los hallazgos a la población con HDIM. No obstante, es importante señalar que cuando la VCE negativa es de alta calidad y el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, se recomienda un manejo conservador debido al bajo riesgo de recurrencia del sangrado.⁵

La guía de la ESGE⁵ recomienda realizar la VCE dentro de las primeras 48 horas del episodio de HDIM manifiesta, y la enteroscopia por dispositivo en las primeras 72 horas. El tiempo entre el episodio de HDIM y la EDB constituye un factor crítico en el rendimiento diagnóstico de esta última.³¹ Aniwan y col.¹⁹ reportaron un mayor rendimiento diagnóstico al realizar la EDB temprana (< 72 h) frente a la tardía (70% vs. 30%, $p < 0,05$) en HDIM manifiesta reciente, predominando las úlceras (27%) y las lesiones vasculares (24%). Por su parte, Pérez-Cuadrado y col.¹⁸ hallaron mayor detección de lesiones de Dieulafoy mediante EDB urgente (< 24 h) en HDIM recurrente, comparado con la no urgente (40,7% vs. 0,9%, $p < 0,001$). Por lo tanto, si se retrasa la realización de la EDB luego de la VCE, hipotéticamente sería más difícil identificar úlceras o lesiones vasculares con sangrado transitorio, que pueden cicatrizar con el tiempo^{29, 34} o modificarse con el tratamiento médico.³⁵

Blancas-Valencia y col.³⁶ señalaron, en un análisis multivariado, que los factores predictores para un

hallazgo positivo en la EDB tras una VCE positiva fueron un intervalo de tiempo menor a 15 días entre ambos procedimientos (OR=13,51 [IC 95%: 1,78-102,22; $p = 0,012$]) y la presencia de varias lesiones en la VCE (OR=10,42 [IC 95%: 1,37-79,30; $p = 0,024$]). En una cohorte seguida durante 19 años se encontró que un intervalo corto entre la VCE y la EDB maximizaba la eficacia diagnóstica y terapéutica en HDIM, mejorando si dicho periodo estaba entre 1 y 5 días ($\kappa = 0,32$).³⁷ En nuestro estudio, el tiempo entre la VCE y la EDB tuvo una mediana de 13 días (RIC: 5-29), valor inferior en comparación con el estudio colombiano de Cañadas y col.⁸ que fue de 19,5 días (RIC: 5-94). Este retraso entre ambos exámenes constituye una explicación plausible para la baja concordancia encontrada en nuestro estudio y la débil concordancia del estudio colombiano, sugiriendo que la evolución temporal de algunas lesiones detectadas mediante la VCE podría influir en los hallazgos cuando se difiere la EDB.

La principal limitación de este estudio es su diseño retrospectivo y unicéntrico, que condiciona la generalización de los resultados a otras poblaciones de pacientes con HDIM. El tamaño de la muestra es relativamente pequeño debido a la baja frecuencia del diagnóstico de HDIM en nuestro medio, principalmente en el caso de divertículos y lesiones inflamatorias. Por esta razón, los índices de concordancia obtenidos en estos subgrupos deben interpretarse con cautela y considerarse como hallazgos exploratorios. Por otro lado, el conocer previamente el resultado de la VCE representa un potencial sesgo de confirmación en el diagnóstico por la EDB. Sin embargo, los resultados reflejan la práctica clínica habitual en un hospital de referencia y se alinean con las recomendaciones de las principales guías internacionales para el manejo de la HDIM.⁵ Es importante mencionar que el objetivo de este estudio no fue evaluar la exactitud diagnóstica de la VCE y la EDB frente a un patrón de referencia, sino la concordancia entre ambos exámenes realizados secuencialmente. Por este motivo, el análisis estadístico se basó en el índice Kappa, que es una medida de concordancia simétrica. En los casos discordantes sin confirmación histológica, los hallazgos se exponen con carácter descriptivo.

La fortaleza de este estudio radica en que fue realizado en un hospital de referencia nacional, con experiencia en la atención de pacientes con HDIM y disponibilidad de los recursos necesarios para su diagnóstico y tratamiento. Consideramos que estos resultados pueden contribuir en el diseño de protocolos de atención en centros similares de tercer nivel.

Conclusión

En conclusión, la VCE y la EDB tuvieron una baja concordancia diagnóstica general en pacientes con HDIM. Se observó una concordancia moderada respecto del tipo y localización de la lesión. Se requieren estudios prospectivos y multicéntricos que permitan validar estos hallazgos en poblaciones más amplias.

Consentimiento para la publicación. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2026 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Castillo-Contreras O, Asencios-Cusihuallpa J y Ayala-Quintanilla E. Concordancia diagnóstica entre la cápsula endoscópica y la enteroscopia de doble balón en la hemorragia digestiva de intestino medio en un hospital de referencia en Perú. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2026;56(3):305-315. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.655>

Referencias

1. Cortegoso Valdivia P, Skonieczna-Zydecka K, Elosua A, Sciberras M, Piccirelli S, Rullan M, *et al.* Indications, Detection, Completion and Retention Rates of Capsule Endoscopy in Two Decades of Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* (Basel). 2022;12(5):1105. DOI:10.3390/diagnostics12051105 PubMed PMID: 35626261; PubMed Central PMCID: PMC9139699.

2. Kadkhodayan KS, Irani S. Clinical applications of device-assisted enteroscopy: a comprehensive review. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2025;101(5):950-64. DOI:10.1016/j.gie.2025.01.022
3. Teshima CW, Kuipers EJ, van Zanten SV, Mensink PBF. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(5):796-801. DOI:10.1111/j.1440-1746.2010.06530.x PubMed PMID: 21155884.
4. Rockey DC. Occult and obscure gastrointestinal bleeding: causes and clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mayo de 2010;7(5):265-79. DOI:10.1038/nrgastro.2010.42
5. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, Dray X, Keuchel M, Moreels T, *et al*. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy*. 2023;55(01):58-95. DOI:10.1055/a-1973-3796
6. Brito HP, Ribeiro IB, de Moura DTH, Bernardo WM, Chaves DM, Kuga R, *et al*. Video capsule endoscopy vs double-balloon enteroscopy in the diagnosis of small bowel bleeding: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc*. 2018;10(12):400-21. DOI:10.4253/wjge.v10.i12.400 PubMed PMID: 30631404; PubMed Central PMCID: PMC6323498.
7. Li X, Dai J, Lu H, Gao Y, Chen H, Ge Z. A prospective study on evaluating the diagnostic yield of video capsule endoscopy followed by directed double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1704-10. DOI:10.1007/s10620-009-0911-4 PubMed PMID: 19672712.
8. Cañadas Garrido R, Rincón Sánchez RA, Costa Barney VA, Roa Ballestas PA, Espinosa Martínez CA, Pinzón Arenas DF, *et al*. Concordancia diagnóstica entre la videocápsula endoscópica y enteroscopia mono y de doble balón en la hemorragia de intestino delgado en un hospital de alta complejidad en Bogotá, Colombia. *Rev Gastroenterol Mex*. 2021;86(1):51-8. DOI:10.1016/j.rgmx.2020.03.004
9. Pérez Cuadrado E, Delgado PE, Andrés BM, Nava LEZ, Agudo JLR, Martínez SC, *et al*. Concordancia diagnóstica entre la cápsula endoscópica y enteroscopia de doble balón en la hemorragia digestiva media en un centro de referencia. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107.
10. Marmo R, Rotondano G, Casetti T, Manes G, Chilovi F, Spruevnik T, *et al*. Degree of concordance between double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: a multicenter study. *Endoscopy*. 2009;41(7):587-92. DOI:10.1055/s-0029-1214896
11. Benavente Montoya M, Frisnacho Velarde O. Rendimiento Diagnóstico de la Cápsula Endoscópica y su Impacto en la Evolución Clínica. Experiencia en el Hospital Rebagliati de Lima. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27(4):349-60. DOI:10.47892/rgp.2007.274.577 PubMed PMID: 18183276.
12. Lazo-Molina L, Paredes-Méndez J, Torreblanca-Nava J. Enteroscopia Doble Balón en el Manejo de Enfermedades del Intestino Delgado: Experiencia Inicial en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima - Perú. *Rev Gastroenterol Perú*. 2012;32(2):141-9. PubMed PMID: 23023176
13. Romeo S, Neri B, Mossa M, Riccioni ME, Scucchi L, Sena G, *et al*. Diagnostic yield of small bowel capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: a real-world prospective study. *Intern Emerg Med*. 2022;17(2):349-58. DOI:10.1007/s11739-021-02791-z PubMed PMID: 34176039; PubMed Central PMCID: PMC8964573.
14. Murphy B, Winter DC, Kavanagh DO. Small Bowel Gastrointestinal Bleeding Diagnosis and Management-A Narrative Review. *Front Surg*. 2019;6:25. DOI:10.3389/fsurg.2019.00025 PubMed PMID: 31157232; PubMed Central PMCID: PMC6532547.
15. Goyal J, Kim H, Khan AS, Monkemuller K, Peter S. Predictability of capsule endoscopy referred to a tertiary care center for double-balloon enteroscopy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;27(9):1052-6. DOI:10.1097/meg.0000000000000401
16. Yoo AY, Lee BJ, Kim WS, Kim SM, Kim SH, Joo MK, *et al*. Clinicopathological Features of Small Bowel Tumors Diagnosed by Video Capsule Endoscopy and Balloon-Assisted Enteroscopy: A Single Center Experience. *Clin Endosc*. 2021;54(1):85-91. DOI:10.5946/ce.2020.047
17. Matsumoto T, Esaki M, Moriyama T, Nakamura S, Iida M. Comparison of Capsule Endoscopy and Enteroscopy with the Double-Balloon Method in Patients with Obscure Bleeding and Polyposis. *Endoscopy*. 2005;37(9):827-32. DOI:10.1055/s-2005-870207
18. Pérez-Cuadrado Robles E, Bebia Conesa P, Esteban Delgado P, Zamora Nava LE, Martínez Andrés B, Rodrigo Agudo JL, *et al*. Emergency double-balloon enteroscopy combined with real-time viewing of capsule endoscopy: a feasible combined approach in acute overt-obscure gastrointestinal bleeding? *Dig Endosc*. 2015;27(3):338-44. DOI:10.1111/den.12384 PubMed PMID: 25251991.
19. Aniwat S, Viriyautsahakul V, Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Kongkam P, Treeprasertsuk S, *et al*. Urgent double balloon endoscopy provides higher yields than non-urgent double balloon endoscopy in overt obscure gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open*. 2014;2(2):E90-95. DOI:10.1055/s-0034-1365543 PubMed PMID: 26135267; PubMed Central PMCID: PMC4423285.
20. Zhang Q, He Q, Liu J, Ma F, Zhi F, Bai Y. Combined use of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding: meta-analysis and pooled analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(128):1885-91. PubMed PMID: 24719922
21. Saurin JC, Pioche M. Why should we systematically specify the clinical relevance of images observed at capsule endoscopy? *Endosc Int Open*. 2014;2(2):E88-89. DOI:10.1055/s-0034-1377264 PubMed PMID: 26135266; PubMed Central PMCID: PMC4423258.
22. Shiani A, Nieves J, Lipka S, Patel B, Kumar A, Brady P. Degree of concordance between single balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding after an initial positive capsule endoscopy finding. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):13-8. DOI:10.1177/1756283X15610042 PubMed PMID: 26770263; PubMed Central PMCID: PMC4699275.
23. Suárez Ferrer C, González Lama Y, Blázquez Gómez I, Barrios Peinado C, Martínez Porras JL, Vera Mendoza MI, *et al*. Utilidad y coste de la cápsula endoscópica. Tres años de experiencia de nuestro centro. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(3):121-6. DOI:10.1016/j.gastrohep.2012.10.009
24. Ye X, Liao Y, Deng T. Comparison of the Positive Rate and Diagnostic Value of Capsule Endoscopy and Double-Balloon Enteroscopy in Small Bowel Disease: A Retrospective Cohort Analysis. *Arch Iran Med*. 2021;24(3):218-23. DOI:10.34172/aim.2021.33 PubMed PMID: 33878880.

25. Rondonotti E, Soncini M, Girelli CM, Russo A, Ballardini G, Bianchi G, *et al.* Can we improve the detection rate and interobserver agreement in capsule endoscopy? *Dig Liver Dis.* 2012;44(12):1006-11. DOI:10.1016/j.dld.2012.06.014 PubMed PMID: 22858420.
26. Rosa B, Margalit-Yehuda R, Gatt K, Sciberras M, Girelli C, Saurin JC, *et al.* Scoring systems in clinical small-bowel capsule endoscopy: all you need to know! *Endosc Int Open.* 2021;09(06):E802-23. DOI:10.1055/a-1372-4051
27. Gay G, Delvaux M, Fassler I. Outcome of Capsule Endoscopy in Determining Indication and Route for Push-and-Pull Enteroscopy. *Endoscopy.* 2006;38(01):49-58. DOI:10.1055/s-2005-921176
28. Giraudo F, Garbi ML. Conceptos actuales y abordaje de la hemorragia digestiva de intestino medio. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2024;54(1):31-9. DOI:10.52787/agl.v54i1.396
29. Xin L, Liao Z, Jiang YP, Li ZS. Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: a systematic review of data over the first decade of use. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(3):563-70. DOI:10.1016/j.gie.2011.03.1239 PubMed PMID: 21620401.
30. Shishido T, Oka S, Tanaka S, Aoyama T, Watari I, Imagawa H, *et al.* Diagnostic yield of capsule endoscopy vs. double-balloon endoscopy for patients who have undergone total enteroscopy with obscure gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(116):955-9. DOI:10.5754/hge12242 PubMed PMID: 22580642.
31. Tanaka S, Mitsui K, Yamada Y, Ehara A, Kobayashi T, Seo T, *et al.* Diagnostic yield of double-balloon endoscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2008;68(4):683-91. DOI:10.1016/j.gie.2008.03.1062
32. Maeda Y, Moribata K, Deguchi H, Inoue I, Maekita T, Iguchi M, *et al.* Video capsule endoscopy as the initial examination for overt obscure gastrointestinal bleeding can efficiently identify patients who require double-balloon enteroscopy. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:132. DOI:10.1186/s12876-015-0362-7 PubMed PMID: 26467439; PubMed Central PMCID: PMC4605125.
33. Kameda N, Higuchi K, Shiba M, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, *et al.* A prospective, single-blind trial comparing wireless capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol.* 2008;43(6):434-40. DOI:10.1007/s00535-008-2182-9
34. Kakiya Y, Shiba M, Okamoto J, Kato K, Minamino H, Ominami M, *et al.* A comparison between capsule endoscopy and double balloon enteroscopy using propensity score-matching analysis in patients with previous obscure gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(3):306-11. DOI:10.1080/00365521.2016.1253766 PubMed PMID: 27841035.
35. Wild D, Ko C. Small Bowel Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025;23(1):24-7. DOI:10.1016/j.cgh.2024.07.023
36. Blancas-Valencia JM, Blanco Velasco G, García Contreras LF, Solórzano-Pineda OM, Hernández-Mondragón ÓV. Predictors for finding lesions in the small bowel by enteroscopy after a positive capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(4):290-3. DOI:10.17235/reed.2020.6956/2020
37. Elli L, Scaramella L, Tontini GE, Topa M, Conte D, Sidhu R, *et al.* Clinical impact of videocapsule and double balloon enteroscopy on small bowel bleeding: Results from a large monocentric cohort in the last 19 years. *Dig Liver Dis.* 2022;54(2):251-7. DOI:10.1016/j.dld.2021.07.014 PubMed PMID: 34373230

Stent biliar endoscópico modificado como estrategia contemporizadora en estenosis biliares complejas

María Cristina du Plessis  · Gustavo A Ibarra  · Jorge F Alonso Quintas  · Hugo I Zandalazini 

División de Cirugía General, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):316-323

Recibido: 20/04/2026 / Aceptado: 13/06/2026 / Publicado online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.640>

Resumen

Introducción. El tratamiento endoscópico constituye la estrategia de primera línea para el manejo de las estenosis biliares. Sin embargo, las estenosis asociadas a alteración de la anatomía biliar -especialmente aquellas localizadas próximas al carrefour hepático o con trayectos angulados- pueden dificultar la colocación de prótesis convencionales, en particular cuando no se dispone de dispositivos específicos. **Objetivo.** Evaluar la factibilidad técnica y los resultados clínicos tempranos del uso de un stent biliar endoscópico modificado como estrategia transitoria de drenaje en estenosis biliares complejas. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo de una serie consecutiva de pacientes sometidos a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica entre 2020 y 2025. Se utilizó un drenaje biliar hidrofílico percutáneo modificado intraoperatoriamente cuando la colocación de una prótesis plástica convencional no fue posible o dicha prótesis

no estaba disponible. Se analizaron el éxito técnico como así también el clínico, el descenso de bilirrubina, las complicaciones, la migración y el retiro del dispositivo. **Resultados.** Se incluyeron 14 pacientes (edad media 52 ± 11 años; 35,7% mujeres). Nueve estenosis fueron benignas y cinco malignas. Seis (42,9%) se localizaron a ≤ 2 cm del carrefour hepático. Tanto el éxito técnico como el clínico fueron del 100%, con descenso de bilirrubina ≥ 1 mg/dl dentro de las 48 h en todos los casos. No se registraron complicaciones ni migraciones. Todos los dispositivos fueron retirados endoscópicamente sin dificultad. **Conclusión.** El stent biliar endoscópico modificado fue técnicamente factible como estrategia transitoria de drenaje en estenosis biliares complejas asociadas a anatomía alterada, y mostró resultados clínicos preliminares favorables, particularmente en contextos con disponibilidad limitada de dispositivos específicos.

Palabras claves. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, colangitis, drenaje, stent, conductos biliares.

Modified Endoscopic Biliary Stent as a Bridging Strategy in Complex Biliary Strictures

Summary

Introduction. Endoscopic therapy represents the first-line strategy for the management of biliary strictures. However,

Correspondencia: María Cristina du Plessis
Correo electrónico: mcristinaduplessis@gmail.com

strictures associated with altered biliary anatomy (particularly those located near the hepatic hilum or with angulated courses) may hamper the placement of conventional stents, especially when dedicated devices are unavailable. **Objective.** To evaluate the technical feasibility and early clinical outcomes of using a modified endoscopic biliary stent as a temporary drainage strategy for the management of complex biliary strictures. **Materials and Methods.** A retrospective study was conducted on a consecutive series of patients who underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography between 2020 and 2025. A hydrophilic percutaneous biliary drainage catheter, modified intraoperatively, was used when placement of a conventional plastic stent was not feasible or when such a device was unavailable. Technical and clinical success, bilirubin reduction, complications, stent migration, and device removal were analyzed. **Results.** Fourteen patients were included (mean age, 52 ± 11 years; 35.7% female). Nine strictures were benign and five were malignant. Six cases (42.9%) were located ≤ 2 cm from the hepatic hilum. Both technical and clinical success rates were 100%, with a bilirubin decrease ≥ 1 mg/dL within 48 hours in all patients. No complications or stent migrations were observed. All devices were successfully removed endoscopically without difficulty. **Conclusion.** The modified endoscopic biliary stent was technically feasible as a temporary drainage strategy for complex biliary strictures associated with altered anatomy and showed favorable preliminary clinical outcomes, particularly in settings with limited availability of dedicated devices.

Keywords. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, cholangitis, drainage, stent, bile ducts.

Abreviaturas

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

BT: Bilirrubina total.

Introducción

El tratamiento endoscópico constituye la estrategia de primera línea para el manejo de las estenosis biliares, tanto benignas como malignas. En el contexto de estenosis benignas postrasplante hepático o posteriores a cirugía biliar, la dilatación progresiva asociada a múltiples prótesis plásticas o la colocación de *stents* metálicos totalmente recubiertos ha demostrado altas tasas de éxito clínico. En estenosis malignas irresecables, los *stents* metálicos autoexpandibles representan el estándar terapéutico para el drenaje paliativo.¹⁻⁴

Sin embargo, determinados escenarios clínicos plantean desafíos técnicos relevantes. Las estenosis asociadas a alteración de la anatomía biliar (como las anastomosis término-terminal postrasplante, las estenosis post-tubo de Kehr o aquellas ubicadas a menos de 2 cm del *carrefour* hepático) pueden presentar trayectos anfractuosos, angulaciones marcadas o longitudes que dificultan la colocación de prótesis convencionales.^{5,6} A ello se suma que los dispositivos específicos, particularmente los *stents* metálicos recubiertos o biodegradables, pueden no estar disponibles en forma inmediata en sistemas de salud con recursos limitados o en situaciones de urgencia clínica.⁷

En el contexto de estenosis biliares complejas con alteración de la anatomía, los catéteres plásticos de tipo doble *pigtail* constituyen una alternativa útil debido a que su configuración favorece la estabilidad intraductal y reduce el riesgo de migración. Su diseño curvado en ambos extremos permite una mejor adaptación a trayectos angulados o anfractuosos -particularmente en estenosis proximales o cercanas al *carrefour* hepático- donde la fijación del dispositivo puede resultar desafiante. Sin embargo, su disponibilidad no es universal, especialmente en sistemas de salud con limitaciones presupuestarias o en situaciones de urgencia clínica, donde el acceso inmediato puede estar restringido.

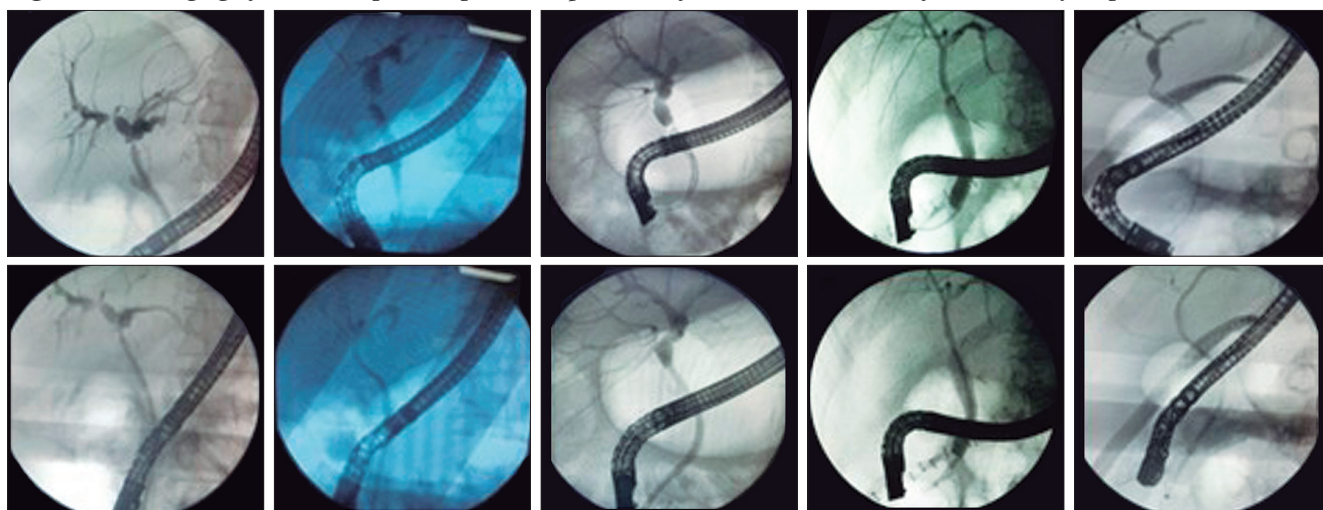
En estos contextos, garantizar un drenaje biliar efectivo en el mismo acto endoscópico resulta prioritario, aun cuando el tratamiento definitivo deba diferirse. Existen escasos reportes sobre la modificación intraoperatoria de prótesis biliares para su utilización endoscópica como estrategia transitoria.^{8,9}

El objetivo de este estudio fue describir la factibilidad técnica, los aspectos procedimentales y los resultados clínicos tempranos del uso de un *stent* biliar endoscópico modificado como medida transitoria de drenaje en pacientes con estenosis biliares complejas y alteración de la anatomía biliar, en situaciones en las que no se disponía de dispositivos endoscópicos específicos.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de una serie consecutiva de casos a partir de una base de datos prospectiva de CPRE efectuadas entre enero de 2020 y mayo de 2025. Se incluyeron todos los pacientes a quienes se les aplicó un *stent* biliar endoscópico modificado durante el procedimiento. No se establecieron criterios de exclusión, dado que la indicación respondió a la necesidad técnica intraoperatoria de lograr un drenaje biliar en presencia de estenosis complejas y disponibilidad limitada de dispositivos específicos.

La indicación del *stent* modificado se decidió durante la colangiografía endoscópica (Figura 1) cuando se constata-

Figura 1. Colangiografías endoscópicas de pacientes que se beneficiaron del stent modificado, antes y después de su colocación

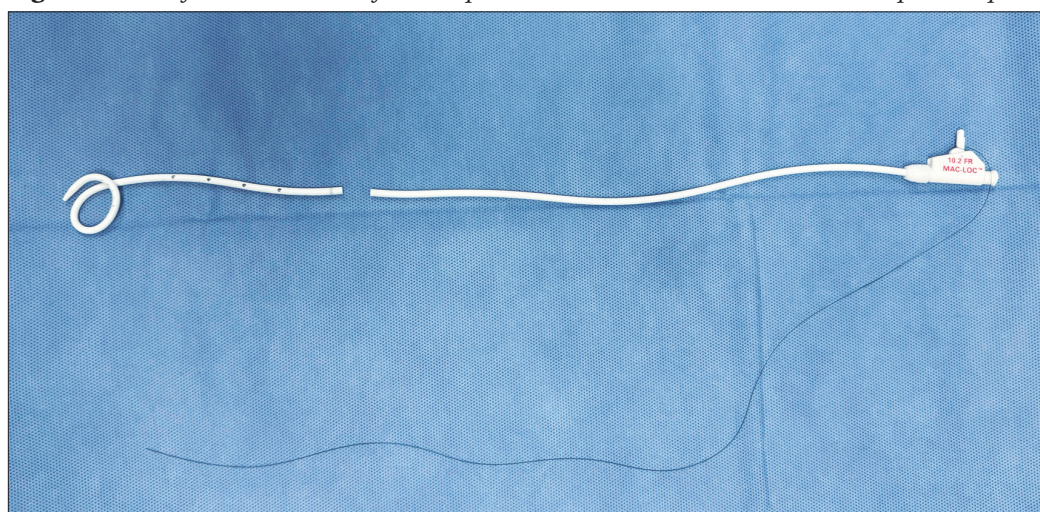
Ejemplos representativos de estenosis biliares complejas con alteración anatómica. En la fila superior se observan las colangiografías iniciales que muestran estenosis proximales o trayectos biliares angulados que dificultan la colocación de prótesis convencionales. En la fila inferior se muestran las imágenes posteriores a la colocación del drenaje modificado, evidenciando restablecimiento del drenaje biliar.

tó una estenosis asociada a alteraciones anatómicas significativas (trayecto anfractuoso, angulación estimada menor de 90° bajo evaluación fluoroscópica, compromiso > 50% de la luz, localización a ≤ 2 cm del *carrefour* hepático o presentación temprana) que dificultaban o impedían la colocación de una prótesis plástica convencional. En las estenosis proximales (≤ 2 cm del *carrefour* hepático), no se intentó colocar una prótesis plástica estándar antes del *stent* modificado debido al riesgo de comprometer el drenaje de ramas biliares no afectadas. En los restantes escenarios, el *stent* modificado se indicó cuando el intento de colocación de una prótesis plástica convencional no fue exitoso debido a características anatómicas y técnicas (grado y extensión de la estenosis, angulación, trayecto

anfractuoso o dificultad para franquearla). No se realizó dilatación con balón previa a la colocación del dispositivo modificado en ninguno de los casos.

Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo endoscopista bajo protocolo institucional estandarizado que incluyó internación, hidratación endovenosa, profilaxis de pancreatitis post-CPRE con indometacina rectal y antibioticoterapia.

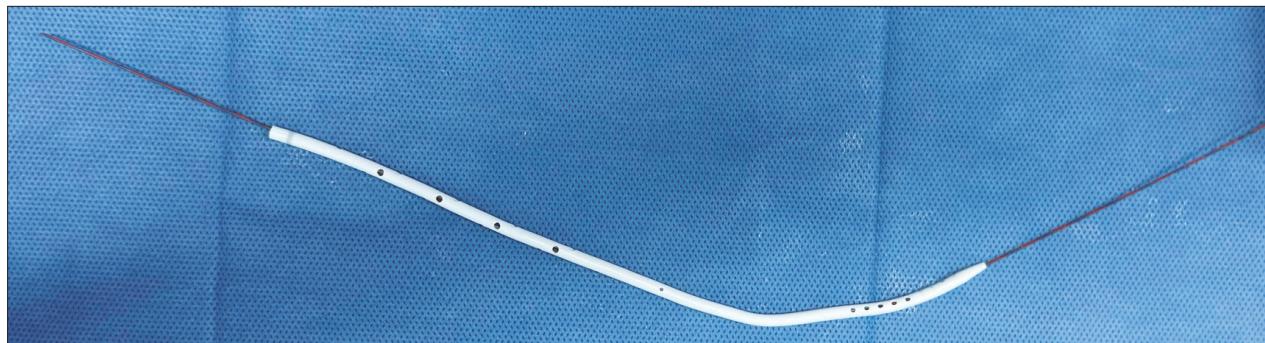
Técnica del *stent* modificado: se utilizó un drenaje biliar hidrofílico percutáneo (Cook Medical, Bloomington, IN, EE.UU.; revestimiento hidrofílico AQ®), el cual fue seccionado a la longitud deseada según la extensión de la estenosis, conservando la marca radiopaca distal (Figura 2). El dispositivo, en configuración recta

Figura 2. Modificación del drenaje biliar percutáneo utilizado como stent endoscópico temporal

El drenaje biliar percutáneo hidrofílico es seccionado a la longitud deseada, conservando el segmento distal con *pigtail*, que posteriormente se introduce endoscópicamente sobre guía y se utiliza como *stent* biliar transitorio.

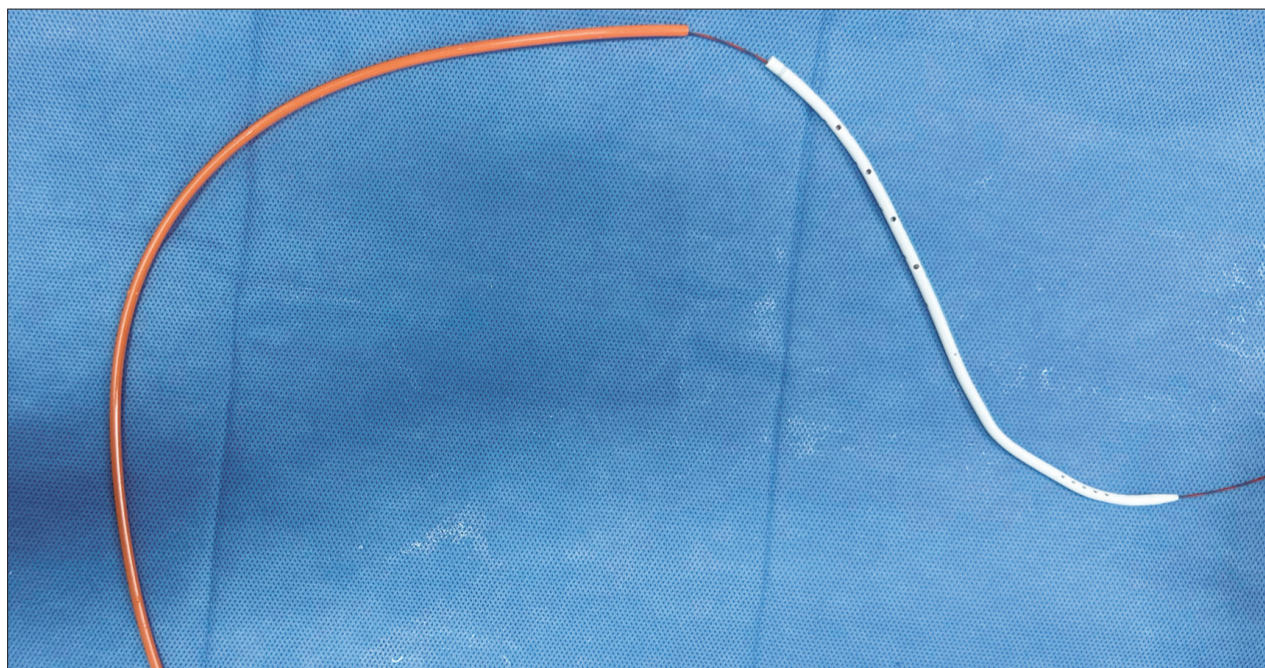
y sin accionar el *pigtail*, se montó sobre guía de 0,035 pulgadas (Figura 3) y se introdujo mediante un set introductor endoscópico convencional, dejando el extremo distal en duodeno (Figura 4).

Figura 3. Montaje del drenaje biliar modificado sobre guía hidrofílica



El segmento distal del drenaje biliar percutáneo, previamente seccionado a la longitud deseada, se monta sobre una guía de 0,035 pulgadas antes de su introducción endoscópica. La flexibilidad del dispositivo y su perfil hidrofílico facilitan el avance a través de estenosis biliares complejas o trayectos angulados.

Figura 4. Preparación del drenaje biliar modificado previo a su introducción endoscópica



El segmento distal del drenaje percutáneo, previamente seccionado, se monta sobre una guía hidrofílica de 0,035 pulgadas y se carga en un introductor endoscópico (vaina) para facilitar su avance a través de la estenosis durante la CPRE.

El *stent* modificado fue concebido como medida de drenaje transitoria hasta la colocación del dispositivo definitivo (prótesis metálica u otro tratamiento estándar según etiología). El tiempo de permanencia osciló según la disponibilidad del dispositivo definitivo o la evolución clínica.

Se registraron variables preprocedimiento, intraprocedimiento y posprocedimiento. Dentro de las variables preprocedimiento se incluyeron el sexo, la edad, los antecedentes clínicos relevantes, el tipo de estenosis (benigna o maligna) y la forma de presentación clínica (colangitis o colestasis progresiva). Asimismo, se consignó la presencia de cirugía previa reciente, considerada como aquella

realizada dentro de los 30 días previos a la endoscopia. Se definió como estenosis temprana a aquella diagnosticada dentro de los 30 días posteriores a la cirugía índice, incluyendo trasplante hepático o cirugía biliar previa. También se registró el valor de bilirrubina sérica previo al procedimiento.

Entre las variables intraprocedimiento se analizaron las características morfológicas y técnicas de la estenosis. El grado de estenosis se clasificó según comprometiera más o menos del 50% de la luz biliar, mientras que su extensión se categorizó en ≥ 3 cm o < 3 cm. La altura de la estenosis se definió como proximal cuando se encon-

traba a ≤ 2 cm del *carrefour* hepático y distal cuando se localizaba a > 2 cm de éste. La angulación de la vía biliar fue estimada radioscópicamente y se consideró significativa cuando era menor de 90° . Se registraron además la dificultad para franquear la estenosis con el papilótomo, definida como la necesidad de más de un intento; la coexistencia de dos o más características anatómicas y/o técnicas que motivaron la utilización del *stent* biliar modificado, y la presencia de más de una estenosis. También se consignó la realización de papilotomía, precorte, el calibre del drenaje utilizado y el éxito técnico del procedimiento. Este último se definió como la colocación adecuada del *stent* modificado, con evidencia fluoroscópica de drenaje biliar.

Las variables posprocedimiento incluyeron la presencia de complicaciones dentro de los 30 días posteriores al procedimiento y su graduación según severidad. Se evaluó la mejoría clínica, definida como la resolución de la fiebre en los pacientes con colangitis y/o la mejoría de los síntomas colestásicos, como ictericia o prurito, de acuerdo con el registro clínico dentro de las primeras 48 horas. El descenso de la bilirrubina se definió como una disminución ≥ 1 mg/dl de los valores séricos de bilirrubina en el laboratorio realizado a las 24 o 48 horas del procedimiento. El éxito clínico se definió como la asociación entre mejoría sintomática y descenso de la bilirrubina sérica ≥ 1 mg/dl dentro de las primeras 48 horas. Finalmente, se registraron el tiempo de permanencia del *stent* modificado, la presencia de migración espontánea y el retiro endoscópico exitoso o no.

Se respetó la confidencialidad de los datos personales de los pacientes estudiados. No se requirió consentimiento específico por tratarse de un estudio retrospectivo. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Independiente de la ciudad de Buenos Aires (Priisa.BA 19158).

Las variables continuas fueron expresadas como promedio y desvío estándar cuando la distribución era normal, y como mediana y RIC cuando eran asimétricas. Los datos categóricos fueron expresados en número de pacientes y porcentaje.

Resultados

Se realizaron 14 procedimientos durante el período analizado. El promedio de edad fue 52 ± 11 años. Cinco fueron mujeres (35,7%). La mediana de bilirrubina antes del procedimiento fue de 6,5 mg/dl (RIC: 1,2 - 9; rango 1 - 26), y 10 pacientes (71,4%) presentaban colangitis al momento de la intervención. Nueve estenosis fueron de etiología benigna y cinco malignas. El resto de las variables se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes, estenosis y resultados del drenaje biliar modificado ($n = 14$)

Variables preprocedimiento		n (%)
Edad (años)	Promedio (DE)	52 (11)
Sexo	Femenino	5 (35,7)
Antecedentes	Trasplante hepático	5 (35,7)
	Tumor de vesícula biliar	2 (14,3)
	Colecistectomía	3 (21,4)
	Cirrosis <i>Child A</i>	1 (7,1)
	Síndrome de Mirizzi	1 (7,1)
	Tumor de páncreas	1 (7,1)
	Tumor de colon avanzado	1 (7,1)
Tipo de estenosis	Benigna	9 (64,3)
	Maligna	5 (35,7)
Presentación clínica	Colangitis	10 (71,4)
	Colestasis progresiva	4 (28,6)
Cirugía previa reciente (< 30 días)	Sí	5 (35,7)
Estenosis temprana	Sí	3 (21,4)
Bilirrubina preprocedimiento	Mediana: 6,5 mg/dl (RIC: 1,2 - 9)	
Variables intraprocedimiento		n (%)
Grado de estenosis	$> \text{al } 50\%$ de la luz	9 (64,3)
Extensión de la estenosis	Mayor o igual a 3 cm	6 (42,9)
Altura de la estenosis	≤ 2 cm del <i>carrefour</i>	6 (42,9)
Angulación de la vía biliar $< 90^\circ$	Sí (fluoroscópica)	4 (28,6)
Dificultad para franquear estenosis	Sí	8 (57,1)
Más de 1 estenosis	Sí	1 (7,1)
Papilotomía	Sí	4 (28,6)
Precorte	Sí	0 (0)
Calibre del drenaje	8,5 Fr	8 (57,1)
	10 Fr	6 (42,9)
Éxito técnico del procedimiento	Sí	14 (100)
Variables Postprocedimiento		n (%)
Descenso de BT ≥ 1 mg/dl a 48 h	Sí	14 (100)
Mejoría clínica	Sí	14 (100)
Éxito clínico	Sí	14 (100)
Complicaciones (30 días)	Sí	0 (0)
Tiempo de permanencia del <i>stent</i>	Mediana (RIC)	90 (60-90)
Migración espontánea	Sí	0 (0)
Retiro endoscópico exitoso	Sí	14 (100)

BT: bilirrubina total

Desde el punto de vista técnico, seis estenosis (42,9%) se localizaron a ≤ 2 cm del *carrefour* hepático y nueve (64,3%) comprometían más del 50% de la luz. Las características anatómicas y técnicas asociadas a la indicación del stent modificado se presentan en la Tabla 2 y el detalle individual de cada caso en la Tabla 3.

El éxito técnico fue del 100% al lograrse el drenaje adecuado en todos los pacientes. Se observó descenso de bilirrubina ≥ 1 mg/dl dentro de las primeras 48 horas en la totalidad de los casos, asociado a la mejoría clínica, lo que definió un éxito clínico del 100%.

Tabla 2. Características anatómicas y técnicas que motivaron la indicación del stent biliar endoscópico modificado

Característica	n (%)
Estenosis $> 50\%$ de la luz	9 (64,3)
Extensión ≥ 3 cm	6 (42,9)
Localización ≤ 2 cm del <i>carrefour</i> hepático	6 (42,9)
Angulación de la vía biliar $< 90^\circ$	4 (28,6)
Dificultad para franquear la estenosis	8 (57,1)
Coexistencia de ≥ 2 características anatómicas y/o técnicas	11 (78,6)

Tabla 3. Detalle de los diagnósticos y las características en la colangiografía endoscópica de cada caso

Caso	Diagnóstico	BT previa (mg/dl)	Grado de estenosis	Extensión de estenosis	Altura de estenosis (<i>carrefour</i>)	Angulación de la vía biliar	Dificultad al franquear estenosis	Tiempo permanencia stent (días)
1	Estenosis pos trasplante	26	$> 50\%$	< 3 cm	≤ 2 cm	No	Sí	90
2	Estenosis pos trasplante	8	$> 50\%$	< 3 cm	> 2 cm	No	No	90
3	Estenosis pos trasplante	1,2	$> 50\%$	< 3 cm	> 2 cm	Sí	Sí	90
4	Estenosis pos colecistectomía	6	$> 50\%$	< 3 cm	> 2 cm	Sí	No	90
5	Estenosis pos colecistectomía	5	$> 50\%$	≥ 3 cm	≤ 2 cm	No	No	90
6	Estenosis pos trasplante	1	$< 50\%$	< 3 cm	> 2 cm	No	Sí	90
7	Estenosis maligna	7	$< 50\%$	≥ 3 cm	≤ 2 cm	No	No	7
8	Estenosis maligna	9	$< 50\%$	≥ 3 cm	≤ 2 cm	No	No	60
9	Estenosis pos colecistectomía	1	$< 50\%$	< 3 cm	≤ 2 cm	Sí	Sí	90
10	Estenosis pos trasplante	1	$> 50\%$	< 3 cm	> 2 cm	No	Sí	90
11	Estenosis maligna	7	$< 50\%$	< 3 cm	> 2 cm	No	Sí	7
12	Estenosis maligna	18	$> 50\%$	≥ 3 cm	≤ 2 cm	No	No	60
13	Estenosis maligna	12	$> 50\%$	≥ 3 cm	> 2 cm	No	Sí	30
14	Síndrome de Mirizzi	6	$> 50\%$	≥ 3 cm	> 2 cm	Sí	Sí	90

No se registraron complicaciones relacionadas con el procedimiento. No se observaron migraciones espontáneas ni necesidad de drenajes adicionales. Todos los dispositivos fueron retirados endoscópicamente sin dificultad técnica. El tiempo de permanencia del stent fue de 90 días en todos los pacientes con estenosis benignas y presentó una mediana de 30 días (rango: 7 - 60) en aquellos con estenosis malignas.

Discusión

En esta serie consecutiva de pacientes con estenosis biliares complejas, la utilización de un stent endoscópico modificado permitió lograr un drenaje efectivo en todos los casos como estrategia contemporizadora hasta el tratamiento definitivo. El drenaje endoscópico mediante stents constituye una herramienta aceptada en el manejo de las estenosis biliares, tanto benignas como malignas, y la elección del dispositivo depende de la etiología, la

localización de la estenosis, la anatomía biliar y el objetivo terapéutico.¹⁻⁹ En nuestra experiencia, la indicación surgió en el contexto intraoperatorio ante la imposibilidad técnica o la falta de disponibilidad inmediata de prótesis adecuadas.

Seis de las estenosis se localizaron a menos de 2 cm del *carrefour* hepático, situación particularmente desafiante desde el punto de vista endoscópico, especialmente cuando se asocia a trayectos anfractuados o angulaciones marcadas. Las estenosis hiliares o proximales presentan mayor complejidad técnica debido a la necesidad de asegurar un drenaje adecuado de los sectores comprometidos y a las dificultades asociadas a la navegación y posicionamiento de las prótesis.⁷⁻⁹ En estos casos no se intentó la colocación de una prótesis plástica convencional debido al riesgo de comprometer el drenaje de ramas biliares no afectadas, mientras que en los ocho restantes el intento de colocación no fue exitoso debido a características anató-

micas y técnicas como el grado o la extensión de la estenosis, la angulación, el trayecto anfractuoso o la dificultad para franquearla. Estos datos refuerzan que la indicación del dispositivo modificado respondió a una necesidad técnica concreta más que a una preferencia operatoria.

Las características de flexibilidad e hidrofilidad del drenaje modificado permitieron su avance a través de estenosis que comprometían más del 50% de la luz o presentaban angulación marcada. No obstante, el diseño del estudio no permite determinar si estas propiedades ofrecen ventajas frente a las prótesis convencionales. En las estenosis biliares benignas, especialmente posquirúrgicas o posteriores al trasplante hepático, el tratamiento endoscópico requiere con frecuencia estrategias progresivas y adaptadas a la anatomía, con el objetivo de lograr un drenaje efectivo y mantener la permeabilidad hasta la resolución definitiva.^{3, 4} Si bien nuestra observación no permite establecer superioridad comparativa, sugiere que el perfil del dispositivo puede ser ventajoso en anatomías complejas seleccionadas.

Las prótesis plásticas convencionales, incluyendo los *stents* de tipo doble *pigtail*, y los *stents* metálicos autoexpandibles constituyen las principales opciones para el tratamiento endoscópico de las estenosis biliares benignas y malignas. La selección del dispositivo depende de la etiología, la localización de la estenosis, la anatomía biliar y el objetivo terapéutico. En las estenosis benignas, las prótesis plásticas múltiples y los *stents* metálicos totalmente recubiertos han demostrado resultados comparables, mientras que en las estenosis malignas los *stents* metálicos representan el tratamiento de elección por su mayor permeabilidad y menor necesidad de reintervenciones.^{3, 4, 6, 9} Cuando la anatomía biliar es particularmente compleja, especialmente en estenosis proximales o cercanas al *carrefour* hepático, el drenaje biliar percutáneo constituye una alternativa cuando el abordaje endoscópico no es posible o resulta insuficiente. Sin embargo, este procedimiento implica un drenaje externo, puede requerir procedimientos adicionales y no siempre se encuentra disponible de forma inmediata. Por este motivo, las guías actuales recomiendan individualizar la estrategia de drenaje de acuerdo con la anatomía, la disponibilidad de recursos y la experiencia del centro.¹⁰

En este contexto, el *stent* biliar endoscópico modificado no pretende reemplazar las alternativas terapéuticas estándar, sino actuar como una estrategia de rescate y puente hasta el tratamiento definitivo cuando no se dispone de dispositivos específicos o la colocación de una prótesis convencional no resulta técnicamente posible. Su potencial utilidad radica en permitir el drenaje biliar du-

rante el mismo procedimiento y evitar diferirlo o recurrir inmediatamente a un abordaje percutáneo en pacientes seleccionados.

El éxito técnico como así también el clínico fueron del 100%, con descenso bioquímico y mejoría sintomática en todos los pacientes. No se registraron complicaciones dentro de los 30 días ni migraciones, y todos los *stents* fueron retirados endoscópicamente sin dificultad. La CPRE terapéutica, si bien es un procedimiento ampliamente utilizado, se asocia a complicaciones relacionadas con el procedimiento, incluyendo pancreatitis, sangrado, perforación, colangitis y complicaciones relacionadas con la colocación o migración de prótesis.² En este contexto, la ausencia de complicaciones en nuestra serie resulta alentadora, aunque debe interpretarse con cautela debido al tamaño muestral reducido.

La menor permanencia del *stent* modificado en los pacientes con estenosis malignas respondió a su utilización como puente de corta duración hasta la colocación de una prótesis metálica autoexpandible no recubierta para el drenaje definitivo. En cambio, en las estenosis benignas, el dispositivo se mantuvo durante un período más prolongado hasta la continuidad del tratamiento endoscópico correspondiente. Por lo tanto, esta diferencia refleja objetivos terapéuticos distintos según la etiología y no permite inferir diferencias en el funcionamiento o la permeabilidad del dispositivo entre ambos subgrupos.

Debe señalarse que el dispositivo fue utilizado fuera de su indicación aprobada (*off-label*) como endoprótesis biliar transitoria. Esta decisión se adoptó de manera individualizada en pacientes seleccionados, cuando no se disponía de dispositivos específicos o la colocación de una prótesis convencional resultaba técnicamente inviable. En este contexto, el objetivo fue lograr un drenaje biliar efectivo hasta el tratamiento definitivo y no sustituir las alternativas terapéuticas validadas.

Entre las limitaciones de este estudio deben considerarse su diseño retrospectivo y el reducido tamaño muestral, propios de una serie inicial de una técnica utilizada en situaciones poco frecuentes. El seguimiento se limitó al período de permanencia del *stent* y a la evaluación de complicaciones dentro de los 30 días, por lo que no fue posible analizar la permeabilidad del drenaje ni la evolución clínica a largo plazo. Además, la cohorte incluyó pacientes con estenosis biliares benignas y malignas analizadas en conjunto, entidades con mecanismos fisiopatológicos, objetivos terapéuticos y tiempos de permanencia del *stent* diferentes, lo que limita la interpretación conjunta y la extrapolación de los resultados a cada subgrupo. Todos los procedimientos fueron realizados por un único

endoscopista, circunstancia que puede limitar la reproducibilidad externa de la técnica. Asimismo, el éxito técnico y el clínico fueron evaluados por el mismo endoscopista que indicó y realizó el procedimiento, lo que constituye un potencial sesgo en la evaluación. Finalmente, la ausencia de un grupo control impide establecer comparaciones con las alternativas terapéuticas convencionales. Los hallazgos requieren validación mediante estudios prospectivos, con mayor número de pacientes, evaluación independiente de los desenlaces y análisis específicos según la etiología de la estenosis.

Conclusiones

El uso del *stent* biliar endoscópico modificado fue técnicamente factible como estrategia transitoria de drenaje en pacientes seleccionados con estenosis biliares complejas asociadas a anatomía alterada y mostró resultados clínicos preliminares favorables, particularmente en contextos con disponibilidad limitada de dispositivos específicos. Se requieren estudios prospectivos y comparativos para confirmar estos hallazgos y definir con mayor precisión su lugar dentro del algoritmo terapéutico.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentados en el manuscrito son originales y fueron obtenidos y elaborados en las instituciones participantes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2026 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: du Plessis M C, Ibarra G A, Alonso Quintas J F y col. Stent biliar endoscópico modificado como estrategia contemporizadora en estenosis biliares complejas. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2026;56(3):316-323. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.640>

Referencias

1. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, *et al*. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: ESGE Clinical Guideline – updated October 2017. *Endoscopy*. 2018;50(9):910-930. DOI:10.1055/a-0659-9864
2. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, *et al*. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):32-47. DOI:10.1016/j.gie.2016.06.051
3. Wong MY, Saxena P, Kaffes AJ. Benign biliary strictures: a systematic review of endoscopic treatment options. *Dig Dis Sci*. 2018;63:2495-2506. DOI:10.1007/s10620-018-5212-3
4. Tringali A, Barbaro F, Pizzicannella M, *et al*. Endoscopic management with multiple plastic stents of anastomotic biliary stricture following liver transplantation: long-term results. *Endoscopy*. 2016;48(6):546-551. DOI:10.1055/s-0042-100277
5. Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Do the benefits of metal stents justify the costs? A systematic review and meta-analysis of trials comparing endoscopic stents for malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(12):1119-1124. DOI:10.1097/MEG.0b013e3282f16206. PMID: 17998839.
6. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):260-273. DOI:10.1038/ajg.2016.512. PMID: 27845340.
7. Singh RR, Singh V. Endoscopic management of hilar biliary strictures. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(8):806-813. DOI:10.4253/wjge.v7.i8.806. PMID: 26191345.
8. Baron TH. Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1681-1687. DOI:10.1056/NEJM200105313442206
9. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, *et al*. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(6):1075-1105.e15. DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.001. PMID: 30979521.
10. Elmunzer BJ, Maranki JL, Gómez V, *et al*. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Biliary Strictures. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(3):405-426. DOI:10.14309/ajg.000000000002190

Adherencia a la vigilancia del carcinoma hepatocelular y su asociación con el estadio tumoral al diagnóstico: experiencia de un hospital universitario

Gabriel Adrián Mariño Camacho  · Jonathan David Salmon Pico  · Lorena Bortot 
Andrea Curia  · Cielo Gutiérrez  · Gabriela Quintero  · José María Sanguinetti  · Esteban González Ballerga 

Hospital de Clínicas José de San Martín.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):324-331

Recibido: 02/07/2025 / Aceptado: 21/09/2026 / Publicado online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.661>

Resumen

Introducción. El carcinoma hepatocelular es la neoplasia hepática primaria más frecuente. La vigilancia mediante ecografía abdominal y determinación de alfafetoproteína permite su detección en estadios tempranos. El objetivo de este estudio fue evaluar la adherencia a la vigilancia del carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis y analizar su asociación con el estadio tumoral, la función hepática y los niveles de alfafetoproteína al momento del diagnóstico. **Métodos.** Estudio retrospectivo que incluyó a pacientes con cirrosis y diagnóstico de carcinoma hepatocelular entre 2000 y 2024. Se consideró adherente al paciente que hubiera realizado al menos un control de vigilancia mediante ecografía abdominal y alfafetoproteína dentro de

los seis meses previos al diagnóstico. Se analizaron variables demográficas, etiología, función hepática, estadio según Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) y niveles de alfafetoproteína. **Resultados.** Fueron incluidos 121 pacientes; la edad media fue de $64,3 \pm 10,6$ años y el 73,6% correspondió al sexo masculino. El 33% (40/121) cumplió criterios de adherencia. Los pacientes adherentes presentaron una mayor proporción de Child-Pugh A (60% vs. 24,7%; $p < 0,001$), fueron diagnosticados con mayor frecuencia en estadio BCLC A (37,5% vs. 17,3%; $p = 0,023$) y mostraron, de manera descriptiva, una menor mediana de AFP (7 vs 21 ng/mL). Sin embargo, en el análisis multivariado ajustado por edad, sexo, función hepática, etiología y año de diagnóstico, la asociación entre adherencia y diagnóstico en estadio BCLC A no alcanzó significación estadística. **Conclusiones.** La adherencia a la vigilancia del carcinoma hepatocelular fue baja. En el análisis no ajustado, los pacientes adherentes fueron diagnosticados con mayor frecuencia en estadio BCLC A y mostraron, de manera descriptiva, una menor mediana de alfafetoproteína. La asociación entre adherencia y diagnóstico en estadio BCLC A no mantuvo significación estadística tras el ajuste por variables clínicas relevantes.

Palabras claves. Carcinoma hepatocelular, cirrosis hepática, vigilancia epidemiológica, diagnóstico precoz, alfafetoproteína, ultrasonografía, adherencia al tratamiento.

Correspondencia: Gabriel Adrián Mariño Camacho
Correo electrónico: gabrielmarcamacho@gmail.com

Adherence to Hepatocellular Carcinoma Surveillance and Its Association with Tumor Stage at Diagnosis: Experience at a University Hospital

Summary

Introduction. Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver cancer. Surveillance using abdominal ultrasound and alpha-fetoprotein testing allows for its detection in early stages. The objective of this study was to evaluate adherence to hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis and to analyze its association with tumor stage, liver function, and alpha-fetoprotein levels at the time of diagnosis. **Methods.** This retrospective study included patients with cirrhosis and a diagnosis of hepatocellular carcinoma between 2000 and 2024. A patient was considered adherent if they had undergone at least one surveillance examination via abdominal ultrasound and alpha-fetoprotein testing within the six months prior to diagnosis. Demographic variables, etiology, liver function, tumor stage according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification, and alpha-fetoprotein levels were analyzed. **Results.** A total of 121 patients were included; the mean age was 64.3 ± 10.6 years, and 73.6% were male. Thirty-three percent (40/121) met the adherence criteria. Adherent patients had a higher proportion of Child-Pugh A (60% vs. 24.7%; $p < 0.001$), were more frequently diagnosed with BCLC stage A (37.5% vs. 17.3%; $p = 0.023$), and showed a lower median AFP level in the descriptive analysis (7 vs. 21 ng/mL). However, in the multivariable analysis adjusted for age, sex, liver function, etiology, and year of diagnosis, the association between adherence and BCLC stage A diagnosis did not reach statistical significance. **Conclusions.** Adherence to hepatocellular carcinoma surveillance was low. In the unadjusted analysis, adherent patients were more frequently diagnosed at BCLC stage A and, descriptively, had a lower median alpha-fetoprotein level. The association between adherence and diagnosis at BCLC stage A did not remain statistically significant after adjustment for relevant clinical variables.

Keywords. Hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, epidemiological surveillance, early diagnosis, alpha-fetoprotein, ultrasonography, treatment adherence.

Abreviaturas

AFP: Alfafetoproteína.

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.

CHC: Carcinoma hepatocelular.

DE: Desvío estándar.

EASL: European Association for the Study of the Liver.

HBV: Virus de la hepatitis B.

HCV: Virus de la hepatitis C.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

MASLD: Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

OR: Odds ratio.

RIC: Rango intercuartilo.

RR: Riesgo relativo.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa la neoplasia hepática primaria más frecuente y constituye una de las principales causas de mortalidad en pacientes con cirrosis. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la supervivencia global continúa siendo limitada cuando el diagnóstico se realiza en estadios avanzados.¹⁻³

La vigilancia periódica mediante ecografía abdominal semestral asociada a la determinación sérica de alfa-fetoproteína (AFP) constituye una de las estrategias más utilizadas para la detección temprana del carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis y otros grupos de alto riesgo.^{2,3} La detección temprana permite identificar tumores en estadios iniciales de la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), lo que incrementa el acceso a tratamientos potencialmente curativos, como la resección hepática, la ablación o el trasplante hepático.^{2,3}

Sin embargo, la adherencia a los programas de vigilancia continúa siendo subóptima a nivel mundial. Una revisión sistemática y metanálisis realizada por Zhao y col. evidenció una adherencia subóptima a la vigilancia del CHC, con una tasa global de adherencia del 52% y marcada heterogeneidad entre los estudios.⁴ La falta de adherencia se ha asociado con un diagnóstico en estadios más avanzados, menor acceso a tratamientos curativos y peor supervivencia.⁵

Diversos estudios han identificado múltiples barreras que limitan la adherencia. Entre ellas, se destacan factores relacionados con el paciente, como el desconocimiento de la enfermedad, dificultades de acceso al sistema sanitario, limitaciones económicas y baja alfabetización en salud.^{6,7} Asimismo, se han descrito factores vinculados al equipo de salud, incluidos el desconocimiento de las recomendaciones vigentes, las limitaciones de tiempo durante la consulta y las deficiencias en la coordinación asistencial.

A nivel institucional, la ausencia de sistemas de recordatorio y las disparidades socioeconómicas continúan representando obstáculos significativos para una vigilancia adecuada.^{6,7}

Parikh y col. evaluaron una cohorte multicéntrica de 629 pacientes con cirrosis y diagnóstico de CHC provenientes de cinco centros médicos de los Estados Unidos. Solo el 14,0% recibió vigilancia semestral y el 22,3% vigilancia anual durante los 36 meses previos al diagnóstico. En un análisis *post hoc*, la detección del CHC mediante vigilancia se asoció con una mayor probabilidad de diagnóstico en estadio temprano (OR 2,56; IC95% 1,67-3,93).⁶

En Latinoamérica, existen escasos datos acerca de la adherencia a los programas de vigilancia y su impacto sobre el estadio tumoral al momento del diagnóstico. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la tasa de adherencia al programa de vigilancia del CHC en un hospital universitario y analizar su asociación con el estadio BCLC y la función hepática al momento del diagnóstico. Los hallazgos podrían contribuir al diseño de estrategias destinadas a mejorar la detección precoz del CHC en la práctica clínica habitual.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se incluyó a pacientes mayores de 18 años con hepatopatía crónica en estadio cirrótico y diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC), atendidos en el centro durante el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2024.

La identificación de los pacientes se realizó mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas en formato papel disponibles en el Servicio de Gastroenterología. A partir de estos registros, se confeccionó una base de datos electrónica en la que fueron incluidos todos los pacientes identificados que cumplían los criterios de inclusión durante el período de estudio. Se excluyó a los pacientes con CHC desarrollado en hígado no cirrótico.

El diagnóstico de CHC se estableció mediante criterios radiológicos no invasivos basados en las recomendaciones de la European Association for the Study of the Liver (EASL) vigentes al momento del diagnóstico o mediante confirmación histológica cuando correspondía.³

Se consideró adherente al paciente que hubiera realizado al menos un control de vigilancia mediante ecografía abdominal y determinación sérica de alfafetoproteína (AFP) dentro de los seis meses previos al diagnóstico de CHC. Este criterio correspondió a la definición operacio-

nal utilizada para la clasificación retrospectiva de la cohorte. No se estableció un número mínimo de controles previos ni se evaluó la adherencia longitudinal durante todo el período de seguimiento. Los pacientes sin controles de vigilancia documentados durante los seis meses previos al diagnóstico de CHC, o cuyo diagnóstico se hubiera realizado a partir de síntomas o hallazgos incidentales, fueron clasificados como no adherentes.

Se identificó a los pacientes con diagnóstico concomitante de cirrosis y CHC mediante la revisión de las fechas de ambos diagnósticos. Dado que estos pacientes no habían tenido oportunidad de ingresar previamente a un programa de vigilancia, se realizó un análisis de sensibilidad, excluyéndolos de las comparaciones según adherencia.

Se analizaron variables demográficas, etiología de la hepatopatía, estadio funcional hepático según la clasificación Child-Pugh, puntaje Model for End-Stage Liver Disease (MELD), estadio tumoral según la clasificación BCLC y niveles séricos de AFP al momento del diagnóstico.

El estadio tumoral al momento del diagnóstico se clasificó según el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Para el análisis principal, se consideró como diagnóstico en estadio temprano la presencia de BCLC A. En la cohorte analizada, los estadios registrados correspondieron a las categorías BCLC A, B, C y D; no se registraron pacientes clasificados como BCLC 0.

Como análisis exploratorio de las características tumorales independientemente de la función hepática, se evaluó la carga tumoral registrada al momento del diagnóstico. De acuerdo con la información disponible en las historias clínicas, los pacientes fueron agrupados en dos categorías mutuamente excluyentes: presencia de una lesión única ≤ 5 cm o una carga tumoral mayor, definida operacionalmente por lesión única > 5 cm, patrón multinodular o compromiso difuso. Este análisis se realizó con el objetivo de evaluar una característica exclusivamente tumoral, independiente de la clasificación funcional hepática y del estadio BCLC.

La selección del tamaño tumoral, la multinodularidad y el patrón difuso como componentes de esta categorización se fundamentó en que estos parámetros constituyen elementos reconocidos de la carga tumoral del CHC en los sistemas de estadificación y criterios de selección terapéutica.^{2,3}

El análisis estadístico se realizó utilizando software R. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y fueron comparadas mediante prueba de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Las variables continuas con distribución normal se expresaron como media y desvío estándar, y fueron

comparadas mediante prueba *t* de Student. Las variables con distribución no normal se expresaron como mediana y rango intercuartilo, y fueron comparadas mediante prueba de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística, considerándose como variable dependiente el diagnóstico en estadio BCLC A. Se incluyeron como covariables la adherencia a la vigilancia, la edad, el sexo, la clasificación Child-Pugh, la etiología de la hepatopatía y el año de diagnóstico. Los resultados se expresaron como *odds ratio* (OR), ajustados con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Dado el reducido número de eventos en relación con la cantidad de covariables incluidas, el modelo multivariado se consideró de carácter exploratorio.

Teniendo en cuenta el extenso período de inclusión del estudio (2000-2024) y los potenciales cambios temporales en las estrategias de vigilancia y diagnóstico del CHC, se incorporó el año de diagnóstico como covariable en el modelo de regresión logística multivariado.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la institución y se realizó de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Debido al carácter retrospectivo del estudio, se preservó la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas.

Resultados

Fueron incluidos 121 pacientes con cirrosis y diagnóstico de CHC. La adherencia a la vigilancia se observó en 40 pacientes (33%). Se identificó a 4 pacientes (3,3%) con diagnóstico concomitante de cirrosis y CHC (Tabla 1).

No se observaron diferencias significativas entre adherentes y no adherentes en edad, sexo, MELD ni en la mayoría de las etiologías de hepatopatía crónica. Sin embargo, los pacientes adherentes presentaron una mayor frecuencia de infección por virus de la hepatitis B (HBV) (20% vs 2,5%; $p = 0,003$) y mejor función hepática, evidenciada por una mayor proporción de Child-Pugh A (60% vs 24,7%; $p < 0,001$).

El diagnóstico en estadio BCLC A fue más frecuente en pacientes adherentes que en no adherentes (37,5% vs 17,3%; $p = 0,023$). En el análisis no ajustado, la adherencia se asoció con una mayor frecuencia de diagnóstico en estadio BCLC A. No obstante, en el análisis multivariado mediante regresión logística, ajustado por edad, sexo, etiología de la hepatopatía, función hepática y año de

diagnóstico, la asociación entre adherencia y diagnóstico en estadio BCLC A no alcanzó significación estadística (OR ajustado 2,56; IC95% 0,77-8,48; $p = 0,123$).

Tabla 1. Características basales de la cohorte

Variable	Cohorte total (n = 121)
Edad, años, media $\pm$ DE	64,3 $\pm$ 10,6
Sexo masculino, n (%)	89 (73,6%)
HBV, n (%)	10 (8,3%)
HCV, n (%)	42 (34,7%)
MASLD, n (%)	38 (31,4%)
Alcohol, n (%)	30 (24,8%)
Child-Pugh A, n (%)	44 (36,4%)
Child-Pugh B, n (%)	52 (43,0%)
Child-Pugh C, n (%)	25 (20,7%)
MELD, mediana (RIC)	10 (7–15)
BCLC A, n (%)	29 (24,0%)
BCLC B, n (%)	26 (21,5%)
BCLC C, n (%)	41 (33,9%)
BCLC D, n (%)	25 (20,7%)

Nota: Las etiologías de la hepatopatía crónica no son mutuamente excluyentes, ya que algunos pacientes presentaron más de una etiología.

El modelo ajustado estimó un OR de 0,03 para Child-Pugh C frente a Child-Pugh A (IC95% 0,003–0,328; $p = 0,004$). Esta estimación no debe interpretarse como una asociación independiente con el estadio tumoral, dado que la función hepática integra la propia clasificación BCLC.

En el análisis de sensibilidad realizado tras excluir a los cuatro pacientes con diagnóstico concomitante de cirrosis y CHC ($n = 117$), la asociación entre adherencia a la vigilancia y diagnóstico en estadio BCLC A permaneció sin significación estadística (OR ajustado 2,40; IC95% 0,72-8,03; $p = 0,154$), con resultados consistentes con el análisis principal (Tabla 2).

En un análisis exploratorio de las características tumorales independientemente de la función hepática, 18 de los 40 pacientes adherentes (45,0%) presentaron una lesión única ≤ 5 cm, en comparación con 37 de los 81 pacientes no adherentes (45,7%). Una carga tumoral mayor, definida operacionalmente por lesión única > 5 cm, patrón multinodular o compromiso difuso, se observó en 22 pacientes adherentes (55,0%) y 44 no adherentes (54,3%), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 1,000$) (Tabla 3 y Tabla 4).

Tabla 2. Características clínicas y tumorales según adherencia al programa de vigilancia

Variable	No adherentes (n = 81)	Adherentes (n = 40)	p
Edad, años, media $\pm$ DE	64,0 $\pm$ 10,4	65,1 $\pm$ 11,2	0,595
Sexo masculino, n (%)	60 (74,1%)	29 (72,5%)	1,000
HBV, n (%)	2 (2,5%)	8 (20,0%)	0,003
HCV, n (%)	27 (33,3%)	15 (37,5%)	0,803
MASLD, n (%)	26 (32,1%)	12 (30,0%)	0,979
Alcohol, n (%)	22 (27,2%)	8 (20,0%)	0,526
Child-Pugh A, n (%)	20 (24,7%)	24 (60,0%)	< 0,001
Child-Pugh B, n (%)	42 (51,9%)	10 (25,0%)	
Child-Pugh C, n (%)	19 (23,5%)	6 (15,0%)	
MELD, mediana (RIC)	11 (7–15)	8 (7–15,25)	0,134
BCLC A, n (%)	14 (17,3%)	15 (37,5%)	0,023
BCLC B, n (%)	15 (18,5%)	11 (27,5%)	
BCLC C, n (%)	33 (40,7%)	8 (20,0%)	
BCLC D, n (%)	19 (23,5%)	6 (15,0%)	

Nota: Las variables continuas con distribución asimétrica se expresan como mediana (RIC) y se compararon mediante la prueba de Mann-Whitney. RIC: rango intercuartilo; MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

Tabla 3. Características tumorales al diagnóstico según adherencia a la vigilancia

Característica tumoral	No adherentes (n = 81)	Adherentes (n = 40)	p
Lesión única $\leq$ 5 cm	37 (45,7%)	18 (45,0%)	1,000
Lesión única > 5 cm, patrón multinodular o difuso	44 (54,3%)	22 (55,0%)	

Nota: Clasificación operacional en dos categorías mutuamente excluyentes, basada en la información tumoral disponible en las historias clínicas. Este análisis se realizó independientemente de la función hepática y de la clasificación BCLC.

Tabla 4. Análisis multivariado mediante regresión logística para diagnóstico en estadio BCLC A

Variable	OR ajustado	IC95%	p
Adherencia	2,56	0,77-8,48	0,123
Edad	0,95	0,90-0,998	0,043
Sexo masculino	0,87	0,25-3,08	0,832
Child-Pugh B vs A	0,48	0,16-1,51	0,211
Child-Pugh C vs A	0,03	0,003-0,328	0,004
HBV	1,56	0,27-9,22	0,621
HCV	2,84	0,87-9,31	0,085
MASLD	0,69	0,17-2,85	0,611
Alcohol	3,38	0,95-12,03	0,060
Año de diagnóstico	1,01	0,91-1,12	0,881

El puntaje MELD presentó una mediana global de 10 (RIC 7-15). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes adherentes y no adherentes, con medianas de 8 (RIC 7-15,25) y 11 (RIC 7-15), respectivamente ($p = 0,134$).

En relación con las etiologías de la hepatopatía crónica, las más frecuentes fueron la infección por virus de la hepatitis C (HCV) en 42 pacientes (34,7%), la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) en 38 pacientes (31,4%) y el consumo de alcohol en 30 pacientes (24,8%). La infección por virus de la hepatitis B (HBV) estuvo presente en 10 pacientes (8,3%).

Fueron identificados 12 pacientes (9,9%) con más de una etiología de hepatopatía crónica. La asociación más frecuente fue HCV y consumo de alcohol ($n = 8$), seguida de HCV y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ($n = 2$), HBV y alcohol ($n = 1$) y VIH y alcohol ($n = 1$).

Debido a la distribución marcadamente asimétrica de la AFP y a la presencia de valores extremos, el análisis se realizó mediante mediana y rango intercuartilo (RIC), junto con puntos de corte clínicamente relevantes. La mediana de AFP fue de 21 ng/mL (RIC 0-299) en los pacientes no adherentes y de 7 ng/mL (RIC 3,5-334,5) en los adherentes. Asimismo, las proporciones de pacientes con AFP elevada fueron mayores en el grupo no adherente: AFP > 20 ng/mL (44,4% vs. 25,0%), AFP > 200 ng/mL (27,2% vs. 15,0%) y AFP $\geq$ 1000 ng/mL (14,8% vs. 7,5%). Estas comparaciones se presentan con fines descriptivos y exploratorios, por lo que no se realizaron pruebas de hipótesis específicas entre los grupos (Tabla 5).

Tabla 5. Niveles de alfafetoproteína al diagnóstico según adherencia a la vigilancia

AFP al diagnóstico	No adherentes (n = 81)	Adherentes (n = 40)
Mediana AFP, ng/mL (RIC)	21 (0-299)	7 (3,5-334,5)
AFP > 20 ng/mL	36 (44,4%)	10 (25,0%)
AFP > 200 ng/mL	22 (27,2%)	6 (15,0%)
AFP $\geq$ 1000 ng/mL	12 (14,8%)	3 (7,5%)

Nota: Las comparaciones según puntos de corte de AFP se presentan con fines descriptivos y exploratorios; no se realizaron inferencias estadísticas específicas para cada categoría.

En conjunto, los pacientes adherentes presentaron mejor función hepática y una mayor frecuencia de diagnóstico en estadio BCLC A en el análisis no ajustado; además, se observó descriptivamente una menor mediana

de AFP. La asociación entre adherencia y diagnóstico en estadio BCLC A no mantuvo significación estadística en el análisis ajustado.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que los pacientes adherentes al programa de vigilancia del carcinoma hepatocelular (CHC) presentaron una mayor frecuencia de diagnóstico en estadio BCLC A en comparación con los no adherentes (37,5% vs. 17,3%; $p = 0,023$). Sin embargo, esta asociación observada en el análisis no ajustado no se mantuvo estadísticamente significativa luego del ajuste por potenciales factores de confusión (OR ajustado 2,56; IC95% 0,77-8,48; $p = 0,123$). Por lo tanto, si bien los hallazgos sugieren una asociación entre la vigilancia y la detección del CHC en estadios más tempranos, nuestros resultados no permiten establecer que la adherencia constituya un factor independiente asociado con el diagnóstico en estadio BCLC A.

La estimación correspondiente a Child-Pugh C frente a Child-Pugh A (OR ajustado 0,03; IC95% 0,003-0,328; $p = 0,004$) no debe interpretarse como una asociación independiente entre la función hepática y el estadio tumoral. La función hepática es un componente constitutivo de la clasificación BCLC; por tanto, esta relación refleja, al menos en parte, una superposición entre el predictor y la definición del desenlace.

La tasa de adherencia observada en nuestra cohorte (33%) fue inferior al 52% estimado por Zhao y col. en su revisión sistemática y metaanálisis, aunque ese resultado mostró marcada heterogeneidad entre los estudios.⁴ En la Argentina, Dirchwolf y col. encontraron que solo el 43% de los pacientes se encontraba bajo vigilancia al momento del diagnóstico de CHC.⁸ En la cohorte multicéntrica de Parikh y col., el 14,0% recibió vigilancia semestral, el 22,3% vigilancia anual y el 63,7% no recibió vigilancia durante los 36 meses previos al diagnóstico; en un análisis post hoc, la detección mediante vigilancia se asoció con una mayor probabilidad de estadio temprano (OR 2,56; IC95% 1,67-3,93).⁶ Asimismo, el metaanálisis de Singal y col. mostró asociaciones entre la vigilancia y la detección temprana (RR 1,86; IC95% 1,73-1,98) y la recepción de tratamiento curativo (RR 1,83; IC95% 1,69-1,97).⁵ Aunque nuestra asociación ajustada no fue estadísticamente significativa, la mayor frecuencia de BCLC A observada entre los pacientes adherentes en el análisis no ajustado siguió la misma dirección. La comparación entre estudios requiere cautela: Zhao y col. agruparon definiciones heterogéneas, Parikh y col. evaluaron la regularidad de la

vigilancia durante 36 meses y nuestro estudio definió adherencia como al menos una ecografía abdominal y una determinación de AFP dentro de los seis meses previos al diagnóstico.

La interpretación de estos resultados debe considerar las diferencias basales entre los grupos. Los pacientes adherentes presentaron mejor función hepática y una mayor proporción de infección por virus de la hepatitis B, características que podrían reflejar una mayor vinculación con el sistema de salud, un seguimiento más estrecho y un mejor acceso a recursos sanitarios. Estas variables podrían haber actuado como factores de confusión y contribuir parcialmente a las diferencias observadas.

La mayor frecuencia de infección por virus de la hepatitis B en el grupo adherente constituye un hallazgo de interés y podría relacionarse con programas de seguimiento más estructurados para esta población, hipótesis que deberá ser explorada en futuros estudios.

Con respecto a la AFP, los pacientes no adherentes presentaron con mayor frecuencia niveles elevados, en concordancia con la mayor proporción de estadios avanzados observada en este grupo. Debido a la distribución marcadamente asimétrica de esta variable y la presencia de valores extremos, la interpretación clínica se basó principalmente en la mediana y en puntos de corte de relevancia clínica.

La presencia de múltiples etiologías de hepatopatía crónica en una proporción de pacientes refleja la complejidad clínica de esta población y resalta la necesidad de una evaluación integral de los factores de riesgo asociados al desarrollo de CHC.

Al evaluar de manera exploratoria las características tumorales independientemente de la función hepática, no se observaron diferencias significativas entre pacientes adherentes y no adherentes en la proporción de lesiones únicas ≤ 5 cm frente a una carga tumoral mayor, definida por lesión única > 5 cm, patrón multinodular o compromiso difuso. Este resultado sugiere que la diferencia observada entre ambos grupos en la proporción de pacientes diagnosticados en estadio BCLC A no se reprodujo al considerar esta característica exclusivamente tumoral. Esto debe interpretarse con cautela debido al carácter retrospectivo del estudio y a que la información disponible no permitió reconstruir de manera uniforme otros componentes de la carga tumoral, como el número y el tamaño individual de los nódulos o la presencia de invasión vascular.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran su diseño retrospectivo y unicéntrico, así como el extenso período de inclusión (2000-2024), durante el cual ocu-

rieron cambios relevantes en las estrategias de vigilancia, los criterios diagnósticos y las opciones terapéuticas disponibles para el CHC. Este prolongado período pudo generar heterogeneidad temporal en la práctica clínica, las modalidades diagnósticas y los enfoques terapéuticos empleados. Con el objetivo de considerar parcialmente este potencial efecto temporal, el año de diagnóstico fue incorporado como covariable en el modelo multivariado y no mostró una asociación independiente con el diagnóstico en estadio BCLC A. Sin embargo, dada la distribución desigual de los casos a lo largo del período y el limitado tamaño muestral, no se realizó una estratificación adicional por períodos, ya que esta habría generado subgrupos de reducido tamaño y limitado la robustez de las estimaciones.

Además, la identificación retrospectiva de los pacientes a partir de historias clínicas en formato papel y la utilización de registros clínicos podrían haber introducido sesgos de selección y de información, así como limitar la disponibilidad de algunas variables.

La caracterización retrospectiva de la carga tumoral estuvo limitada por la información disponible en los registros clínicos, lo que impidió reconstruir de manera uniforme variables como el número y el tamaño individual de los nódulos y la presencia de invasión vascular. Por este motivo, el análisis de las características tumorales debe considerarse exploratorio.

Asimismo, la definición de adherencia utilizada se basó en la presencia de al menos un control de vigilancia mediante ecografía abdominal y determinación sérica de AFP dentro de los seis meses previos al diagnóstico de CHC y no en el cumplimiento longitudinal del programa durante todo el período de seguimiento. Debe considerarse además que, durante el extenso período analizado, las recomendaciones internacionales respecto de la incorporación de AFP a la ecografía en la vigilancia del CHC no fueron uniformes y se modificaron a lo largo del tiempo. Por lo tanto, la exigencia de ecografía y AFP utilizada en este estudio debe interpretarse como una definición operacional de la cohorte y no como un criterio que haya representado de manera uniforme las recomendaciones de todas las guías durante 2000-2024. Esta circunstancia podría haber condicionado la clasificación de algunos pacientes y constituye una limitación del estudio. Por otra parte, la inclusión inicial de pacientes con diagnóstico concomitante de cirrosis y CHC dentro de la clasificación de adherencia podría introducir un sesgo de clasificación, dado que estos pacientes no habían tenido oportunidad de participar previamente en un programa de vigilan-

cia. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad realizado tras excluir dichos casos, la asociación entre adherencia y diagnóstico en estadio BCLC A permaneció sin significación estadística, con una estimación de magnitud similar a la del análisis principal.

Debido a la naturaleza observacional del estudio, no fue posible controlar completamente los sesgos inherentes a los programas de vigilancia, como el *lead-time bias* (adelanto diagnóstico) y el *length-time bias* (detección preferencial de tumores de crecimiento más lento), los cuales podrían haber influido en la asociación observada entre adherencia y estadio tumoral al diagnóstico. No fue posible identificar sistemáticamente las causas de falta de adherencia ni evaluar desenlaces a largo plazo, como supervivencia, recurrencia tumoral o acceso a tratamientos con intención curativa.

La ausencia de significación estadística en el análisis ajustado podría relacionarse con el tamaño muestral limitado, el reducido número de eventos en estadio BCLC A y la inclusión de múltiples covariables en el modelo multivariado, lo que podría haber condicionado cierto grado de sobreajuste y reducido la potencia estadística para detectar asociaciones independientes. En este contexto, el modelo multivariado debe considerarse exploratorio y sus estimaciones interpretarse con cautela.

En consecuencia, los resultados deben interpretarse como asociaciones observadas en una cohorte retrospectiva y no como evidencia de causalidad.

A pesar de estas limitaciones, este trabajo aporta información relevante sobre la adherencia a los programas de vigilancia del CHC en un centro universitario de referencia y refuerza la necesidad de implementar estrategias destinadas a mejorar la detección precoz en pacientes con cirrosis.

Conclusión

La adherencia al programa de vigilancia del carcinoma hepatocelular fue baja en esta cohorte retrospectiva. En el análisis no ajustado, los pacientes adherentes fueron diagnosticados con mayor frecuencia en estadio BCLC A; además, se observó descriptivamente una menor mediana de AFP. La asociación entre adherencia y diagnóstico en estadio BCLC A no mantuvo significación estadística tras el ajuste por variables clínicas relevantes. Debido al reducido número de eventos en relación con la cantidad de covariables, el modelo ajustado fue exploratorio y sus estimaciones deben interpretarse con cautela. Se requieren estudios prospectivos para evaluar con mayor precisión el impacto de la vigilancia sobre la detección temprana del CHC.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en las instituciones a las cuales pertenecen.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2026 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Mariño Camacho G A, Salmon Pico J D, Bortot L y col. Adherencia a la vigilancia del carcinoma hepatocelular y su asociación con el estadio tumoral al diagnóstico: experiencia de un hospital universitario. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2026;56(3):324-331. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.661>

Referencias

1. Wen N, Cai Y, Li F, *et al*. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends*. 2022;16(1):20-30. DOI: 10.5582/bst.2022.01061
2. Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, *et al*. AASLD Practice Guideline on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922-65. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000466
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2025;82(2):315-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.028
4. Zhao C, Jin M, Le RH, *et al*. Poor adherence to hepatocellular carcinoma surveillance: A systematic review and meta-analysis of a complex issue. *Liver Int*. 2018;38(3):503-14. DOI: 10.1111/liv.13555
5. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, *et al*. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;77(1):128-39. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.023
6. Parikh ND, Tayob N, Al-Jarrah T, *et al*. Barriers to surveillance for hepatocellular carcinoma in a multicenter cohort. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2223504. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23504
7. Singal AG, Tiro JA, Murphy CC, *et al*. Patient-reported barriers are associated with receipt of hepatocellular carcinoma surveillance in a multicenter cohort of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(5):987-95.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.049
8. Dirchwolf M, Marciano S, Ruf AE, *et al*. Failure in all steps of hepatocellular carcinoma surveillance process is frequent in daily practice. *Ann Hepatol*. 2021;25:100344. DOI: 10.1016/j.aoh.2021.100344

Sepsis and Chronic Liver Disease: Mortality and Prognostic Factors. A 12-Year Retrospective Analytical-Descriptive Observational Study

María Begoña Zalba Etayo¹  · Eva De Diego-García¹  · Héctor Mercado-Castillo¹  · José Luis Cabrerizo-García² 

¹Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

²Profesor Asociado Universidad de Zaragoza. Servicio Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. España.

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):332-341

Received: 10/03/2026 / Accepted: 03/09/2026 / Published online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.616>

Summary

Introduction. Patients with chronic liver disease are at increased risk of developing infections and sepsis. Although high mortality in this context is well documented, the prognostic factors associated with poorer survival in patients admitted to the ICU have not been fully defined. **Objective.** To describe the characteristics of critically ill patients with chronic liver disease and sepsis, to determine mortality, and to analyze the factors associated with a poorer prognosis. **Methods.** An observational, retrospective, descriptive and analytical study of a cohort of patients with chronic liver disease and a diagnosis of sepsis admitted to the ICU at the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, in Zaragoza, Spain, between 2012 and 2023. **Results.** A total of 71

patients were included, 69% were male, and 51% had alcohol-related liver disease. In the bivariate analysis, higher Child-Pugh and MELD scores at admission, elevated bilirubin and INR levels, as well as the type of infection, were associated with a poorer prognosis. The ICU mortality rate was 54.9%. Independent predictors of mortality were a higher MELD score at admission (OR: 1.21; 95% CI: 1.02–1.45), Gram-positive bacterial infection (OR: 7.58; 95% CI: 1.95–29.50), and fungal infection (OR: 7.36; 95% CI: 2.10–25.75). **Conclusion.** Sepsis in patients with chronic liver disease is associated with high mortality. A higher MELD score at admission and the presence of Gram-positive bacterial or fungal infections were identified as independent prognostic factors for death.

Keywords. Chronic liver disease, sepsis, mortality, MELD score.

Sepsis y hepatopatía crónica: mortalidad y factores pronósticos. Estudio observacional analítico-descriptivo retrospectivo de 12 años

Resumen

Introducción. Los pacientes con hepatopatía crónica presentan una susceptibilidad mayor para desarrollar infección

Correspondence: María Begoña Zalba Etayo
Email: mbzalba@unizar.es

nes y sepsis. Aunque la elevada mortalidad en este contexto está bien documentada, no están completamente definidos los factores pronósticos asociados a la menor supervivencia en aquellos pacientes ingresados en UCI. **Objetivos.** Describir las características de los pacientes con hepatopatía crónica y sepsis en estado crítico, determinar la mortalidad y analizar los factores asociados a un peor pronóstico. **Métodos.** Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico de una cohorte de pacientes con hepatopatía crónica y diagnóstico de sepsis ingresados en la UCI del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza entre los años 2012-2023. **Resultados.** Fueron incluidos un total de 71 pacientes; el 69% eran varones y el 51% presentaba hepatopatía de origen alcohólico. En el análisis bivariado se asociaron con un peor pronóstico las puntuaciones elevadas en las escalas Child-Pugh y MELD al ingreso, las cifras elevadas de bilirrubina e INR, y el tipo de infección. La tasa de mortalidad en UCI fue del 54,9%. Los predictores independientes de mortalidad fueron una mayor puntuación MELD al ingreso (OR: 1,21; IC 95%: 1,02–1,45), infección por bacterias Gram positivas (OR: 7,58; IC 95%: 1,95–29,50) y la infección fúngica (OR: 7,36; IC 95%: 2,10–25,75). **Conclusión.** La sepsis en pacientes con hepatopatía crónica se asocia con una alta mortalidad. Se identificaron como factores pronósticos independientes de mortalidad una mayor puntuación MELD al ingreso y la presencia de infecciones por bacterias Gram positivas o por hongos.

Palabras claves. Hepatopatía crónica, sepsis, mortalidad, escala MELD.

Abbreviations

INR: International normalized ratio.

ICU: Intensive care unit.

MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

OR: Odds ratio.

CLD: Chronic liver disease.

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease.

qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

CEICA: Committee for Research of the Autonomous Community of Aragón.

SD: Standard deviation.

SBP: Spontaneous bacterial peritonitis.

Introduction

Chronic liver disease (CLD) encompasses a spectrum of hepatic disorders characterized by progressive destruction of the liver parenchyma, which can ultimately lead to cirrhosis and liver failure. The main causes include chronic viral hepatitis (types B and C), excessive alcohol consumption, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is closely associated with obesity and type 2 diabetes mellitus. Autoimmune, metabolic, and genetic disorders may also contribute to the development of the disease.^{1, 2}

It is estimated that more than 350 million people worldwide suffer from chronic hepatitis B or C, while NAFLD affects approximately 25% of the global population, a figure which continues to rise in parallel with increasing rates of obesity and metabolic syndrome. In Spain, NAFLD is currently the leading cause of chronic liver disease, affecting 30-40% of the adult population. Conversely, the prevalence of hepatitis C has declined due to therapeutic advances, and hepatitis B incidence has markedly decreased through systematic vaccination programs.

Complications arising from chronic liver disease impose a significant burden on healthcare systems due to the high rates of hospitalization and the need for specialized management in advanced stages characterized by necrosis and fibrosis. These pathophysiological changes contribute to the development of portal hypertension and progressive hepatic dysfunction.²⁻⁴ Within this context, infections are one of the principal causes of hospital and ICU admission, with a reported prevalence of 30-50%, either at admission or during hospitalization.⁵ Numerous studies have shown that patients with advanced cirrhosis are at a much higher risk of bacterial infection than the general population.⁶⁻⁸ This significantly increases mortality.⁹⁻¹²

Patients with advanced liver disease exhibit profound immunosuppression, a condition known as *cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome*. This syndrome involves alterations in both humoral and cellular immunity. The condition increases the risk of bacterial translocation from the intestine and therefore of infections such as spontaneous bacterial peritonitis (SBP), pneumonia, urinary tract infections, and bacteremia.¹³

The liver plays a central role in the systemic response to sepsis, contributing to the clearance of pathogens and toxins, cytokine production, and coagulation regulation. In cirrhotic patients, however, hepatic dysfunction can severely compromise these mechanisms, facilitating the systemic dissemination of microorganisms, uncontrolled

inflammatory responses, and the development of multiple organ failure.^{5, 14} Additional predisposing factors include the prolonged use of proton pump inhibitors, frequent invasive procedures, recurrent hospitalizations, malnutrition, and excessive alcohol consumption.^{13, 15}

The diagnosis of sepsis in cirrhotic patients can be challenging due to atypical or masked clinical manifestations intrinsic to liver disease. These include baseline hypotension, tachypnea secondary to ascites, altered lactate metabolism, hepatic encephalopathy, or leukopenia resulting from hypersplenism.¹⁶

The objective of this study was to describe the clinical characteristics of patients with chronic liver disease and severe sepsis, determine the associated mortality rate, and identify prognostic factors that are associated with an increased mortality risk.

Material and methods

This retrospective analytical-descriptive observational study was conducted at the Lozano Blesa University Clinical Hospital (Zaragoza, Spain), and included 71 patients with chronic liver disease and sepsis who were admitted to the ICU between January 1, 2012, and November 1, 2023. Sepsis was defined according to the Sepsis-3 criteria as a suspected or confirmed infection associated with an acute increase in the SOFA score of ≥ 2 points from baseline. To uniformly apply this same definition across the entire cohort, cases from the 2012–2016 period were retrospectively reviewed.

As this was a retrospective observational study, no prior sample size calculation was performed and all consecutive eligible patients were included.

The 71 included patients had chronic liver disease and sepsis. Six (8.5%) were diagnosed before ICU admission, and 65 (91.5%) were diagnosed in the ICU. Due to the limited size of the first subgroup and the absence of significant differences in key variables in exploratory analyses, they were analyzed together.

Patients were included if they met at least one of the following criteria: a confirmed diagnosis of chronic liver disease and admission to the ICU due to sepsis; or chronic liver disease and the development of sepsis of any etiology during their ICU stay. Patients who underwent liver transplantation during their ICU stay and patients with an ICU stay of less than 24 hours were excluded.

The recorded variables included demographic variables: age, sex, toxic habits (e.g. alcohol and tobacco use), and presence of comorbidities; clinical and hospitalization data: date and reason for admission, referring department, and length of ICU stay; and clinical

and laboratory variables: etiology of liver disease, source of sepsis, renal and hepatic function tests, complete blood count, arterial blood gas analysis, and coagulation parameters. These were all obtained within the first 24–48 hours after ICU admission. Microbiological data included the results of urine cultures, blood cultures, bronchoaspirates, and catheter tip cultures. The recorded prognostic scores were Child-Pugh score, the MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score, the qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) score, and the APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) score.

Statistical Analysis

Categorical variables are expressed as absolute frequencies and percentages, and continuous variables as mean and standard deviation (SD), according to their distribution. For the bivariate analysis of factors associated with ICU mortality, deceased and surviving patients were compared. Continuous variables were analyzed using the independent samples Student's *t*-test (or Mann-Whitney *U* test if not normally distributed), and categorical variables using the Pearson Chi-square test (or Fisher's exact test when expected frequencies were < 5). A multivariate logistic regression analysis (enter method) was performed to identify independent predictors of ICU mortality.

The discriminative ability of prognostic scores (MELD and Child-Pugh) for predicting ICU mortality was evaluated using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves, and the Area Under the Curve (AUC) was calculated with its 95% CI.

ICU survival was estimated using the Kaplan-Meier method, and survival curves were compared across MELD score strata using the Log-rank test.

All tests were two-tailed, and a *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Ethical Considerations

The study was designed in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki for biomedical research involving human subjects. Approval for the project was granted by the Ethics Committee for Research of the Autonomous Community of Aragón (CEICA) on December 21 2023.

Results

The study sample included a total of 71 patients, of whom 49 were men (69.0%) and 22 were women

(31.0%). The mean age was 59.3 years (SD 8.5), with most patients being younger than 60 years. The most common comorbidities were dyslipidemia (present in 18 patients, 25.4%), arterial hypertension (present in 16 patients, 22.5%), and diabetes mellitus (present in 15 patients, 21.1%). Associated diseases identified included cardiac disorders in 13 patients (18.3%), neuropathies in eight patients (11.3%), and pulmonary disease in seven patients (9.9%). A high prevalence of alcohol and tobacco use was observed. Harmful alcohol consumption was reported in 32 patients (45.1%), while 21 patients (29.6%) had discontinued alcohol use, representing over two-thirds of the study population. In addition, 26 patients (36.6%) were active smokers, while two (2.8%) were former smokers.

The most frequent reason for ICU admission was gastrointestinal bleeding, observed in 26 patients (36.6%). This was followed by edematous-ascitic decompensation in 21 patients (29.6%), hepatic encephalopathy in 14 patients (19.7%), and sepsis at admission in six patients (8.5%). Less frequent causes include hepatorenal syndrome in three patients (4.2%) and acute-on-chronic liver failure in two patients (2.8%). The median ICU length of stay was eight days (maximum 55 days). On admission, the mean APACHE II score was 22.1 (SD 6.9), the mean MELD score was 13.6 (SD 4.3),

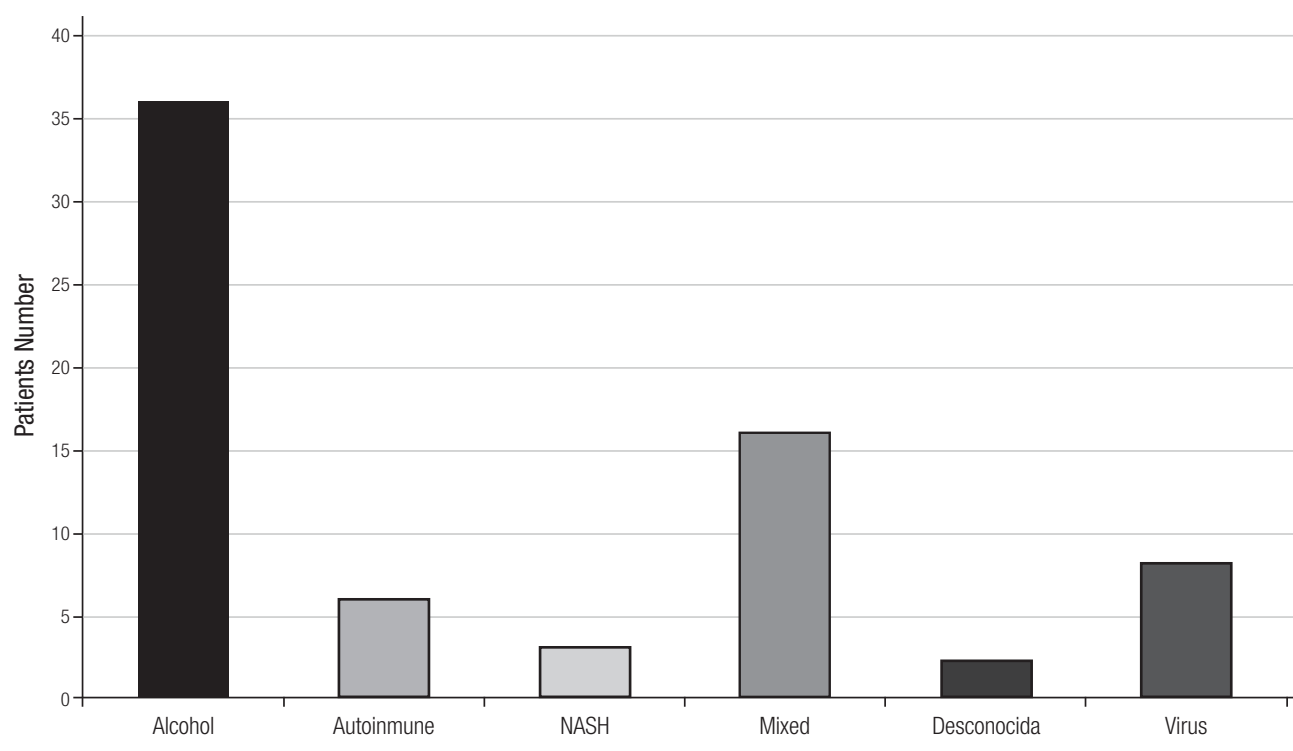
and the mean qSOFA score was 1.2 (SD 0.8). According to the Child-Pugh classification, most patients were classified as Child-Pugh B ($n = 52$; 73.2%), followed by Child-Pugh C ($n = 18$; 25.4%) and Child-Pugh A ($n = 1$; 1.4%).

The most common cause of chronic liver disease was alcohol-related cirrhosis, identified in 36 patients (50.7%). Other etiologies included mixed causes in 16 patients (22.5%), viral hepatitis in eight patients (11.3%), autoimmune liver disease in six patients (8.5%), NAFLD in three patients (4.2%), and unknown etiology in two patients (2.8%) (Figure 1).

Regarding the source of sepsis, pneumonia and bacteremia were the most common, affecting 20 patients (28.2%) each. Urinary tract infection was diagnosed in 18 cases (25.4%), and spontaneous bacterial peritonitis in seven patients (9.9%). Soft tissue infections and cholangitis were less frequent, occurring in four patients (5.6%) and one patient (1.4%), respectively.

Infections were predominantly bacterial, with Gram-negative bacteria isolated in 34 patients (47.9%) and Gram-positive bacteria in 24 (33.8%). Fungal infections were also relevant, detected in 24 patients (33.8%), whereas viral infections were identified in only four patients (5.6%). Some patients presented more than one microorganism isolated from various culture

Figure 1. Etiology of Chronic Live Disease

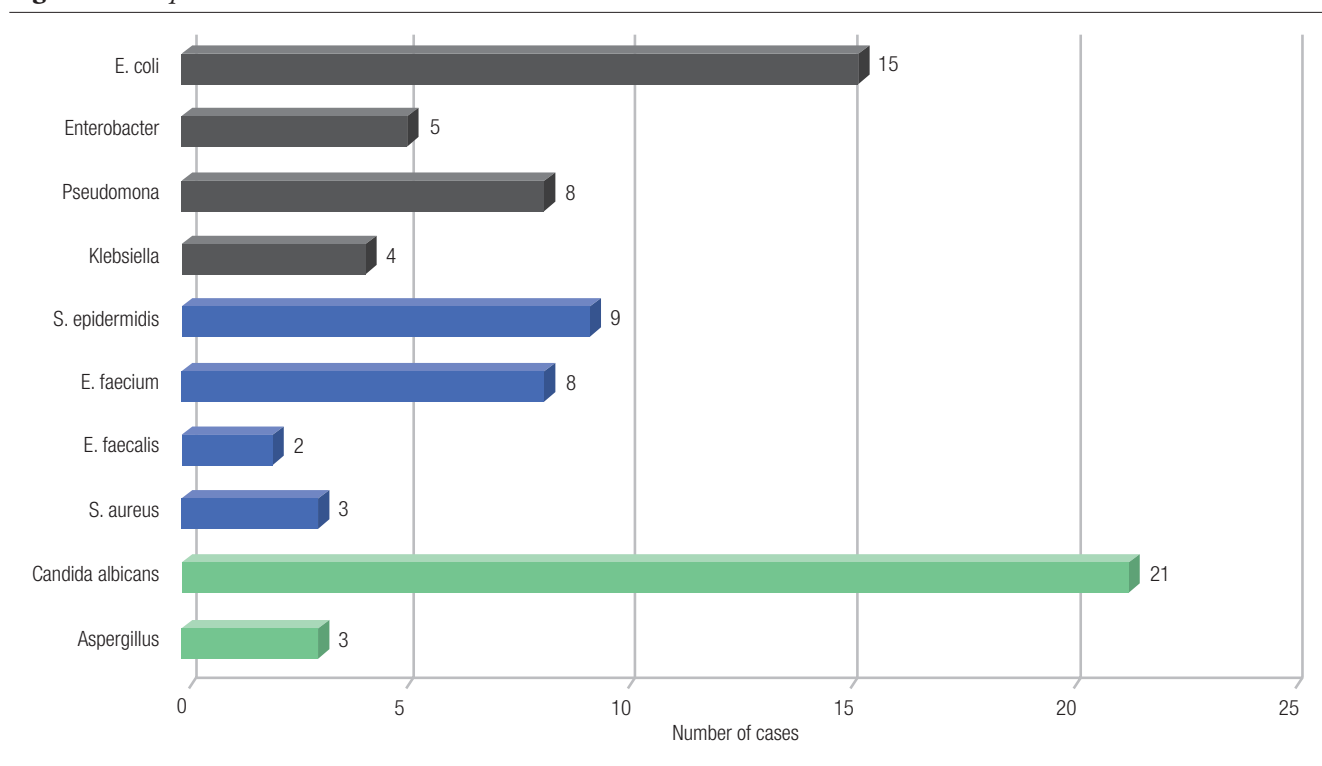


sites, including blood, urine, bronchial aspirate, and peritoneal fluid. In 10 patients with clinical and laboratory evidence of infection, microbiological isolation was not achieved. Overall, a positive culture was obtained in 85.9% of cases.

The most frequent Gram-negative microorganisms were *Escherichia coli* in 15 cases (23.8%), *Enterobacter* spp. in 5 (7.9%), *Pseudomonas* spp. in 8 (12.7%), and *Klebsiella* spp. in 4 (6.3%). Among Gram-positive bacteria, *Staphylococcus epidermidis* was found in nine cas-

es (14.3%), which is considered clinically significant if isolated in at least two blood culture sets. This was followed by *Enterococcus faecium* in eight cases (12.7%), *Enterococcus faecalis* in two cases (3.2%), and *Staphylococcus aureus* in three cases (4.8%). Active fungal screening was conducted in all cases. *Candida albicans* was identified in 21 patients (34.4% of positive cultures) and *Aspergillus* spp. in three patients (4.9%). In 10 patients with clinical signs of infection, all cultures were negative. (Figure 2).

Figure 2. Sample Distribution Based on Culture Results



Of the 71 patients diagnosed with chronic liver disease and sepsis, 39 (54.9%) died in the ICU, while 32 (45.1%) survived. Overall mortality was 71.8% at six months and 76.1% at 12 months.

A bivariate analysis comparing deceased ($n = 39$) and surviving ($n = 32$) patients revealed no significant differences in mean age (58 vs. 60 years) or sex distribution (27 men and 12 women among the deceased vs. 22 men and 10 women among the survivors). However, prognostic scores were significantly higher among deceased patients. Statistically significant differences were found in Child–Pugh ($p = 0.05$) and MELD ($p = 0.004$) scores. The mean MELD score was 14.86 for deceased patients versus 11.88 for survivors. Moreover, a higher proportion of Child–Pugh C patients was observed among the

deceased (14 patients; 35.8%) compared with survivors (four patients; 12.5%).

Significant differences were also observed in INR ($p = 0.037$) and bilirubin ($p < 0.001$) levels, which were both higher in deceased patients. There were no significant differences in leukocyte count ($p = 0.796$), hematocrit ($p = 0.094$), platelet count ($p = 0.561$), creatinine ($p = 0.315$), albumin ($p = 0.720$), or sodium ($p = 0.449$) levels between the two groups (Table 1). Pneumonia and bacteriemia were the most frequent infections among those who died. Infections caused by Gram-positive bacteria and fungi were significantly associated with higher mortality ($p = 0.015$ and $p = 0.003$, respectively), whereas Gram-negative infections were not significantly related to mortality ($p = 0.424$) (Table 2).

Table 1. Comparison of clinical and analytical data at ICU admission

Clinical data	DEATHS (N 39)	SURVIVORS (N 32)	p
Age (years), X	58.08	60.56	.249
Gender: male, n (%)	27 (55.10)	22 (44.89)	.583
female, n (%)	12 (54.54)	10 (45.45)	
APACHE, X	23.31	20.94	.138
MELD, X	14.86	11.88	.004
CHILD			
Child A, n (%)	0 (0)	1 (3.12)	
Child B, n (%)	25 (64.10)	27 (84.37)	.050
Child C, n (%)	14 (35.89)	4 (12.5)	
qSOFA, Me	1	1	.331
Laboratory data			
Leukocytes (n°/mm ³), x	14370	15000	.796
Hematocrit (%), x	27.59	24.88	.094
Platelets (n°/mm ³), x	91.82	99.50	.561
INR, Me	1.8	1.6	.037
Creatinine (mg/dl), Me	1.39	1.32	.315
Bilirrubin (mg/dl), Me	4.38	2.31	.000
Albúmin (g/dl)	2.56	2.70	.720
Sodium (mmol/l)	135.49	136.78	.449

Abbreviations: X: mean; Me: median; APACHE II: (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation); qSOFA: (Quick Sequential Organ Failure Assessment); INR: (Índice Internacional Normalizado).

Table 2. Comparison of infection type and culture results between both groups

	DEATHS (n = 39)	SURVIVORS (n = 32)	p
Type of infection*			
Pneumonia, n (%)	17 (43.6)	3 (9.7)	
Urinary tract infection, n (%)	4 (10.25)	14 (43.8)	
Bacteremia, n (%)	13 (33.3)	7 (21.9)	.001
Spontaneous peritonitis, n (%)	3 (7.7)	4 (12.5)	
Soft tissue infection, n (%)	0 (0)	4 (12.5)	
Cholangitis, n (%)	1 (2.5)	0 (0)	
Cultures**			
Gram-Positive, n (%)	18 (46.2)	6 (1.8)	.015
Gram-Negative, n (%)	17 (43.6)	17 (53.1)	.424
Fungal, n (%)	19 (48.7)	5 (15.6)	.003

*: Infection at admission or during stay in ICU. **: Isolation of microorganisms in culture of blood, urine and/or respiratory secretions.

Multivariate logistic regression analysis, which included the MELD score at admission, Gram-positive bacterial infection, and fungal infection, showed adequate calibration (Hosmer–Lemeshow $\chi^2 = 3.643$; $df = 8$; $p = 0.888$). After adjustment, the following variables were found to be independently associated with ICU mortality: MELD score at admission (OR = 1.21; 95% CI: 1.02–1.45; $p = 0.03$), Gram-positive bacterial infection (OR = 7.58; 95% CI: 1.95–29.50; $p = 0.003$), and fungal infection (OR = 7.36; 95% CI: 2.10 – 25.75; $p = 0.002$).

The predictive analysis of the MELD and Child-Pugh scores showed respective areas under the curve (AUC) of 0.691 (95% CI: 0.56 – 0.81; $p = 0.006$) and 0.698 (95% CI: 0.57 – 0.82; $p = 0.005$). The optimal cut-off point was a MELD score ≥ 10.23 , with a sensitivity of 51%, a specificity of 81%, and a Youden index of 0.325 (Figure 3). Likewise, the ICU survival curve showed higher mortality among patients with higher MELD scores (Figure 4, log-rank $p = 0.002$).

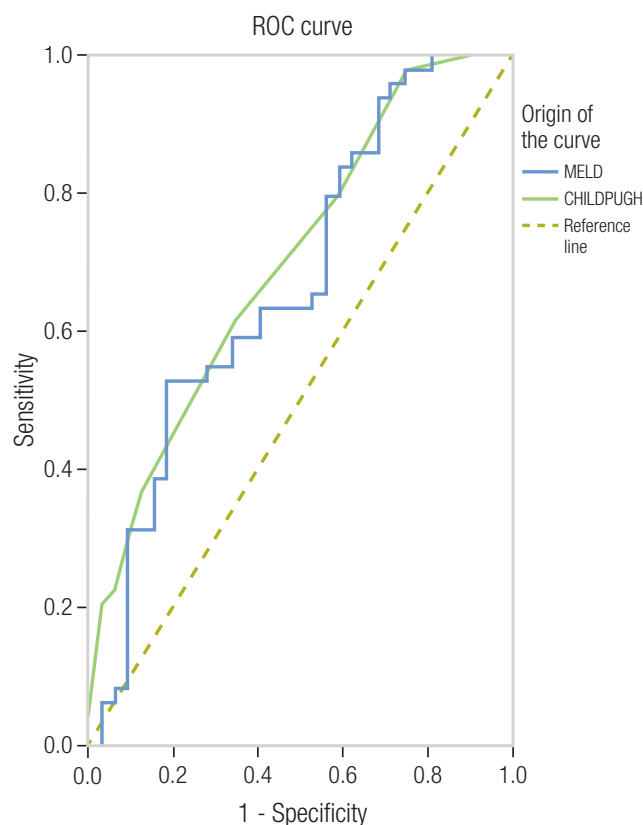
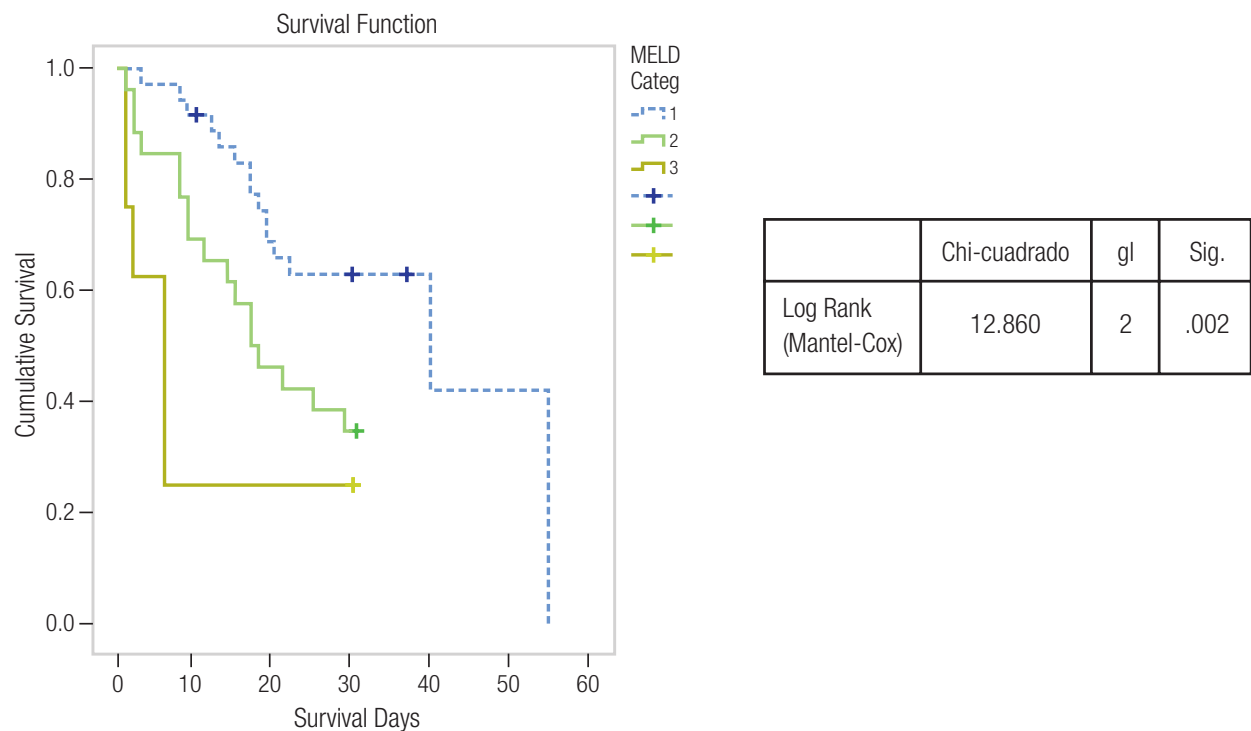
Figure 3. Survival according to the MELD scale and Child-Pugh

Figure 4. Long Rank and Survival Stratified by MELD at Admission



X axis: Survival days during stay in intensive care unit.
Y axis: Proportion of cumulative survival per day.

Means and medians of survival time

MELDCAT	Mean ^a				Median			
	Estimation	Standard Error	95% Confidence interval		Estimation	Standard Error	95% Confidence interval	
			Lower limit	Upper limit			Lower limit	Upper limit
1	36.612	4.030	28.713	44.511	40.000	15.472	9.675	70.325
2	19.588	2.503	14.683	24.493	21.000	6.860	7.555	34.445
3	10.250	4.096	2.223	18.277	6.000	1.633	2.799	9.201
Global	31.270	3.360	24.685	37.856	40.000	13.157	14.212	65.788

Discussion

The present study highlights the negative prognostic impact of CLD in patients admitted to the ICU with sepsis, emphasizing the high mortality rate that characterizes cirrhotic patients, regardless of etiology. This elevated mortality rate reflects the severe complications faced by individuals with chronic liver disease, particularly those who develop sepsis during hospitalization.

Our findings should be interpreted in the context of the growing body of literature on critical care sepsis, including systematic reviews and meta-analyses that address major complications and outcomes (e.g., sepsis-as-

sociated ARDS) in broader ICU populations.¹⁷ However, these studies do not focus specifically on patients with advanced chronic liver disease, who are a distinct subgroup with different immune dysfunction, infection epidemiology, and organ-failure trajectories. Therefore, the main value of our work does not lie in its sample size, but in its contribution of detailed, real-world single-center data with comprehensive clinical and microbiological characterization. This data may help us to understand local epidemiology and inform empiric management strategies in comparable settings. In addition, our cohort includes a systematic assessment and reporting of fungal infections,

an aspect that is not uniformly detailed in many series, and provides an outcome assessment beyond ICU discharge (at 6 and 12 months), offering a broader perspective on prognosis after the critical episode.

It is well established that patients with CLD are more susceptible to severe infections, which are associated with a marked increase in both short- and long-term mortality.^{8–12} This phenomenon is primarily related to alterations in host defense mechanisms against bacterial pathogens. Additionally, intestinal bacterial translocation is more frequent in these patients and further increases their vulnerability to infection, contributing to clinically significant complications such as SBP and/or bacteremia. Infection can trigger a systemic inflammatory response and sepsis, exacerbating the circulatory dysfunction inherent in advanced liver disease and increasing the risk of renal failure, hepatic encephalopathy and, ultimately, death. Similar associations between infection and adverse outcomes have also been reported in real-world Latin American cohorts.²¹

In our cohort, the most frequent infectious sources were pneumonia and bacteremia (28.2% each), followed by urinary tract infection (25.4%) and SBP (9.9%). These findings are consistent with previous studies in critically ill cirrhotic patients,^{10–12, 15, 18} although some reports describe SBP as the predominant source of infection, surpassing urinary and bloodstream infections.^{15, 19}

Elevated INR and bilirubin values at admission were associated with worse prognosis and higher mortality, in agreement with previous studies.^{20–22} It has also been suggested that identifying plasma levels of von Willebrand factor, interleukin-10, 1- β , and 1-RA could help to determine which patients are most vulnerable to infection.^{23, 24} However, these novel biomarkers are not available in routine clinical practice, particularly in middle-income settings. This reinforces the clinical relevance of the conventional, universally available laboratory variables such as bilirubin and INR, identified in this cohort.

Regarding the etiology of liver disease in our cohort, alcohol-related cirrhosis was the most prevalent (50.7%),^{18, 19, 22} reflecting the high prevalence of harmful alcohol use in this population. However, in line with the global epidemic of obesity and metabolic disorders, recent studies have reported a progressive increase in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) over the past decades.²¹ This epidemiologic shift may have important implications for prognosis and for future management strategies.

The poor outcomes of patients with chronic liver disease and septic shock are well documented.^{9–12, 18–20, 22} Nevertheless, mortality rates vary considerably across recent studies,^{9–12, 15–22} and the determining factors have not yet been fully defined. In our cohort, more than half of the patients (54.9%) died during their ICU stay, and over two-thirds within one year. This finding reinforces the strong association between severe sepsis and mortality among patients with chronic liver disease of any etiology. Our results are consistent with those reported by Baudry *et al.*,¹¹ who found a mortality rate of 54% in a cohort of 149 cirrhotic patients admitted to the ICU with septic shock. However, other studies have reported even higher ICU mortality rates, ranging from 60% to 80%.^{9–12, 18, 19, 22} High mortality rates and their close relationship with disease severity have also been described in Latin American cohorts of ACLF and critically ill cirrhotic patients. This supports the external relevance of these findings across healthcare settings.²⁸

Although Gram-negative bacteria are the most frequently reported etiologic agents of sepsis in cirrhotic patients^{18, 19, 25} in our series, infections caused by Gram-positive bacteria and fungi were independently associated with mortality. These infections increased the likelihood of death by more than sevenfold. In addition, Latin American data suggest that infections caused by multidrug-resistant bacteria in cirrhosis can significantly influence prognosis. This reinforces the importance of considering local microbiological ecology and resistance patterns when interpreting outcomes.²⁹ Dionigi *et al.*¹⁰ compared mortality between infections caused by multidrug-resistant and non-resistant organisms and found no significant differences, underscoring the importance of microbiological characteristics in predicting outcomes.

The prognostic value of clinical scoring systems in this context is still a matter of debate. In our study, higher MELD scores were independently associated with increased mortality, which is consistent with the findings of Ruíz *et al.*²¹ and Ahmed S,²² although this association was not observed in other series.^{10, 11, 23} This is also consistent with ICU-based Latin American experiences reporting a prognostic associations between baseline severity and mortality in cirrhotic patients admitted to critical care.²⁸ In parallel, hospital-based Latin American studies have evaluated diagnostic criteria and prognostic scores in severe alcohol-related liver disease, supporting the clinical usefulness of structured risk stratification tools in these settings.³⁰ However, ROC

curve analysis yielded moderate discriminative ability for both MELD and Child-Pugh scores, with respective AUC values of 0.691 (95% CI 0.56 – 0.81) and 0.698 (95% CI 0.57 – 0.82). These findings align with previous studies demonstrating that traditional liver-specific scores exhibit modest predictive performance in critically ill cirrhotic patients, with reported AUC values frequently ranging between 0.60 and 0.75.^{5, 23} The optimal cutoff points identified in our cohort-MELD ≥ 10.23 and Child-Pugh ≥ 9.5 -demonstrated acceptable specificity but limited sensitivity, suggesting that while these thresholds may help to identify high-risk patients, a substantial proportion of non-survivors would remain undetected.⁵ Although ROC analysis identified an optimal cut-off of 10.23 in our specific cohort, we chose to present Kaplan–Meier survival curves that are stratified using the universally validated MELD thresholds (< 13 , $13 - 19$, > 19).²⁶ These cut-offs represent the standard reference in hepatology, ensure direct comparability with the existing literature, and avoid the overfitting inherent to sample-derived (data-driven) thresholds.

The most recent literature suggests that the severity of liver disease alone is not a sufficient indicator of prognosis. Instead, the presence of sepsis appears to be the main driver of disease severity and mortality, particularly in patients who develop ACLF. In this context, Von Maldeghem *et al.*²⁷ recently demonstrated that sepsis is a critical determinant of both severity and short-term mortality in ICU patients with alcohol-related cirrhosis and ACLF. Consistent with these observations, sepsis accounts for 20 – 50% of ICU admissions among patients with CLD and is an independent prognostic factor for mortality.^{20, 23, 25}

Limitations

There are several limitations of this study that warrant acknowledgment. Firstly, the retrospective, single-center design may have introduced inherent selection bias, restricting the generalizability of the findings to different clinical settings. Secondly, the modest sample size may have limited the statistical power to identify additional subtle prognostic determinants; furthermore, the lack of a control group precludes a direct comparison with other non-cirrhotic critically ill populations. Finally, while the pooled analysis of patients with sepsis upon admission (8.5%) and those developing it during their ICU stay (91.5%) was necessitated by the small size of the former subgroup and the absence of significant baseline differences, this approach might still introduce some degree of uncontrolled clinical heterogeneity.

Conclusion

In conclusion, among critically ill patients with chronic liver disease and sepsis, pneumonia and bacteremia were the most frequent and clinically relevant sources of infection. Higher bilirubin and INR levels at admission, as well as elevated MELD scores, were associated with poorer outcomes. In addition, infections caused by fungi and Gram-positive organisms emerged as independent predictors of mortality. Taken together, these findings highlight the importance of early recognition, prompt microbiological assessment, and timely treatment of infection in this high-risk population. There is also a need for intensive care strategies aimed at improving clinical outcomes.

Consent for publication. *Written informed consent was obtained from the patients for participation and publication of this case.*

Intellectual property. *The authors declare that the data, figures and tables in this article are original and were carried out at their institutions.*

Funding. *The authors declare that there were no external sources of funding.*

Conflict of interest. *The authors declare that they have no conflicts of interest in relation to this article.*

Copyright



© 2026 Acta Gastroenterológica latinoamericana. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: Zalba Etayo MB, De Diego-García E, Mercado-Castillo H *et al.* Sepsis and Chronic Liver Disease: Mortality and Prognostic Factors. A 12-Year Retrospective Analytical-Descriptive Observational Study. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2026;56(3):332-341. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.616>

References

- Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398:1359–1376. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01374-X
- Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7312–7324. DOI:10.3748/wjg.v20.i23.7312
- Ministry of Health, Spain. Mortality patterns in Spain, 2020. Madrid: Ministry of Health; 2020. Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones_mortalidad_Esp_2020.pdf
- Fortea JI, García I, Puente A, Crespo J. Hepatic cirrhosis. *Med Clin (Barc)*. 2020;13(6):297–307. DOI:10.1016/j.med.2020.04.001
- Da Silveira F, Soares PHR, Marchesan LQ, da Fonseca RSA, Nedel WL. Assessing the prognosis of cirrhotic patients in the intensive care unit: what we know and what we need to know better. *World J Hepatol*. 2021;13:1341–1350. DOI:10.4254/wjh.v13.i10.1341
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–810. DOI:10.1001/jama.2016.0287
- Chiscano L, Plata E, Ruiz JC, Ferrer R. Pathophysiology of septic shock. *Med Intensiva*. 2022;46:1–13. DOI:10.1016/j.medine.2022.03.010
- Gustot T, Durand F, Lebrech D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:2022–2033. DOI:10.1002/hep.23264
- Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, *et al.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139:1246–1256. DOI:10.1053/j.gastro.2010.06.019
- Dionigi E, Garcovich M, Borzio M, Leandro G, Majumdar A, Tsami A, *et al.* Bacterial infections change the natural history of cirrhosis irrespective of liver disease severity. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:588–596. DOI:10.1038/ajg.2017.19
- Baudry T, Hernu R, Valleix B, Jahandiez V, Faucher E, Simon M, *et al.* Cirrhotic patients admitted to the ICU with septic shock: factors predicting short- and long-term outcome. *Shock*. 2019;52:408–413. DOI:10.1097/SHK.0000000000001282
- Sauneuf B, Champigneulle B, Soummer A, Mongardon N, Charpentier J, Cariou A, *et al.* Increased survival of cirrhotic patients with septic shock. *Crit Care*. 2013;17:R78. DOI:10.1186/cc12687
- Martin R, Albillos A. Sepsis in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: new trends and management. *Liver Transpl*. 2019;25:1700–1709. DOI:10.1002/lt.25621
- Bernal W. The liver in systemic disease: sepsis and critical illness. *Clin Liver Dis*. 2016;8:6–9. DOI:10.1002/cld.543
- Atteberry P, Biederman B, Jesudian A, Lucero C, Brown RS, Verna E, *et al.* Mortality, sepsis, and organ failure in hospitalized patients with cirrhosis vary by type of infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:3363–3370. DOI:10.1111/jgh.15633
- Simonetto DA, Piccolo L, Gallo A, Gajic O, Kamath PS. Management of sepsis in patients with cirrhosis: current evidence and practical approach. *Hepatology*. 2019;70:418–428. DOI:10.1002/hep.30412
- Liu W, Hong H, Li W, Liu L, Xue D, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of bacterial infections in patients with liver cirrhosis. *Chin J Infect Chemother*. 2020;20:601–606. DOI:10.16718/j.1009-7708.2020.06.003
- Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulmajeed A, Tamim HM, Al-Shirawi N, *et al.* Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56:2305–2315. DOI:10.1002/hep.25931
- Galbois A, Bigé N, Pichereau C, Boëlle PY, Baudel JL, Bourcier S, *et al.* Exploration of skin perfusion in cirrhotic patients with septic shock. *J Hepatol*. 2015;62:549–555. DOI:10.1016/j.jhep.2014.10.012
- Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, *et al.* Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med*. 2010;38:2108–2116. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181f3dea
- Ruiz S, Castillo L, Malca J, Valderrama J, Aguilar G. Predictors of infection and mortality in patients with liver cirrhosis in a high-complexity hospital, Virgen de la Puerta, Trujillo, Peru. *Rev Gastroenterol Peru*. 2019;39(1):55–63. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292019000100008&lng=es&nrm=iso
- Elzouki AN, Suliman S, Alhasan R, Abdullah A, Othman M, Badi A, *et al.* Predicting mortality of patients with cirrhosis admitted to medical intensive care unit: An experience of a single tertiary center. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2016;17(4):159–163. DOI:10.1016/j.ajg.2016.11.003
- Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Ichai P, Habouchi H, Castaing D, *et al.* Prospective evaluation of the prognostic scores for cirrhotic patients admitted to an intensive care unit. *J Hepatol*. 2012;56:95–102. DOI:10.1016/j.jhep.2011.06.024
- Dasgupta A, Jones TK, Giannini H, Bennett R, Emre G, Ittner CAG, *et al.* Identifying a unique signature of sepsis in patients with pre-existing cirrhosis. *Crit Care*. 2025;29:199. DOI:10.1186/s13054-025-05423-6
- Bajaj JS, Kamath PS, Reddy KR. The evolving challenge of infections in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2021;384:2317–2330. DOI:10.1056/NEJMra2021808
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464–470. DOI:10.1053/jhep.2001.22172
- Von Maldeghem E, Zimmermann K, Mester P, Pavel V, Athanasoulas G, Kirsch L, *et al.* Sepsis drives severity and mortality in acute-on-chronic liver failure among ICU patients with alcohol-related cirrhosis: a retrospective single-center study. *J Clin Med*. 2025;14:7025. DOI:10.3390/jcm14197025
- Weil D, Levesque E, McPhail M, Cavallazzi R, Theocharidou E, Cholongitas E, Galbois A, Pan HC, Karvellas CJ, Sauneuf B, Robert R, Fichet J, Piton G, Thevenot T, Capellier G, Di Martino V; METAREACIR Group. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):33. DOI:10.1186/s13613-017-0249-6
- Castillo Luna A, Longo C, Landeira G, Fernández Lausi A, Priore G, Gualano G, *et al.* Las infecciones por bacterias multirresistentes en la cirrosis modifican el pronóstico de los pacientes. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2017;47(4):243–251.
- Gerling NA, Garate C, Furlong O, Izcovich A, Tortosa FG, García Dans C. Análisis de criterios diagnósticos y escores pronósticos en pacientes internados con presunción de hepatitis alcohólica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2019;49(1):14–21.

Fibrosis quística en América Latina: prácticas clínicas, diagnóstico y acceso terapéutico. Estudio transversal multicéntrico

Michelle Higuera Carrillo¹  · María Cristina Arregui²  · María Soledad Arcucci³ 
Magali Reyes-Apodaca⁴  Elizabeth Navarro Díaz⁵  · Violeta Sereno⁶  · Gabriela Oropeza
Gianfelicí⁷  · Magaly Rodríguez Guerrero⁸  · María Clara Jijón Andrade⁹  · Mario Alomía¹⁰ 
Gustavo Boldrini¹¹  · Natali González Rozó¹²  · Pierangela Previte Nastasi¹³  · Lourdes Ortiz
Paranza¹⁴ 

¹Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de pediatría, Universidad El Bosque, Facultad de Medicina, Hospital Universitario Infantil San José.

²Hospital de Niños Sor María Ludovica. Ciudad de La Plata, Buenos Aires. Argentina.

³Hospital Italiano de Buenos Aires/Hospital de niños Ricardo Gutiérrez Buenos Aires. Argentina.

⁴Hospital Infantil de México Federico Gómez, Unidad de Investigación y Medicina Traslacional.

⁵Hospital de Curicó, Chile.

⁶Crenadecer BPS centro de FQ.

⁷Hospital Infantil Municipal.

⁸Hospital de Niños JM de los Rios Caracas Venezuela.

⁹Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

¹⁰Investigación en Salud / Unidad de Nutrición pediátrica. Facultad de Ciencias de la Salud y Bienestar Humano / Departamento de Nutrición pediátrica. Universidad Tecnológica Indoamérica / Centro Médico Meditrópoli. Quito-Ecuador

¹¹Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepático pediátrico. Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

¹²Gastroenterólogo pediatra. Universidad de Pamplona, Cúcuta Colombia.

¹³Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de pediatría. Colombia.

¹⁴Centro Nacional de Fibrosis Quística. Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción-Paraguay

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):342-351

Recibido: 21/12/2025 / Aceptado: 15/09/2026 / Publicado online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.583>

Resumen

Introducción. La fibrosis quística es una patología que requiere diagnóstico precoz, seguimiento multidisciplinario y acceso a terapias especializadas. La diversidad de los sistemas de salud en América Latina podría impactar en la calidad de la atención. **Objetivo.** El objetivo fue describir las prácti-

cas clínicas, los recursos diagnósticos y el acceso terapéutico en los centros que atienden fibrosis quística en la región. **Métodos.** Estudio transversal descriptivo realizado mediante una encuesta en línea aplicada en 2024 a 101 profesionales de la salud de América Latina. Se estudiaron las características institucionales, carga asistencial, disponibilidad de cribado neonatal, organización multidisciplinaria, métodos diagnósticos y acceso a moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). **Resultados.** Se analizaron 101 respuestas de profesionales; 52 encuestados (51,5%) trabajaban en centros especializados en fibrosis quística y 49 (48,5%) en centros no especializados, distribución que corresponde al 100% de la muestra. Los encuestados que trabajaban en centros especializados reportaron una mayor carga de pacientes y equipos multidisciplinarios más completos. El cribado neonatal y la prueba de sudor fueron reporta-

Correspondencia: Nastasi Pierangela Previte
Correo electrónico: Previtepierangela08@gmail.com

dos como disponibles por 58 (57,4%) y 50 (49,5%) de los encuestados, respectivamente. Las pruebas genéticas y los moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) mostraron una disponibilidad limitada y variable entre países. **Conclusiones.** La atención de la fibrosis quística en América Latina es heterogénea. Estandarizar protocolos, fortalecer los centros especializados y mejorar el acceso al diagnóstico molecular y las terapias avanzadas son prioridades regionales que mejorarían el diagnóstico y tratamiento oportuno, así como la supervivencia de los pacientes.

Palabras claves. Fibrosis quística, América Latina, diagnóstico, atención multidisciplinaria, moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Cystic Fibrosis in Latin America: Clinical Practices, Diagnosis, and Therapeutic Access: a Multicenter Cross-sectional Study

Summary

Introduction. Cystic fibrosis is a condition that requires early diagnosis, multidisciplinary follow-up, and access to specialized therapies. The diversity of healthcare systems in Latin America could affect the quality of care. **Objective.** The objective was to describe clinical practices, diagnostic resources, and access to therapies at centers that care for patients with cystic fibrosis in the region. **Methods.** A descriptive cross-sectional study was conducted using an online survey administered in 2024 to 101 healthcare professionals in Latin America. The study examined institutional characteristics, care burden, availability of neonatal screening, multidisciplinary organization, diagnostic methods, and access to CFTR modulators. **Results.** A total of 101 responses from healthcare professionals were analyzed; 52 respondents (51.5%) worked in centers specializing in cystic fibrosis and 49 (48.5%) in non-specialized centers, a distribution that accounts for 100% of the sample. Respondents working in specialized centers had a higher patient burden and more comprehensive multidisciplinary teams. Neonatal screening and the sweat test were reported as available by 58 (57.4%) and 50 (49.5%) of the respondents, respectively. Genetic testing and CFTR modulators showed limited and variable availability across countries. **Conclusions.** Cystic fibrosis care in Latin America is heterogeneous. Standardizing protocols, strengthening specialized centers, and improving access to molecular diagnosis and advanced therapies are regional priorities that would enhance timely diagnosis and treatment, as well as patient survival.

Keywords. Cystic fibrosis, Latin America, diagnosis, multidisciplinary care, CFTR modulators.

Introducción

La epidemiología de la fibrosis quística en América Latina presenta una considerable heterogeneidad, influenciada por diferencias en los sistemas de registro, la disponibilidad de diagnóstico molecular y la cobertura de programas de tamizaje neonatal. Mientras algunos países han desarrollado centros especializados y programas nacionales de cribado neonatal, en otros contextos la identificación de los pacientes continúa dependiendo del diagnóstico clínico tardío. Estas diferencias estructurales pueden traducirse en variabilidad en el diagnóstico temprano, el acceso a terapias avanzadas y la organización de la atención multidisciplinaria.

El objetivo de este estudio fue caracterizar las prácticas clínicas, los métodos diagnósticos, la conformación de equipos multidisciplinarios, las estrategias de monitoreo de complicaciones y la disponibilidad de tratamientos en centros especializados y no especializados en fibrosis quística (FQ) de América Latina.

Métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo mediante una encuesta en línea dirigida a profesionales de la salud involucrados en el manejo de la FQ en América Latina, distribuida entre abril y mayo de 2024. La encuesta fue respondida por 101 profesionales, seleccionados mediante muestreo por conveniencia a través de asociaciones médicas y redes profesionales.

El instrumento consistió en una encuesta estructurada en 25 preguntas que exploró: características de los centros, carga de pacientes, métodos diagnósticos utilizados (prueba de sudor, estudios genéticos), estrategias de monitoreo clínico (función hepática, función pulmonar, diabetes relacionada con FQ, niveles de vitaminas) y acceso a moduladores del CFTR. El cuestionario fue validado por expertos, probado en un estudio piloto con 10 profesionales. La recolección de datos se efectuó mediante una plataforma digital segura, garantizando anonimato y cumplimiento de las normativas de protección de datos.

La unidad de análisis del estudio correspondió a las respuestas individuales de profesionales de la salud involucrados en la atención de pacientes con fibrosis quística. Debido al carácter exploratorio y descriptivo del estudio, y a la ausencia de estimaciones previas que permitieran calcular parámetros poblacionales confiables en la región, no se realizó un cálculo formal de tamaño muestral. La participación en la encuesta fue voluntaria y basada en redes profesionales regionales, por lo que el tamaño final de la muestra refleja el número de respuestas obtenidas durante el período de recolección de datos.

Los datos se analizaron con SPSS v28.0, utilizando estadísticas descriptivas (frecuencias, porcentajes, medias) y pruebas comparativas (χ^2 , t de Student) con un nivel de

significancia de $\alpha = 0,05$, estratificando por país, tipo de centro (especializado vs. no especializado).

Para efectos analíticos, se consideró como 'centro especializado en fibrosis quística' a aquellas instituciones que reportaron brindar atención regular a pacientes con FQ y contar con la participación estructurada de al menos tres disciplinas clínicas clave (por ejemplo neumología, nutrición, gastroenterología o fisioterapia respiratoria), además de disponer o tener acceso a herramientas diagnósticas específicas como prueba de sudor o estudios genéticos.

El estudio fue aprobado por un comité de ética, asegurando consentimiento informado y confidencialidad. Entre las limitaciones se incluyen el muestreo no probabilístico, que puede introducir sesgos de selección, y la heterogeneidad de los sistemas de salud de la región. Estas limitaciones se mitigaron mediante la validación del instrumento, la estandarización de las definiciones operativas y la doble codificación de las respuestas abiertas. Los resultados se presentan en tablas y gráficos para facilitar su interpretación, tras un proceso de limpieza de datos orientado a garantizar su calidad y consistencia.

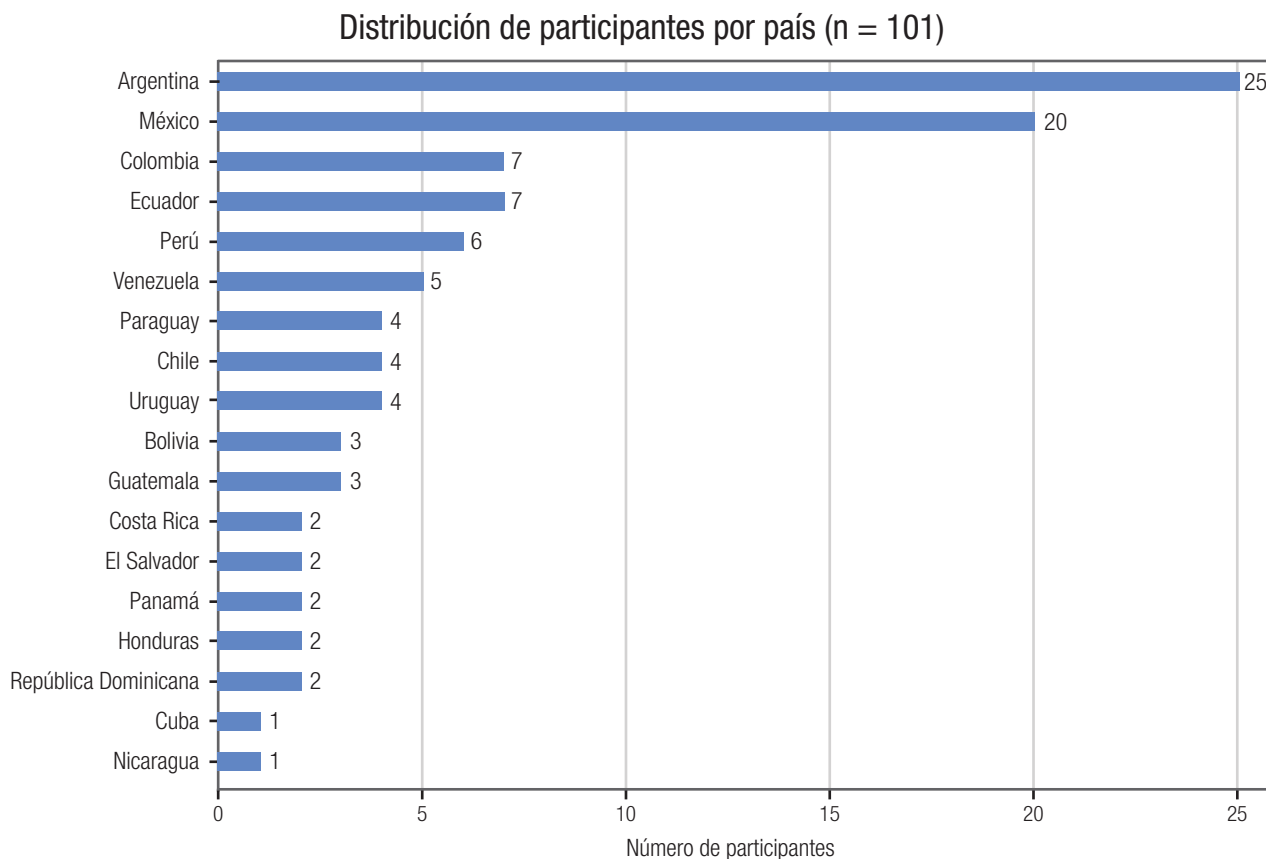
Resultados

1. Perfil demográfico, distribución geográfica y entorno clínico

Se recopilieron 101 respuestas de profesionales. La distribución fue: gastroenterólogos pediátricos ($n = 73$; 72,3%), hepatólogos pediátricos ($n = 6$; 5,9%), nutricionistas pediátricos ($n = 6$; 5,9%), neumólogos pediátricos ($n = 5$; 5,0%), una trabajadora social ($n = 1$; 1,0%) y otros profesionales del equipo multidisciplinario ($n = 10$; 9,9%), incluidos fisioterapeutas respiratorios y personal de enfermería especializado.

Los países con mayor representación fueron Argentina ($n = 25$; 24,8%) y México ($n = 20$; 19,8%), que en conjunto aportaron 45 respuestas (44,6%). Les siguieron Colombia ($n = 7$; 6,9%), Ecuador ($n = 7$; 6,9%), Perú ($n = 6$; 5,9%), Venezuela ($n = 5$; 5,0%), Paraguay, Chile y Uruguay ($n = 4$; 4,0% cada uno), Bolivia y Guatemala ($n = 3$; 3,0% cada uno), Costa Rica, El Salvador, República Dominicana, Panamá y Honduras ($n = 2$; 2,0% cada uno), y Cuba y Nicaragua ($n = 1$; 1,0% cada uno) (Figura 1).

Figura 1. Características institucionales y perfil profesional de los participantes ($n = 101$)



En cuanto a los entornos clínicos, 56 encuestados (55,4%) trabajaban en centros exclusivamente pediátricos, 12 (11,9%) en instituciones mixtas (pediátricas y de adultos) y 33 (32,7%) no especificaron el tipo de institución; estos últimos fueron clasificados como “centros no especificados” para fines descriptivos.

De los 101 encuestados, 52 (51,5%) trabajaban en centros especializados en FQ y 49 (48,5%) en centros no especializados; ambas categorías sumaron el 100% de la muestra. Respecto al tipo de institución, 51 (50,5%) correspondieron al sector público, 30 (29,7%) al privado y 20 (19,8%) a un modelo mixto. En Argentina, el 64,0% (16/25) de las respuestas correspondió a centros públicos. En México, el 50% (10/20) correspondió al sector público, el 30% (6/20) al privado y el 20% (4/20) a un modelo mixto.

La carga asistencial fue variable: 35 respuestas (34,7%) reportaron menos de 10 pacientes, 18 (17,8%) entre 10 y 20, 12 (11,9%) entre 20 y 30, 8 (7,9%) entre 30 y 50 y 28 (27,7%) más de 50 pacientes. Los encuestados de centros especializados reportaron una mayor carga asistencial: 22 de los 28 encuestados que reportaron trabajar en instituciones con más de 50 pacientes pertenecían a centros especializados, frente a 6 de 49 encuestados de centros no especializados (12,2%) ($\chi^2 = 34,12$; $p < 0,001$).

Ochenta y un encuestados (80,2%) reportaron contar con equipos multidisciplinarios. Las disciplinas más frecuentes fueron neumología (78; 96,3%), nutrición (75; 92,6%), gastroenterología (66; 81,5%), fisioterapia respiratoria (64; 79%), psicología (62; 76,5%), trabajo social (56; 69,1%), genética (49; 60,5%), endocrinología (47; 58%) y hepatología (34; 42%). Sesenta y seis de los 81 encuestados (81,5%) trabajaban en la misma institución. Los equipos completos fueron más frecuentes en centros especializados (48/52; 92,3%) que en centros no especializados (33/49; 67,3%) ($\chi^2 = 10,45$; $p = 0,001$).

2. Diagnóstico y monitoreo de la fibrosis quística

El cribado neonatal fue reportado como disponible por 58 de los 101 encuestados (57,4%), con amplias diferencias entre países: La disponibilidad de cribado neonatal fue reportada por el 100% de los encuestados de Argentina, el 95% de México y el 85,7% de Colombia, frente al 28,6% de Ecuador y el 0% de Venezuela ($\chi^2 = 28,76$; $p < 0,001$) (Tabla 1).

La prueba de sudor fue reportada como disponible por 50 encuestados (49,5%): 34 (68%) mediante iontoforesis por pilocarpina, 14 (28%) mediante conductividad (Macroduct®) y 2 (4,0%) sin especificación del método.

Tabla 1. Recursos diagnósticos, monitoreo clínico y multidisciplinario en centros de fibrosis quística

Variable	Categoría	n (%)
Cribado neonatal	Disponible	58 (57,4)
	Mayor disponibilidad reportada: Argentina 100%; México 95%; Colombia 85,7%	
	Menor disponibilidad reportada: Ecuador 28,6%; Venezuela 0% $\chi^2 = 28,76$; $p < 0,001$	
Prueba de sudor (n = 50; 49,5%)	Iontoforesis por pilocarpina	34 (68)
	Conductividad/Macroduct®	14 (28)
	Método no especificado	2 (4)
Prueba de sudor según tipo de centro	Encuestados de centros especializados	35/52 (67,3)
	Encuestados de centros no especializados	15/49 (30,6)
	$\chi^2 = 15,32$; $p < 0,001$	
Métodos diagnósticos utilizados	Prueba de sudor + genética	37 (36,6)
	Solo prueba de sudor	33 (32,7)
	Solo pruebas genéticas	10 (9,9)
	No clasificables de manera inequívoca en las tres categorías informadas	21 (20,8)
Promedio de métodos diagnósticos	Encuestados de centros especializados	1,8
	Encuestados de centros no especializados	1,2
	$t = 3,56$; $p < 0,001$	
Financiamiento de pruebas genéticas	Estado	38,3
	Centro	25,5
	Financiación propia	25,5
Disponibilidad de pruebas genéticas	Paneles de variante	37 (36,6)
	Exoma completo	24 (23,8)
Pruebas genéticas por tipo de centro	Encuestados de centros especializados	27/52 (51,9)
	Encuestados de centros no especializados	10/49 (20,4)
	$\chi^2 = 11,45$; $p < 0,001$	
Monitoreo de función hepática	6 meses	37 (36,6)
	Anual	26 (25,7)
	3 meses	24 (23,8)
	No realiza	5 (5)
	Frecuencia no clasificable dentro de las categorías predefinidas	9 (8,9)
	Diferencias entre tipos de centros: $\chi^2 = 2,14$; $p = 0,54$	

Continuación Tabla 1.

Variable	Categoría	n (%)
Insuficiencia pancreática exocrina	Elastasa fecal	51 (50,5)
	Esteatocrito ácido	21 (20,8)
	Van de Kamer	13 (12,9)
	Sin pruebas específicas	22 (21,8)
Elastasa fecal según tipo de centro del encuestado	Encuestados de centros especializados	35/52 (67,3)
	Encuestados de centros no especializados	16/49 (32,7)
	$\chi^2 = 12,67$; $p < 0,001$	
Seguimiento de enfermedad hepática	Pruebas de función hepática	75 (74,3)
	Ultrasonido Doppler	59 (58,4)
	Elastografía	29 (28,7)
	Resonancia magnética	44 (43,6)
	Endoscopia	25 (24,8)
Herramientas por centro	Encuestados de centros especializados	2,8
	Encuestados de centros no especializados	1,9
	$t = 3,21$; $p = 0,002$	
Función pulmonar	Espirometría	67 (66,3)
	Pletismografía	36 (35,6)
	Sin equipos	5 (5)
	Desconocen disponibilidad	2 (2)
Acceso a espirometría	Encuestados de centros especializados	86,5
	Encuestados de centros no especializados	44,9
	$\chi^2 = 19,87$; $p < 0,001$	
Monitoreo de DRFQ	PTGO	61 (60,4)
	HbA1c	62 (61,4)
	Insulina	48 (47,5)
	Péptido C	35 (34,7)
	Monitoreo continuo de glucosa	25 (24,8)
Métodos de DRFQ promedio	Encuestados de centros especializados	2,9
	Encuestados de centros no especializados	1,7
	$t = 4,12$; $p < 0,001$	
Monitoreo de niveles vitamínicos	Disponible	54 (53,5)
	Frecuencia: anual	27 (50)
	Frecuencia: 6 meses	16 (29,6)
	Frecuencia: 3 meses	7 (13)
Monitoreo vitamínico según tipo de centro	Encuestados de centros especializados	34/52 (65,4)
	Encuestados de centros no especializados	20/49 (40,8)

Su disponibilidad fue mayor entre encuestados de centros especializados (35/52; 67,3%) que entre encuestados de centros no especializados (16/49; 30,6%) ($\chi^2 = 15,32$; $p < 0,001$).

Los métodos diagnósticos combinados (prueba de sudor y estudio genético) fueron reportados por 37 encuestados (36,6%); 33 (32,7%) informaron utilizar únicamente la prueba de sudor y 10 (9,9%) solo análisis genético. Estas tres categorías comprendieron 80 de las 101 respuestas; en las 21 restantes a partir de la información disponible no fue posible asignar de manera inequívoca una de estas tres categorías. Los encuestados de centros especializados reportaron mayor disponibilidad de métodos diagnósticos (promedio 1,8 vs. 1,2; $t = 3,56$; $p < 0,001$).

La disponibilidad de pruebas genéticas mostró una heterogeneidad marcada: 37 encuestados (36,6%) reportaron acceso a paneles de variantes y 24 (23,8%) a secuenciación de exoma completo. Los encuestados de centros especializados reportaron mayor acceso a paneles de variantes (27/52; 51,9%) que los encuestados de centros no especializados (10/49; 20,4%) ($\chi^2 = 11,45$; $p < 0,001$).

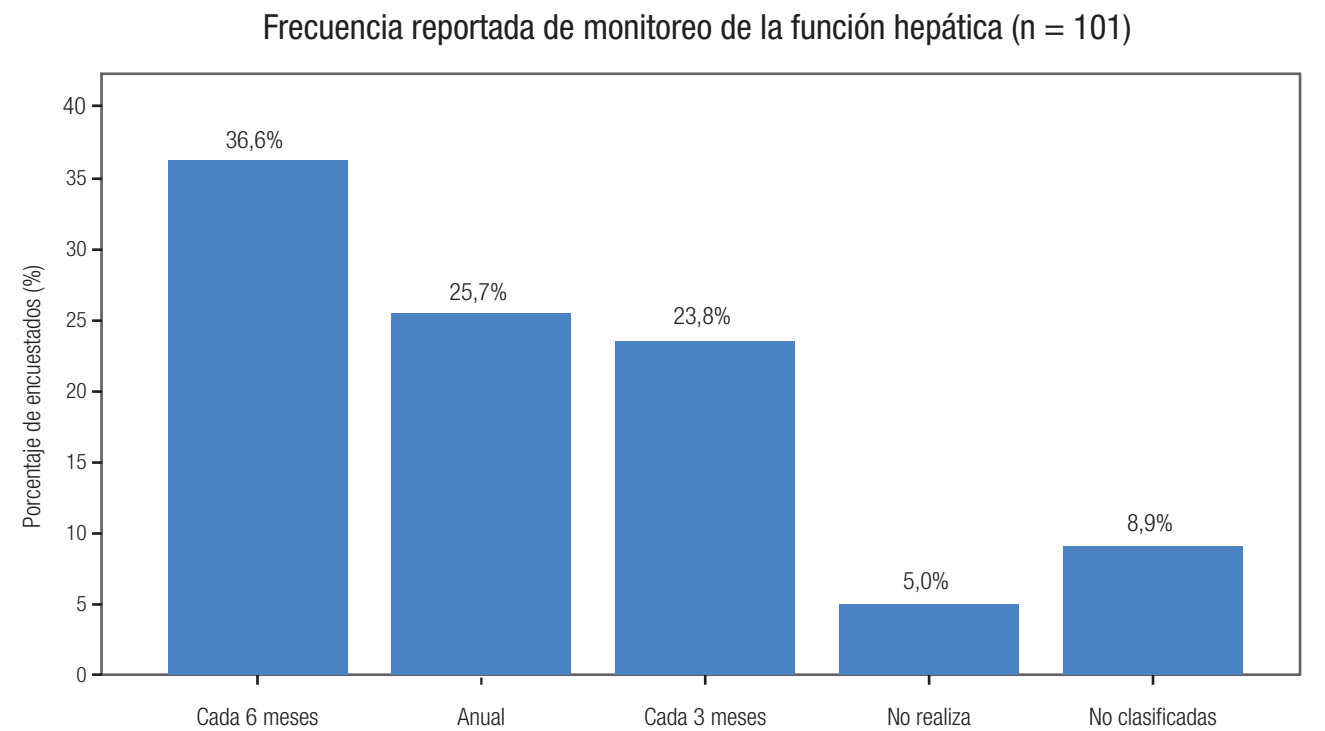
El monitoreo de la función hepática se realizaba cada 6 meses según 37 respuestas (36,6%), anualmente en 26 (25,7%), cada 3 meses en 24 (23,8%) y no se realizaba en 5 (5%). Estas categorías comprendieron 92 de las 101 respuestas; en las restantes 9 respuestas no fue posible establecer una frecuencia de monitoreo dentro de las categorías predefinidas. No se observaron diferencias significativas entre centros especializados y no especializados ($\chi^2 = 2,14$; $p = 0,54$). (Figura 2).

El diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina se basó en la elastasa-1 fecal (51; 50,5%), seguida del esteatocrito ácido (21; 20,8%) y la técnica de Van de Kamer (13; 12,9%). La elastasa fecal fue más utilizada en centros especializados (35/52; 67,3%) que en centros no especializados (16/49; 32,7%) ($\chi^2 = 12,67$; $p < 0,001$).

La función pulmonar se evaluaba mediante espirometría según 67 respuestas (66,3%) y mediante pletismografía corporal en 36 (35,6%). Estas categorías no eran mutuamente excluyentes. Cinco encuestados (5%) reportaron no disponer de equipos y 2 (2%) desconocían su disponibilidad. Los encuestados de centros especializados presentaron mayor acceso a espirometría (86,5% vs. 44,9%; $\chi^2 = 19,87$; $p < 0,001$).

Para el monitoreo de la diabetes relacionada con fibrosis quística se reportaron métodos complementarios: HbA1c en 62 respuestas (61,4%), prueba de tolerancia oral a la glucosa en 61 (60,4%), insulina en 48 (47,5%), péptido C en 35 (34,7%) y monitoreo continuo de glucosa en 25 (24,8%).

Figura 2. Frecuencia reportada de monitoreo de la función hepática (n = 101)



Categorías: cada 6 meses, 37 (36,6%); anual, 26 (25,7%); cada 3 meses, 24 (23,8%); no realiza, 5 (5%); frecuencia no clasificable dentro de las categorías predefinidas, 9 (8,9%).

El monitoreo de niveles vitamínicos fue reportado por 54 encuestados (53,5%); entre ellos, 27 (50%) lo realizaban anualmente, 16 (29,6%) cada 6 meses y 7 (13%) cada 3 meses. Este monitoreo fue reportado con mayor frecuencia por encuestados de centros especializados (34/52; 65,4%) que en centros no especializados (20/49; 40,8%) ($\chi^2 = 6,34$; $p = 0,012$).

3. Acceso terapéutico a moduladores del CFTR

El acceso a terapias moduladoras del CFTR fue limitado. Sesenta y seis encuestados (65,3%) reportaron no disponer de estos fármacos, 27 (26,7%) informaron algún grado de disponibilidad y 8 (7,9%) no aportaron información concluyente.

La desigualdad geográfica fue notoria. Argentina reportó disponibilidad en 12 de 25 respuestas (48,0%), mientras que Ecuador (0/7) y Venezuela (0/5) no informaron acceso. En el análisis por tipo de centro, la disponibilidad fue reportada por 20 de 52 encuestados de centros especializados (38,5%) y por 7 de 49 de centros no especializados (14,3%) ($\chi^2 = 8,12$; $p = 0,004$) (Tablas 2 y 3).

En conjunto, los resultados revelan una heterogeneidad estructural y tecnológica marcada entre los países

latinoamericanos. Las diferencias en recursos diagnósticos, monitoreo clínico y acceso a terapias avanzadas evidencian la necesidad urgente de fortalecer la cooperación regional, armonizar protocolos y garantizar equidad en la atención de los pacientes con FQ en América Latina.

Tabla 2. Asociaciones entre variables clínicas y estructurales en centros de fibrosis quística de Latinoamérica

Variable	Encuestados de centros especializados (n = 52) n (%)	Encuestados de centros no especializados (n = 49) n (%)	p
Disponibilidad de prueba de sudor	35 (67,3)	15 (30,6)	< 0,001
Pruebas genéticas disponibles	27 (51,9)	10 (20,4)	< 0,001
Monitoreo hepático ≥ cada 6 meses	31 (59,6)	30 (61,2)	0,54
Monitoreo de vitaminas liposolubles	34 (65,4)	20 (40,8)	0,012
Acceso a moduladores de CFTR	20 (38,5)	7 (14,3)	0,004

Tabla 3. Asociación entre recursos reportados y características estructurales y clínicas

Variable	Encuestados de centros especializados	Encuestados de centros no especializados	p
Promedio de métodos diagnósticos utilizados	1,8 ± 0,6	1,2 ± 0,4	< 0,001
Promedio de métodos de monitoreo hepático	2,8 ± 0,7	1,9 ± 0,6	0,002
Número promedio de disciplinas en equipos multidisciplinarios	8,1 ± 1,3	5,9 ± 1,5	< 0,001
Encuestados que reportaron > 50 pacientes atendidos en su institución	22 (78,6)	6 (12,2)	< 0,001
Frecuencia de monitoreo de DRFQ ≥ cada 6 meses	35 (67,3)	19 (38,8)	0,005

Nota: DRFQ = diabetes relacionada con fibrosis quística; FQ = fibrosis quística.

Al tratarse de una encuesta exploratoria, algunas preguntas pudieron haber incluido categorías de respuesta adicionales para capturar con mayor detalle la diversidad de prácticas clínicas en la región. En consecuencia, ciertos resultados deben interpretarse considerando esta posible limitación en la granularidad de las opciones de respuesta.

Las diferencias observadas entre centros también podrían estar influidas por factores estructurales no incluidos en la encuesta. Argentina y México representaron el 44,6% de las respuestas totales, lo que puede influir en la interpretación global. Además, la ausencia de respuestas válidas de Brasil limita la representatividad regional.

Discusión

El presente estudio multicéntrico se basó en 101 respuestas individuales de profesionales de la salud. De ellos, 52 (51,5%) trabajaban en centros especializados en FQ y 49 (48,5%) en centros no especializados; esta distribución representa el 100% de la muestra. Los hallazgos reflejan avances y desigualdades estructurales en la atención regional.¹

La composición de los participantes mostró un predominio de gastroenterólogos pediátricos (72,3%), seguidos por hepatólogos pediátricos y nutricionistas pediátricos (5,9% cada grupo). Argentina y México aportaron conjuntamente el 44,6% de las respuestas, lo que exige cautela al generalizar los resultados.^{1, 2}

En cuanto a la estructura institucional, 52 de los 101 encuestados (51,5%) trabajaban en centros especializados

en FQ y 49 (48,5%) en centros no especializados. Los encuestados que trabajaban en centros especializados reportaron una mayor carga de pacientes, lo que sugiere centralización de la atención y posibles inequidades geográficas.^{3, 4}

El 80,2% de los encuestados informó que disponían de equipos multidisciplinarios. Los equipos completos se encontraban con mayor frecuencia en centros especializados que en los no especializados (92,3% vs. 67,3%; $p = 0,001$), lo que respalda la importancia de la coordinación entre especialistas.^{4 -10}

Los encuestados que trabajaban en centros especializados reportaron una estructura asistencial más completa, mientras que el 67,3% de los encuestados que trabajaban en centros no especializados reportó contar con equipos completos. Esta brecha respalda la necesidad de fortalecer las unidades de referencia y promover la colaboración interinstitucional.^{11, 12}

La estructura organizativa observada en los centros participantes tiene similitudes con los modelos descritos en Europa y Norteamérica, donde la atención multidisciplinaria constituye el estándar de cuidado. Sin embargo, a diferencia de esas regiones, donde la acreditación y supervisión de los centros de FQ está regulada por entidades como la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) y la *European Cystic Fibrosis Society* (ECFS), América Latina aún carece de un sistema regional estandarizado que garantice uniformidad en la calidad asistencial.^{5, 6}

En estudios europeos similares se ha observado que la descentralización controlada de la atención mejora la adherencia al tratamiento y los resultados clínicos.^{1 - 3} En contraste, los resultados de este estudio sugieren una tendencia hacia la centralización en centros especializados, probablemente relacionada con la concentración de recursos diagnósticos y humanos.

La prueba de sudor fue reportada como disponible por 49,5% de los encuestados. La disponibilidad fue mayor en centros especializados que en los no especializados (67,3% vs. 30,6%; $p < 0,001$), lo que confirma una brecha importante en infraestructura diagnóstica.^{1 - 2, 16}

Los paneles de variantes genéticas fueron reportados por 36,6% de los encuestados y la secuenciación de exoma completo por 23,8%.

El seguimiento de las complicaciones hepáticas incluyó diferentes herramientas diagnósticas, cuya disponibilidad fue mayor en centros especializados (promedio 2,8 vs. 1,9; $p = 0,002$), lo que refleja diferencias en la capacidad resolutoria.²¹

La frecuencia del monitoreo de la función hepática observada en los centros participantes podría estar influenciada por el acceso y uso de moduladores del

CFTR, dado que las guías clínicas recomiendan controles bioquímicos más frecuentes en los pacientes que reciben estas terapias. Debido a que la encuesta no recolectó información detallada sobre el uso de moduladores a nivel individual, no fue posible realizar un análisis estratificado. Por tal motivo las diferencias observadas en la frecuencia del monitoreo hepático no deben interpretarse exclusivamente como un indicador de calidad asistencial, sino también como una posible consecuencia de las desigualdades en el acceso terapéutico entre países y centros.

La elastasa-1 fecal fue reportada por 50,5% de los encuestados como herramienta diagnóstica para la insuficiencia pancreática exocrina. Su disponibilidad fue mayor en centros especializados.²²

El monitoreo de vitaminas liposolubles fue reportado por 53,5% de los encuestados y fue más frecuente en centros especializados que en los no especializados (65,4% vs. 40,8%; $p = 0,012$).^{23, 24}

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto importantes implicancias para los sistemas de salud de América Latina. En primer lugar, la predominancia de centros públicos en la atención de la FQ resalta el papel fundamental de los sistemas nacionales de salud en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad.^{3, 4}

El cribado neonatal para FQ fue reportado como disponible por 57,4% de los encuestados, con diferencias notables entre países. La disponibilidad de cribado neonatal fue reportada por más del 85% de los encuestados de Argentina, México y Colombia, mientras que fue menor entre los encuestados de Ecuador y Venezuela.^{13 - 17}

El acceso a moduladores del CFTR fue una de las principales brechas: 27 de los 101 encuestados (26,7%) reportaron alguna disponibilidad. Argentina informó acceso en 12 de 25 respuestas (48%), mientras que Venezuela y Ecuador no reportaron disponibilidad. La disponibilidad fue mayor entre quienes trabajaban en centros especializados que entre quienes trabajaban en centros no especializados (38,5% vs. 14,3%; $p = 0,004$).

La correlación observada entre la especialización institucional y la calidad del seguimiento clínico refuerza la importancia de fortalecer los centros de referencia. Los encuestados que trabajaban en centros con equipos multidisciplinarios consolidados reportaron con mayor frecuencia la implementación de protocolos completos de monitoreo hepático, pancreático y nutricional, lo cual coincide con la literatura internacional sobre mejores desenlaces clínicos en entornos especializados.²⁷

Este estudio presenta limitaciones relevantes. El mues-

treo por conveniencia limita la representatividad regional. Brasil no estuvo representado en la muestra analizada, por lo que los resultados no permiten caracterizar las prácticas de atención de la FQ en ese país y su ausencia reduce la representatividad regional. Además, la concentración de respuestas en Argentina y México puede condicionar la estimación global.

Los hallazgos deben interpretarse con cautela porque no representan de manera uniforme todos los sistemas de salud de América Latina. La unidad de análisis fueron las respuestas individuales de profesionales; por ello, los resultados describen prácticas y recursos reportados por los encuestados y pueden estar sujetos a sesgo de reporte y a variaciones en los registros clínicos disponibles.

La comparación con Europa y Norteamérica pone de relieve que América Latina posee una base sólida de recursos humanos y conocimiento clínico, pero enfrenta obstáculos relacionados con la infraestructura, el financiamiento y la equidad en el acceso a terapias innovadoras. La ausencia de redes de datos regionales impide cuantificar con precisión la prevalencia de complicaciones hepáticas y metabólicas, lo que limita la generación de políticas basadas en evidencia.¹

A pesar de estas limitaciones, el presente estudio muestra una notable capacidad organizativa y un compromiso creciente de los profesionales latinoamericanos con la consolidación de la atención integral de la FQ. La alta participación en la encuesta y la diversidad de respuestas reflejan la existencia de un ecosistema académico activo y en evolución, con potencial para la creación de un registro regional unificado.

En este sentido, futuras iniciativas deberían enfocarse en el desarrollo de registros multicéntricos regionales, la armonización de los protocolos clínicos y la promoción de alianzas transnacionales que faciliten el acceso al diagnóstico molecular y las terapias moduladoras. Solo a través de estos esfuerzos coordinados será posible reducir las desigualdades actuales y acercar los estándares de atención en América Latina a los observados en Europa y Norteamérica.

Conclusiones

El análisis de esta encuesta revela la variabilidad en la atención de la FQ en América Latina. Los encuestados que trabajaban en centros especializados reportaron una mayor disponibilidad de determinados recursos diagnósticos, de monitoreo y terapéuticos que aquellos pertenecientes a centros no especializados. La disponibilidad de cribado neonatal, pruebas de sudor y moduladores del CFTR varía ampliamente entre países.

Las diferencias en infraestructura, acceso a las prue-

bas genéticas y disponibilidad de tratamientos avanzados subrayan la necesidad de estandarizar los protocolos, aumentar la financiación pública y mejorar el acceso a tecnologías diagnósticas y terapéuticas para optimizar el manejo de la FQ en la región.

Consentimiento para la publicación. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2026 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Higuera Carrillo M, Arregui M C, Arcucci M S y col. Fibrosis quística en América Latina: prácticas clínicas, diagnóstico y acceso terapéutico. Estudio transversal multicéntrico. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2026;56(3):342-351. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.583>

Referencias

1. Castaños C, de los Santos R, García T, *et al*. Care organization and clinical outcomes in cystic fibrosis centers in Latin America. *J Cyst Fibros*. 2021;20(5):e59–e65.
2. Rojas J, Martínez C, Contreras L, *et al*. Multidisciplinary care and access to novel therapies for cystic fibrosis in Latin America. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(8):1912–1921.
3. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2023 Annual Data Report. Bethesda (MD): CFF; 2024.
4. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):7–26.
5. Castellani C, Duff A, Bell S, Heijerman H, *et al*. ECFS best practice guidelines: 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153–178.
6. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, *et al*. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957–969.
7. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, *et al*. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S23–S42.
8. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, *et al*. Clinical outcome in patients with cystic fibrosis: the importance of specialist care. *BMJ*. 1998;316(7147):1771–1775.
9. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891–1904.
10. Cohen-Cymbereknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: current and emerging treatment options. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1463–1471.
11. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, *et al*. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15010.
12. Martínez T, González R, Parra J, *et al*. Developing cystic fibrosis care networks in middle-income countries. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):85–94.
13. Debray D, Kelly D, Houwen R, *et al*. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011;10 Suppl 2:S29–36.
14. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(2):116–124.
15. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes F, Colombo C, *et al*. Challenges in the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):443–448.
16. Boelle PY, Debray D, Guillot L, *et al*. Cystic fibrosis liver disease: outcomes and risk factors. *Hepatology*. 2019;69(4):1648–1656.
17. Valampampil JJ, Gupte GL. Cystic fibrosis liver disease in children: diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2021;13(11):1727–1742.
18. Costaguta G, Patey N, Álvarez F. Liver disease in cystic fibrosis: an updated review. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(4):e202202905.
19. Ormeño-J A, García-D C, *et al*. Liver disease associated with cystic fibrosis: case report and review. *Rev Gastroenterol Peru*. 2013;33(3):246–250.
20. Souza MJ, Pereira JG, *et al*. Factors associated with liver fibrosis in cystic fibrosis. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2023;53(1):39–48.
21. Sabillón A, Zárate-Mondragón F, *et al*. Liver disease in patients with cystic fibrosis: experience in a tertiary hospital. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2025;88(2):62–65.
22. Silva Filho LVR, Castaños C, Ruiz HH. Cystic fibrosis in Latin America: current status and future trends. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):791–793.

23. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2021;187(3):322-328.
24. Comité de Neumonología. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(4):291-292.
25. Coverstone AM, Ferkol TW. Early diagnosis and management of cystic fibrosis: impact on long-term outcomes. *Front Pediatr.* 2020;8:608821.
26. Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis worldwide: where is it done, and what still needs to be done? *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(2):18.
27. World Health Organization. Molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Geneva: WHO; 2004.

Fibromixoma plexiforme gástrico como desafío diagnóstico frente a un GIST

Sara Martino  · Federico Suldrup  · Catalina Poggi  · Florencia Sánchez  · Fernando Gabriel Wright  · Axel Federico Beskow 

Hospital Italiano de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):352-356

Recibido: 04/03/2026 / Aceptado: 24/08/2026 / Publicado online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.614>

Resumen

El fibromixoma plexiforme gástrico es una neoplasia mesenquimática benigna extremadamente rara, situada predominantemente en el antro gástrico. Este reporte describe el caso de una mujer de 30 años con anemia causada por una lesión subepitelial gástrica. En los estudios por ecoendoscopia y resonancia magnética nuclear se identificó un tumor originado en la capa muscular propia, hiperintenso en T2. El manejo consistió en resección quirúrgica laparoscópica en cuña con márgenes adecuados. La anatomía patológica y la microscopía evidenciaron el patrón plexiforme característico del estroma fibromixoides. La inmunohistoquímica -fundamental para excluir tumores del estroma gastrointestinal (DOG-1/KIT negativo, actina

de músculo liso focal positiva)- confirmó el diagnóstico. El fibromixoma plexiforme gástrico presenta un pronóstico excelente, sin recidivas ni metástasis reportadas en la bibliografía.

Palabras claves. Fibromixoma plexiforme gástrico, neoplasia mesenquimática, tumores subepiteliales, tumores del estroma gastrointestinal, actina de músculo liso.

Gastric Plexiform Fibromyxoma as a Diagnostic Challenge in the Differential Diagnosis of GIST

Summary

Gastric plexiform fibromyxoma is an extremely rare, benign mesenchymal neoplasm predominantly located in the gastric antrum. We report the case of a 30-year-old female with anemia caused by a gastric subepithelial lesion. Endosonography and nuclear magnetic resonance confirmed a tumor originated in the muscularis propria, showing hyperintensity on T2. Management involved laparoscopic wedge resection with adequate margins. Histopathological examination and microscopy revealed the characteristic plexiform growth pattern of the fibromyxoid stroma. Immunohistochemistry -critical for excluding

Correspondencia: Sara Martino
Correo electrónico: sara.martino@hospitalitaliano.org.ar

gastrointestinal stromal tumors (DOG-1/KIT negative, focally positivity for smooth muscle actin)-confirmed the diagnosis. Gastric plexiform fibromyxoma carries an excellent prognosis, with no recurrences or metastases reported in the literature.

Keywords. *Gastric plexiform fibromyxoma, mesenchymal neoplasm, subepithelial tumors, gastrointestinal stromal tumors, smooth muscle actin.*

Abreviaturas

FPG: Fibromixoma plexiforme gástrico.

VEDA: Videoendoscopia digestiva alta.

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal.

DOG1: Descubierto en GIST-1.

EMA: Antígeno de membrana epitelial.

SMA: Actina de músculo liso.

PET-TC: Tomografía por emisión de positrones.

18F-FDG: Flúor-18-fluorodeoxiglucosa.

SUVmax: Valor máximo estandarizado de captación.

ALK: Cinasa del linfoma anaplásico.

PDGFRA: Receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Introducción

El fibromixoma plexiforme gástrico (FPG) o tumor miofibroblástico angiomixóide plexiforme, es una neoplasia mesenquimática benigna extremadamente rara, con menos de 130 casos reportados en la bibliografía.^{1,2} Se presenta típicamente como un tumor antral hallado en una video endoscopia digestiva alta (VEDA). Su principal diagnóstico diferencial son los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)^{1,2}, de los que se diferencia a partir de los resultados de la inmunohistoquímica.^{3,4} En ambos casos, la resección quirúrgica con márgenes adecuados es suficiente.^{2,3} Este trabajo presenta el caso de una mujer con FPG tratado mediante resección laparoscópica.

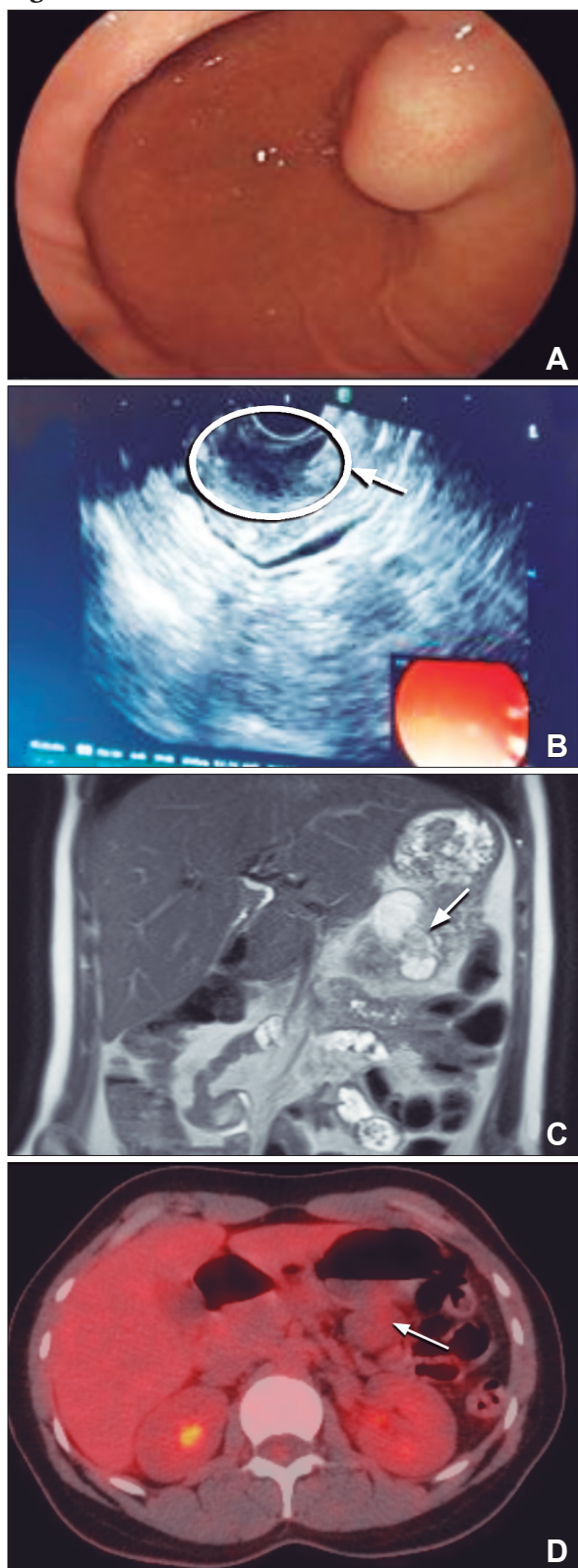
Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 30 años tratada por anemia. Se realizó una VEDA en la cual se halló

una lesión subepitelial a nivel antral de aproximadamente 15 mm (Imagen 1A). Posteriormente se llevó a cabo una ecoendoscopia en la cual se observó una lesión hipoeoica y homogénea de 20 mm, originada en la capa muscular propia de la pared gástrica. Se realizó una biopsia con aguja (Imagen 1B). El estudio anatomopatológico evidenció un tumor con células pequeñas, de aspecto poligonal o ahusado, con núcleos redondos u ovoides de contornos irregulares. Con el fin de realizar un diagnóstico diferencial con otras lesiones fusocelulares y epitelioides gástricas más prevalentes, se decidió emplear un panel de inmunohistoquímica extendido. El mismo resultó negativo para CD117/KIT y DOG-1 (excluyendo GIST), CD34, S100 (excluyendo origen neural), desmina y calponina (excluyendo diferenciación muscular lisa pura), sinaptofisina y cromogranina A (excluyendo linaje neuroendocrino), y citoqueratinas CK AE1/AE3 y EMA (descartando componente epitelial). El tumor exhibió únicamente positividad focal para SMA. De esta manera se llegó al diagnóstico de fibromixoma plexiforme.

Se complementó el estudio con una Resonancia magnética. En ella se identificó una formación bilobulada sólida de 28 x 18 x 12 mm de diámetro longitudinal, transversal y anteroposterior respectivamente; hiperintensa en T2 e hipointensa en T1 con restricción en la difusión. Se encontraba ubicada en la pared posterior del antro gástrico y ocupaba la transcavidad de los epiplones (Imagen 1C-D). Además, se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con 18F-FDG, donde se constató una masa parietal con crecimiento exofítico en curvatura gástrica mayor, de aproximadamente 33 mm de diámetro máximo, con leve captación del radiotrazador (SUVmax 2.5), sin evidencia de otras lesiones hipermetabólicas (Imagen 1D).

Se realizó la resección quirúrgica en cuña de la lesión mediante laparoscopia. Para llevar a cabo la misma se colocó un trocar óptico umbilical de 12 mm y dos trócares de 5 mm en ambos flancos. Se inició con el decolamiento coloepiploico utilizando dispositivo de energía. Se identificó en la transcavidad de los epiplones una lesión exofítica de 5 cm, sólido-blanda, de color rojo vinoso dependiente de la pared posterior de cuerpo-antro gástrico (Imagen 2A). Se resecó la lesión con márgenes de 5 mm y se extrajo la pieza con bolsa protectora plástica. El cierre de la pared gástrica se realizó con surget transversal de sutura barbada reabsorbible y un segundo plano de poliglactina 910.

Figura 1.

A. Tumor subepitelial antral por videoendoscopia digestiva alta. B. Ecoendoscopia con lesión dependiente de la capa muscular propia gástrica. C. Resonancia magnética (corte coronal) que evidencia tumoración bilobulada en unión corporo-antral gástrica. D. PET-TC con FDG donde se observa tumoración con crecimiento extragástrico, con leve metabolismo (flecha blanca).

Se otorgó el alta hospitalaria de la paciente a las 24 horas, con adecuada tolerancia a la dieta líquida y progresión ambulatoria en la primera semana postoperatoria.

La anatomía patológica demostró una lesión endoexofítica lobulada, subepitelial, de coloración rojiza y consistencia blando-elástica, de 52 x 54 x 53 mm, con márgenes libres de 2 mm. En la microscopía se hallaron células de citoplasma elongado y núcleos ovales, regulares, en patrón plexiforme, rodeadas por estroma fibromixóide, sin mitosis atípicas ni necrosis (Imagen 2B). En la inmunohistoquímica se evidenció DOG-1 negativo, SMA positivo focal y débil, H-Caldesmon negativo, Sox10 negativo (Imagen 2C). De esta manera, y a pesar de carecer de la posibilidad de realizar otras técnicas de biología molecular como GLI-1 o subrogante DDIT3 en nuestra institución, se concluyó que los hallazgos eran suficientes para confirmar el diagnóstico de fibromixoma plexiforme.

Figura 2.

A. Laparoscopia que evidencia tumoración antral, de crecimiento extragástrico hacia la transcavidad de los epiplones. B. Histología (tinción hematoxilina-eosina 400x) que evidencia células con núcleos ovales en patrón plexiforme. C. Inmunohistoquímica con SMA positivo focal (100x).

Para la presente publicación de divulgación científica se contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital y el consentimiento informado firmado por la paciente. Se ha garantizado en todo momento el estricto anonimato y la confidencialidad de su identidad, en cumplimiento con las normas éticas internacionales vigentes.

Discusión

El FPG es una neoplasia mesenquimática de comportamiento benigno, localizada predominantemente en el antro y la región pilórica. Aunque su presentación en otras localizaciones como el cuerpo o el fundus gástrico, el duodeno o el yeyuno han sido documentadas, estas son excepcionales.^{1,2} No se ha reportado predilección por edad ni por sexo.^{2,5}

Clínicamente el FPG se presenta con síntomas gastrointestinales inespecíficos como dolor epigástrico, distensión abdominal, dispepsia, náuseas y pérdida de peso involuntaria. Sin embargo, hasta dos tercios de los tumores muestran ulceración de la mucosa gástrica que recubre la lesión, provocando cuadros de hemorragia digestiva alta y anemia secundaria.^{1,3}

En la endoscopia, el tumor se presenta como una lesión subepitelial lobulada de consistencia gelatinosa y superficie brillante, lisa o ulcerada, con coloración rojiza o blanquecina y textura elástica. En la ecoendoscopia se observa como un tumor hipoeoico, ligeramente heterogéneo.^{1,2}

En nuestro caso, la ecoendoscopia mostró una lesión hipoeoica, homogénea, originada en la muscular propia y localizada a nivel del sinus sobre cara posterior. A su vez, durante la laparoscopia, se la visualizó como una lesión exofítica bilobulada sólido-blanda, lisa y brillante, de color rojo vinoso. La misma se encontraba en la pared posterior del cuerpo gástrico. Medía unos 5 cm, con un componente intragástrico de aproximadamente 3 cm.

Microscópicamente, el FPG se caracteriza por un patrón de crecimiento plexiforme o multinodular, compuesto por células fusiformes u ovals sin atipia nuclear, con un estroma abundante de matriz mixoide y colágeno. Normalmente presenta una red de capilares finos y ramificados. La actividad mitótica es baja o ausente.²⁻⁵ En el caso descrito, en la histología se observaron células con núcleos ovals en patrón plexiforme (Imagen 2B).

La inmunohistoquímica muestra positividad difusa para vimentina y SMA en casi todos los casos, con inmunoreactividad variable para desmina, H-caldesmon, calponina y CD10. Es negativa para CD117 (KIT), DOG-1, CD34, S-100, EMA, neurofilamento y ALK. El índice de proliferación Ki-67 suele ser inferior al 2%,

lo cual indica un comportamiento benigno.^{2,5} En este caso reportado, la inmunohistoquímica fue compatible: DOG-1 negativo, SMA positivo focal débil, H-Caldesmon y Sox10 negativos (Imagen 2C). Si bien el FPG típicamente expresa positividad de SMA difusa, es importante establecer que la intensidad y extensión de la tinción pueden ser variables. Se han documentado casos con expresión débil de SMA, así como tumores que contienen componentes extensos con pérdida de expresión, reflejando la diferenciación miofibroblástica heterogénea de esta neoplasia.^{1,2} La combinación mencionada nos permitió excluir GIST, schwannoma y otros diagnósticos diferenciales.

El principal diagnóstico diferencial es el GIST, especialmente con sus variantes fusocelulares de estroma mixoide. Aunque este tumor puede mostrar células similares, carece del patrón plexiforme característico del FPG y suele ser positivo para CD117, DOG-1 y CD34, además de presentar mutaciones en KIT o PDGFRA. En cambio, en todos los casos reportados de FPG, dichas mutaciones estuvieron ausentes.^{2,4-6} En este caso, al tratarse de un tumor pasible de resección local con márgenes adecuados, la relevancia en el diagnóstico diferencial entre FPG y GIST, radica en la potencial necesidad de realizar tratamiento adyuvante con imatinib en el segundo caso.⁷

Otros diagnósticos diferenciales incluyen leiomiomas (positivos para SMA y desmina, pero sin patrón plexiforme), schwannomas (positivos para S-100), tumores miofibroblásticos inflamatorios y pólipos fibroides inflamatorios.^{2,3-5}

La gastrectomía atípica (en cuña), asegurando márgenes libres, es el tratamiento de elección, realizable mediante abordaje laparoscópico. En tumores pequeños, la resección endoscópica puede ser suficiente. Dado su comportamiento biológico benigno, no se han reportado casos de recurrencia ni metástasis tras la resección. El manejo conservador o expectante, debe reservarse para pacientes ancianos o con muchas comorbilidades.^{1-3,8} En nuestro caso, la evolución postoperatoria favorable, sin recidiva luego de un año de seguimiento, refuerza el excelente pronóstico asociado a esta entidad y su tratamiento quirúrgico.

Conclusión

El Cambiar por: FPG constituye una neoplasia mesenquimática benigna poco frecuente, localizada habitualmente en el antro gástrico. Su principal diagnóstico diferencial es el GIST, con el que comparte la estrategia terapéutica quirúrgica y se diferencia mediante inmuno-

histoquímica. Al tratarse de una lesión benigna, no es necesario tratamiento adyuvante.

Consentimiento para la publicación. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente o su padre, tutor o familiar, para la publicación de los datos y/o imágenes clínicas en beneficio de la ciencia. La copia del formulario de consentimiento se encuentra disponible para los editores de esta revista.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2026 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Martino S, Suldrup F, Poggi C y col. Fibromixoma plexiforme gástrico como desafío diagnóstico frente a un GIST. Acta Gastroenterol Latinoam. 2026;56(3):352-356. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.614>

Referencias

1. Banerjee S, de la Torre J, Burgoyne AM, Am PT, Savides TJ, Sicklick JK. Gastric Plexiform Fibromyxoma. Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 2019;23. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04132-0>
2. Su HA, Yen HH, Chen CJ. An Update on Clinicopathological and Molecular Features of Plexiform Fibromyxoma. Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3960920>
3. Hong YP, Yu J, Wang CY, Su YR, Chen C, Deng WH, et al. Plexiform Fibromyxoma of the Stomach. Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 2020;24. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04238-5>
4. Szurian K, Till H, Amerstorfer E, Hinteregger N, Mischinger HJ, Liegl-Atzwanger B, et al. Rarity among benign gastric tumors: Plexiform fibromyxoma - Report of two cases. World Journal of Gastroenterology 2017;23. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i31.5817>
5. Di Mauro A, Rega RA, Leongito M, Albino V, Palaia R, Gualandi A, et al. Plexiform Fibromyxoma in the Stomach: Immunohistochemical Profile and Comprehensive Genetic Characterization. International Journal of Molecular Sciences 2024;25. <https://doi.org/10.3390/ijms25094847>
6. Lin M, Song L, Qin S, Li D, Hou G, Li X. Plexiform fibromyxoma: Case report and literature review. Medicine 2021;100. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027164>
7. Serrano C, Martín-Broto J, Asencio-Pascual JM, López-Guerrero JA, Rubió-Casadevall J, Bagué S, et al. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors. Therapeutic Advances in Medical Oncology 2023;15. DOI:10.1177/17588359231192388
8. Takahashi Y, Shimizu S, Ishida T, Aita K, Toida S, Fukusato T, et al. Plexiform angiomyxoid myofibroblastic tumor of the stomach. The American Journal of Surgical Pathology 2007;31. <https://doi.org/10.1097/01.pas.00000213448.54643.2f>

La gran simuladora: tres casos de enfermedad inflamatoria intestinal asociada a errores innatos de la inmunidad

Diana Paola Sánchez Hernández¹  · Sara Vallejo Tamayo² 

¹Pediatra gastroenteróloga Hospital Sant Joan de Déu. Líder del programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría, Hospital Pablo Tobón Uribe.

²Residente de Pediatría, Universidad CES.

Medellín, Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2026;56(3):357-364

Recibido: 24/01/2026 / Aceptado: 08/09/2026 / Publicado online: 30/09/2026 / <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.597>

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica asociada a errores innatos de la inmunidad representa un desafío diagnóstico y terapéutico, en especial en los casos de inicio temprano, enfermedad grave, manifestaciones extraintestinales o refractariedad al tratamiento. Presentamos tres casos pediátricos con un curso clínico agresivo, compromiso multisistémico y respuesta insuficiente a múltiples líneas terapéuticas, en quienes la presencia persistente de señales de alarma motivó la realización de estudios genéticos. En uno de ellos, la secuenciación del exoma identificó una variante patogénica en *FOXP3*, confirmando el diagnóstico de síndrome IPEX. En los otros dos pacientes, hermanos entre sí, se identificó una alteración en *XIAP* compatible con diagnóstico de síndrome linfoproliferativo ligado al X tipo 2. En el paciente índice con deficiencia de *XIAP*, el exoma inicial no identificó va-

riantes causales. Posteriormente, la secuenciación del genoma permitió establecer el diagnóstico molecular, lo que condujo al diagnóstico familiar en cascada de su hermano. Estos casos resaltan la importancia de reconocer tempranamente los fenotipos sugestivos de enfermedad monogénica, mantener la sospecha diagnóstica ante estudios genéticos iniciales negativos y realizar una evaluación multidisciplinaria oportuna. La identificación de un error innato de la inmunidad subyacente puede modificar sustancialmente el abordaje terapéutico, permitir la consideración de opciones potencialmente curativas como el trasplante de progenitores hematopoyéticos y facilitar el asesoramiento genético familiar.

Palabras claves. Enfermedad inflamatoria intestinal, errores innatos de la inmunidad, enfermedad monogénica, pediatría, síndrome IPEX, deficiencia de *XIAP*.

The Great Imposter: Three Cases of Inflammatory Bowel Disease Associated with Innate Immune Defects

Summary

Pediatric inflammatory bowel disease associated with in-born errors of immunity represents a diagnostic and therapeutic challenge, particularly in cases of early-onset, severe disease, extraintestinal manifestations, or refractoriness to treatment. We present three pediatric cases with an aggres-

Correspondencia: Diana Paola Sánchez Hernández
Correo electrónico: dpsanchezh@hptu.org.co

sive clinical course, multisystemic involvement, and an inadequate response to multiple therapeutic lines of therapy, in whom the persistent presence of warning signs prompted genetic testing. In one of these patients, exome sequencing identified a pathogenic variant in FOXP3, confirming the diagnosis of IPEX syndrome. In the other two patients, who were siblings, an alteration in XIAP was identified, consistent with a diagnosis of X-linked lymphoproliferative syndrome type 2. In the index patient with XIAP deficiency, the initial exome sequencing did not identify any causative variants. Subsequently, genome sequencing established the molecular diagnosis, which subsequently led to the cascade diagnosis of his sibling. These cases highlight the importance of early recognition of phenotypes suggestive of monogenic disease, maintaining diagnostic suspicion despite initially negative genetic test results, and conducting a timely multidisciplinary evaluation. Identification of an underlying inborn error of immunity can substantially modify the therapeutic approach, allow for the consideration of potentially curative options such as hematopoietic stem cell transplantation, and facilitate family genetic counseling.

Keywords. *Inflammatory bowel disease, inborn errors of immunity, monogenic disease, pediatrics, IPEX syndrome, XIAP deficiency.*

Abreviaturas

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

VEO-IBD: Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease.

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

PCDAI: Pediatric Crohn's Disease Activity Index.

PCR: Proteína C reactiva.

IPEX: Síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X.

SOS: Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática.

TIPS: Shunt portosistémico intrahepático transyugular.

anti-TNF: Antagonistas del factor de necrosis tumoral.

HLH: Linfocitosis hemofagocítica.

XLP2: Síndrome linfoproliferativo ligado al X tipo 2.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad crónica inmunomediada, caracterizada por presentar inflamación recurrente del tracto gastrointestinal.

En pediatría representa hasta un 25% de los casos totales, y puede encontrarse en cualquier grupo etario. La EII de inicio muy temprano (VEO-IBD), definida como aquella que aparece antes de los 6 años, constituye un subgrupo clínico con características particulares: mayor agresividad, respuesta pobre al tratamiento convencional y alta asociación con defectos genéticos monogénicos hasta en un 15%.¹⁻³

Las formas monogénicas de VEO-IBD abarcan alteraciones en la regulación inmune, defectos de la fagocitosis, disfunción de la barrera epitelial, síndromes autoinflamatorios e inmunodeficiencias combinadas. Estos casos suelen requerir enfoques terapéuticos individualizados, incluyendo inmunomoduladores, biológicos e incluso trasplante de progenitores hematopoyéticos.⁴ El abordaje de estos pacientes requiere un enfoque integral; sin embargo, en contextos como el latinoamericano, dicho abordaje puede verse limitado por la disponibilidad de pruebas genéticas y la experiencia en el manejo multidisciplinario especializado.

Presentación de casos

Presentamos los casos de tres niños atendidos en una institución de alta complejidad en Colombia con EII pediátrica de curso grave y características sugestivas de una etiología monogénica, en quienes se identificaron errores innatos de la inmunidad que modificaron sustancialmente la aproximación diagnóstica y terapéutica. La respuesta terapéutica se evaluó siguiendo los parámetros recomendados por las guías ECCO-ESPGHAN para enfermedad de Crohn pediátrica de acuerdo con la información clínica disponible. Se consideró respuesta clínica una disminución $\geq 12,5$ puntos en el *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) respecto al valor basal y remisión clínica un PCDAI < 10 puntos. La respuesta bioquímica se evaluó mediante la negativización de los parámetros inflamatorios, incluyendo la proteína C reactiva (PCR) y la normalización de la calprotectina fecal (valor objetivo: $< 250 \mu\text{g/g}$). La ausencia de mejoría clínica significativa durante la fase de inducción, acompañada de la persistencia de actividad inflamatoria objetiva, se consideró falla primaria de respuesta. La evaluación se complementó con los hallazgos endoscópicos y/o estudios de imagen disponibles durante el seguimiento.⁵

Caso 1: EII Crohn-like de inicio muy temprano asociada a síndrome IPEX

Paciente masculino con diarrea crónica grave desde los 4 años (15 – 20 deposiciones lientéricas/día con

urgencia), asociada con artritis poliarticular, inyección conjuntival grave, úlceras cutáneas y alteraciones ungueales. Durante los primeros años fue tratado bajo el diagnóstico de alergia alimentaria múltiple. Desde los 7 años, tras establecerse el diagnóstico de EII, recibió terapia inmunosupresora (azatioprina), sin alcanzar un control clínico adecuado.

A los 13 años, ingresó en nuestra institución con enfermedad activa. La colonoscopia documentó una pancolitis leve e ileítis grave con úlceras y pseudopólipos, con signos de inflamación crónica moderada a grave en las biopsias. De acuerdo con la edad de inicio de las manifestaciones clínicas, se clasificó como enfermedad de Crohn de inicio muy temprano (VEO-IBD), con fenotipo A1aL3B1G1 según la clasificación de París. El paciente recibió inicialmente adalimumab, con intensificación posterior a 40 mg por vía subcutánea semanal, sin alcanzar la respuesta clínica ni bioquímica durante la inducción, por lo que se consideró una falla primaria de respuesta. Posteriormente se cambió a infliximab en esquema intensificado a 10 mg/kg con esquema de inducción a las 0 - 2 - 6 semanas y luego cada 8 semanas. Se observó una respuesta clínica parcial, sin remisión bioquímica completa, dada la persistencia de marcadores inflamatorios elevados, particularmente de la calprotectina fecal. Además, durante el seguimiento se documentó la persistencia y progresión objetiva del compromiso inflamatorio del intestino delgado, con desarrollo de una estenosis de características inflamatorias evidenciada mediante enterorresonancia.

Debido a la edad de inicio de la enfermedad, la refractariedad a las terapias, las manifestaciones extraintestinales y el antecedente de talla baja, se realizó exoma en búsqueda de enfermedad monogénica. Se identificó la variante *FOXP3* c.1222G>A (p.Val408Met) en hemigiosis, clasificada como patogénica, confirmando el diagnóstico molecular de síndrome IPEX (síndrome de inmuno desregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X por sus siglas en inglés). Ante la persistencia de síntomas y las recaídas frecuentes a pesar de la terapia biológica establecida, se cambió el tratamiento a ustekinumab, con una dosis subcutánea de inicio de 180 mg (no se dispone de presentación intravenosa), seguida de 90 mg en las semanas 1 y 2, y posteriormente el mantenimiento con 90 mg por vía subcutánea cada 8 semanas. El paciente continuó en seguimiento multidisciplinario por gastroenterología, genética y hematología. Tras la confirmación del diagnóstico de síndrome IPEX, se consideró el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) como estrategia potencialmente curativa.

El paciente fue sometido a TPH alogénico haploidéntico, con su hermano como donante, tras un régimen de acondicionamiento mieloablativo basado en busulfán (3 mg/kg/día durante 4 días; dosis acumulada de 12 mg/kg), asociado a fludarabina, ciclofosfamida y timoglobulina. Se logró un injerto exitoso con quimerismo del 100% al día +21. Posteriormente presentó deterioro clínico progresivo, con múltiples complicaciones vasculares e infecciosas. Desarrolló un síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOS) que requirió la realización de un shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS por sus siglas en inglés), dos episodios de hemorragia digestiva alta anemizante, bacteriemia y neumonía por múltiples microorganismos. Finalmente, presentó una bacteriemia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, seguida de choque refractario y falla multiorgánica, que condujeron a su fallecimiento.

Caso 2: EII Crohn-like asociada a deficiencia de XIAP: paciente índice

Paciente masculino diagnosticado a los 8 años con EII de fenotipo Crohn-like, A1aL2B1pG1 según la clasificación de París. Desde el inicio presentó pancolitis grave, enfermedad perianal fistulizante, anemia, eritema nodoso y compromiso nutricional grave. Recibió inicialmente adalimumab, cuya elección estuvo influenciada por el contexto geográfico del paciente. Ante la ausencia de respuesta clínica y bioquímica durante la inducción, se consideró una falla primaria de respuesta, cambiando el tratamiento a infliximab en un esquema intensificado de 10 mg/kg, con esquema de inducción a las 0 - 2 - 6 semanas y luego cada 8 semanas. A pesar del tratamiento, la enfermedad persistió clínicamente significativa, con colitis grave y compromiso perianal, constituyendo una falla primaria de respuesta. Ante la respuesta insuficiente a dos agentes anti-TNF y las limitadas alternativas terapéuticas disponibles para su grupo etario en ese momento, se decidió cambiar a vedolizumab, de forma *off-label*, a dosis de 300 mg por vía intravenosa, con inducción en las semanas 0, 2 y 6, seguida de mantenimiento cada 8 semanas y posterior intensificación cada 4 semanas, esquema que recibe hasta la actualidad. Ante la presencia de colitis severa y enfermedad perianal refractaria, el tratamiento mencionado se asoció con una ileostomía derivativa.

Teniendo en cuenta la refractariedad a múltiples terapias y una historia familiar sugestiva de un trastorno inmunológico, que incluía un hermano con enfermedad de Crohn, antecedente de falla hepática colestásica

y sospecha clínica no confirmada de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), además de varios familiares maternos con antecedente de EII y desenlaces fatales, se amplió el estudio etiológico. El estudio molecular inicial mediante secuenciación del exoma no identificó variantes causales. Dada la persistencia de una alta sospecha de enfermedad monogénica, se realizó la secuenciación del genoma. Ésta identificó la variante *XIAP* c.612_614 del p.(Gly205del) en hemicigosis, clasificada como probablemente patogénica, consistente con el diagnóstico molecular de deficiencia de *XIAP* o síndrome linfoproliferativo ligado al X tipo 2 (XLP2).

Los estudios endoscópicos más recientes mostraron hallazgos compatibles con colitis por derivación en el contexto de la ileostomía. El paciente continúa en seguimiento bajo tratamiento con vedolizumab y en evaluación para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La identificación de la variante en *XIAP* motivó, además, la realización de un estudio genético dirigido en su hermano.

Caso 3: EII Crohn-like asociada a deficiencia de *XIAP*: diagnóstico familiar en cascada

A partir del diagnóstico molecular del paciente índice, se realizó el estudio familiar dirigido en su hermano, quien debutó a los 13 años con compromiso articular de características inflamatorias y posteriormente desarrolló dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, fiebre intermitente, lesiones cutáneas compatibles con eritema nodoso y pérdida de peso de aproximadamente 6 kg. Fue diagnosticado con EII de fenotipo Crohn-like, A1bL3B1pG0 según la clasificación de París.

Recibió tratamiento con infliximab a dosis de 10 mg/kg, con inducción en las semanas 0, 1 y 4 y mantenimiento cada 8 semanas. Fue necesario intensificar el tratamiento a cada 4 semanas, esquema que continúa recibiendo en la actualidad y con el cual ha alcanzado la remisión clínica, bioquímica y endoscópica/histológica. Durante su evolución presentó complicaciones infecciosas relevantes, incluyendo impétigo ampolloso diseminado y episodios de otitis media y externa supurativa crónica, por lo que recibió terapia de reemplazo con inmunoglobulina de administración mensual, aunque con falta de adherencia al tratamiento.

El estudio genético familiar dirigido identificó la variante *XIAP* c.612_614del p.(Gly205del), clasificada como probablemente patogénica, confirmando el diagnóstico de deficiencia de *XIAP* (XLP2). Este hallazgo permitió establecer el diagnóstico molecular en el contexto del estudio familiar en cascada iniciado a partir del caso índice. Actualmente continúa en seguimiento

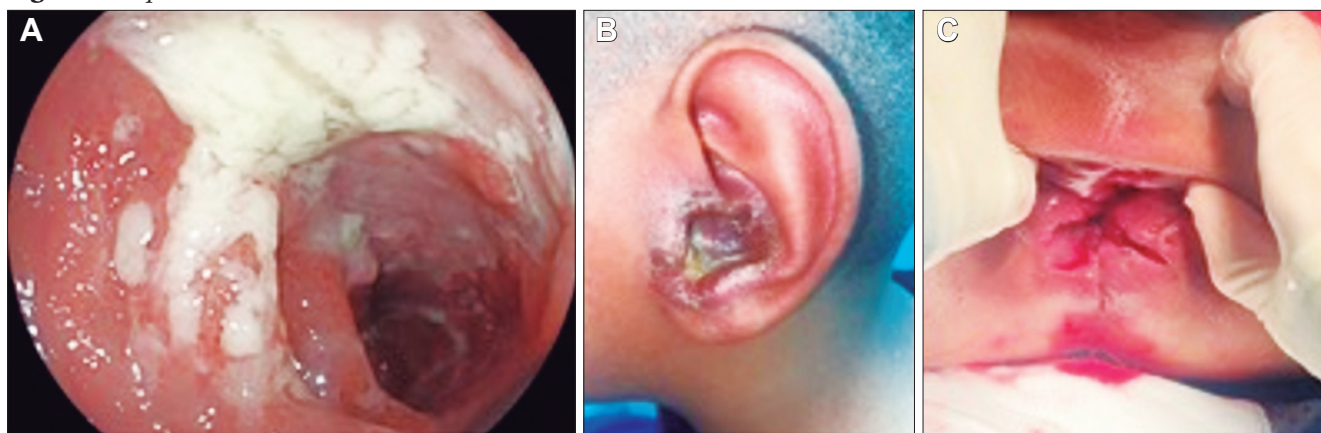
multidisciplinario y en evaluación para TPH como estrategia potencialmente curativa.

Las principales características clínicas, terapéuticas y moleculares de los tres pacientes se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas, terapéuticas y moleculares de los pacientes con EII Crohn-like asociada a errores innatos de la inmunidad

Características	Caso 1	Caso 2 Paciente índice	Caso 3 Hermano
Edad de inicio de síntomas	4 años	8 años	13 años
Intervalo inicio de síntomas-diagnóstico molecular	9 años	12 meses	< 12 meses
Fenotipo de EII (París)	Crohn-like A1aL3B1G1	Crohn-like A1aL2B1pG1	Crohn-like A1bL3B1pG0
Manifestaciones gastrointestinales	Pancolitis leve, ileítis grave y estenosis inflamatoria	Pancolitis grave y enfermedad perianal fistulizante	Pancolitis grave y enfermedad perianal fistulizante
Manifestaciones sistémicas	Artritis, conjuntivitis, úlceras cutáneas, alteraciones ungueales y talla baja	Eritema nodoso, anemia, talla baja, desnutrición grave	Artritis, fiebre, eritema nodoso, pérdida de peso e infecciones cutáneas/otológicas
Estudio genético	Exoma	Exoma negativo → genoma positivo	Estudio genético familiar dirigido
Biológicos recibidos	Adalimumab → infliximab → ustekinumab	Adalimumab → infliximab → vedolizumab	Infliximab
Gen	<i>FOXP3</i>	<i>XIAP</i>	<i>XIAP</i>
Variante/clasificación	c.1222G > A (p.Val408Met), hemicigota, patogénica	c.612_614del p.(Gly205del), hemicigota, probablemente patogénica	c.612_614del p.(Gly205del), hemicigota, probablemente patogénica
Diagnóstico molecular	Síndrome IPEX	Deficiencia de <i>XIAP</i> (XLP2)	Deficiencia de <i>XIAP</i> (XLP2)
Desenlace/estado actual	TPH realizado; fallecimiento por complicaciones postrasplante	En evaluación para TPH	En evaluación para TPH

En conjunto, los tres pacientes presentaron señales de alarma sugestivas de una etiología monogénica subyacente, expresadas de manera variable como inflamación intestinal grave con ulceraciones profundas, manifestaciones mucocutáneas y sistémicas, enfermedad perianal fistulizante, infecciones recurrentes, historia familiar sugestiva y refractariedad a diferentes líneas de tratamiento (Figura 1).

Figura 1. Espectro clínico de la EII Crohn-like asociada a errores innatos de la inmunidad

A. Vista endoscópica con múltiples ulceraciones profundas y difusas, marcada friabilidad mucosa y exudado fibrinoso, indicativos de inflamación intestinal grave. B: Infecciones mucocutáneas recurrentes, consideradas señales de alarma para una etiología monogénica. C: Enfermedad perianal fistulizante grave y refractaria al tratamiento biológico.

Discusión

La EII de inicio muy temprano y temprano, definida por su aparición antes de los 6 y 10 años respectivamente, constituye un subgrupo único dentro del espectro de la EII pediátrica. A diferencia de los casos de inicio más tardío, estos pacientes suelen presentar una forma más agresiva, con compromiso multisistémico, curso clínico refractario y una alta sospecha de patologías monogénicas subyacentes, especialmente aquellos de inicio muy temprano.^{4,6} Sin embargo, en estos pacientes la edad de presentación no debe considerarse un criterio excluyente.⁷ En una cohorte de 1005 pacientes pediátricos con EII sometidos a secuenciación de exoma completo, se identificaron variantes asociadas con enfermedad monogénica en el 7,8% de los menores de 6 años y en el 2,3% de los pacientes entre 6 y 18 años; entre los genes identificados se encontraban *XIAP* y *FOXP3*.⁸ En estos pacientes, la EII constituye la manifestación gastrointestinal de un error innato de la inmunidad determinado genéticamente. Su identificación es fundamental, ya que muchos pacientes no responden a la inmunosupresión convencional y pueden beneficiarse de terapias dirigidas, inmunomodulación específica o incluso TPH.⁹

La EII monogénica comprende un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que pueden clasificarse en seis grandes grupos: defectos de regulación inmune, defectos de células T y B, disfunción de la barrera epitelial, defectos fagocíticos, condiciones autoinflamatorias y otros errores innatos de la inmunidad.^{3,10} Su expresión clínica puede superponerse ampliamente con las formas convencionales de EII, comportándose como una verdadera “gran simuladora”. En la cohorte de Crowley *y col.*, el inicio antes de los 2 años, los antecedentes familiares de autoinmunidad, las manifestaciones extraintestinales y el requerimiento

de cirugía se asociaron con la presencia de enfermedad monogénica.⁸ Por ello, más que una característica clínica aislada, la combinación de edad de inicio, refractariedad terapéutica, manifestaciones sistémicas o mucocutáneas, infecciones recurrentes, enfermedad perianal grave e historia familiar sugestiva debe motivar la búsqueda de una etiología monogénica.

En el primer paciente, la identificación de la variante *FOXP3* c.1222G>A (p.Val408Met) en hemicigosis, clasificada como patogénica, permitió establecer el diagnóstico molecular de síndrome IPEX y reconocer que el fenotipo intestinal Crohn-like constituía una manifestación gastrointestinal del error innato de la inmunidad subyacente. *FOXP3* codifica un factor de transcripción esencial para el desarrollo y la función de las células T reguladoras, por lo que su alteración compromete la tolerancia inmunológica y puede ocasionar enteropatía, autoinmunidad y compromiso multiorgánico. Aunque el síndrome IPEX clásicamente presenta manifestaciones tempranas, su expresividad fenotípica es variable y se han descrito presentaciones más tardías e incompletas.¹¹ En un estudio multicéntrico internacional de 96 pacientes con IPEX genéticamente confirmado se documentó una amplia heterogeneidad fenotípica y ausencia de una correlación consistente entre el sitio de la variante y la evolución clínica.¹²

Los casos 2 y 3 ilustran un mecanismo diferente. En ambos se identificó la variante *XIAP* c.612_614del p.(Gly205del), clasificada como probablemente patogénica, estableciendo el diagnóstico de deficiencia de *XIAP* o síndrome linfoproliferativo ligado al X tipo 2. En estos pacientes, el fenotipo de EII Crohn-like constituyó una manifestación de la deficiencia de *XIAP* subyacente. Esta asociación está respaldada por estudios primarios:

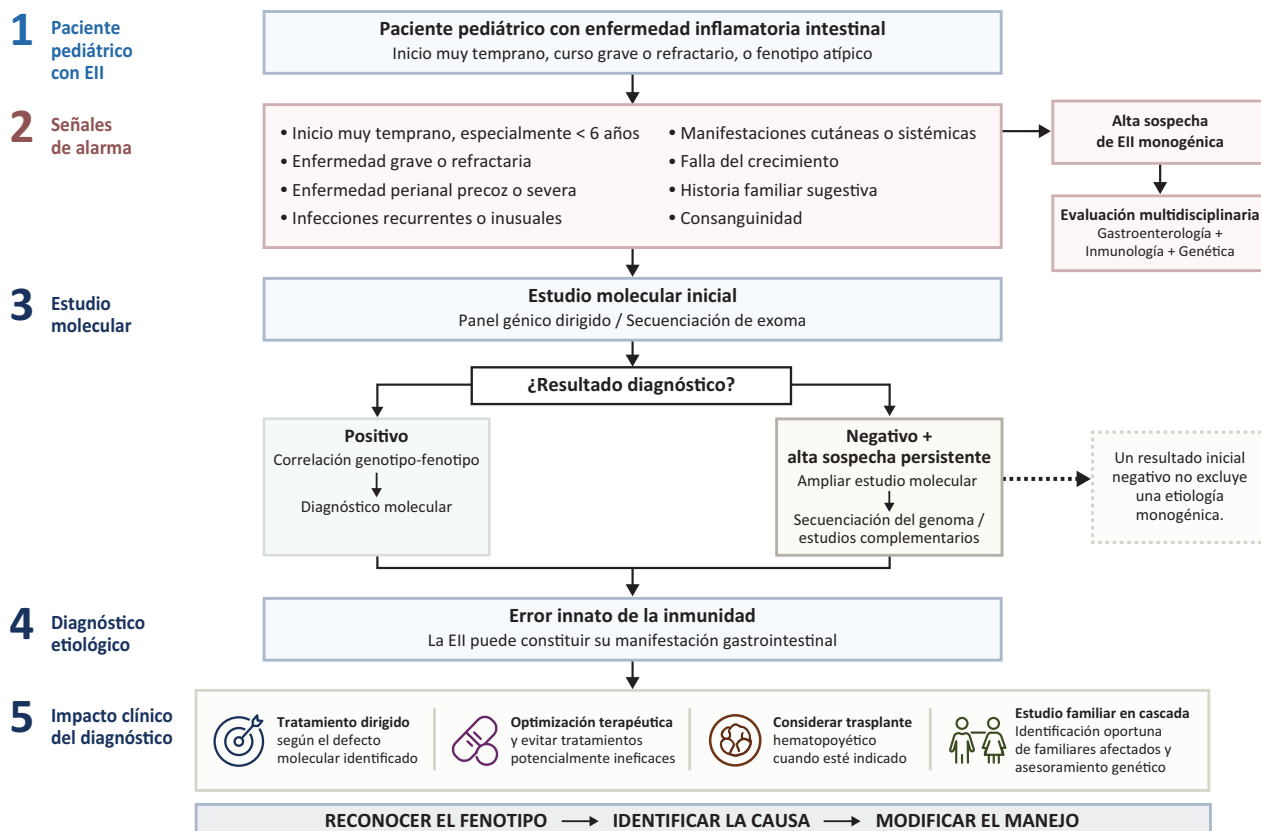
en una cohorte de 17 pacientes con variantes hemicigotas en *XIAP*, las características clínicas e histológicas de la enfermedad intestinal se superpusieron con las de la enfermedad de Crohn, con edades de inicio desde los 3 meses hasta los 41 años y un curso frecuentemente grave y de difícil tratamiento. Los estudios funcionales demostraron además la alteración de la señalización mediada por NOD2.¹³ Estos hallazgos refuerzan que la edad de presentación no permite por sí sola excluir una deficiencia de *XIAP*.

Uno de los principales aprendizajes de nuestra serie fue el valor del diagnóstico familiar en cascada. La identificación de la variante en *XIAP* en el paciente índice permitió realizar un estudio genético dirigido en su hermano adolescente, quien ya presentaba manifestaciones articulares y gastrointestinales, estableciendo la etiología molecular subyacente y orientando tempranamente su seguimiento y estrategia terapéutica. La relevancia de este espectro familiar resulta consistente con series de deficiencia de *XIAP* que han demostrado una considerable heterogeneidad de presentación, incluyendo enfermedad intestinal Crohn-like, linfocitosis hemofagocítica, esplenomegalia, fiebre recurrente e infecciones.¹⁴ Aunque

existían otros antecedentes familiares sugestivos, incluido un hermano con antecedente de falla hepática colestásica y sospecha clínica no confirmada de HLH durante la infancia, así como familiares maternos con EII y desenlaces fatales, no fue posible realizar la confirmación genética retrospectiva en esos familiares.

Desde el punto de vista clínico, la presencia de señales de alarma como el inicio muy temprano, enfermedad grave o refractaria, compromiso perianal precoz o grave, infecciones recurrentes o inusuales, manifestaciones cutáneas o sistémicas, falla del crecimiento y una historia familiar sugestiva debe aumentar la sospecha de una etiología monogénica y motivar una evaluación multidisciplinaria que integre gastroenterología, inmunología y genética.¹⁵ En estos pacientes, un resultado genético inicial negativo no excluye una causa monogénica cuando persiste una alta sospecha clínica, como ocurrió en nuestro paciente índice con deficiencia de *XIAP*, en quien la secuenciación del genoma permitió establecer el diagnóstico. La identificación del defecto molecular puede modificar el tratamiento, orientar la indicación de TPH en enfermedades seleccionadas y permitir el estudio familiar en cascada. Este abordaje diagnóstico se resume en la Figura 2.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal monogénica



EII, enfermedad inflamatoria intestinal; exoma, exoma completo; genoma, genoma completo.

La presencia de señales de alarma clínicas, familiares o de refractariedad terapéutica debe motivar una evaluación multidisciplinaria y considerar la realización de estudios moleculares. Ante un resultado inicial negativo, la persistencia de una alta sospecha clínica puede justificar la ampliación del estudio genético. La identificación de un error innato de la inmunidad puede modificar el manejo terapéutico, orientar la indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos y permitir el estudio familiar en cascada.^{2, 8, 13, 15-16}

En Colombia, datos multicéntricos recientes de 35 pacientes con VEO-IBD mostraron un estudio genético positivo en 12 de ellos (34,3%), incluyendo alteraciones en *FOXP3* en cuatro pacientes y *XIAP* en dos pacientes; ocho de los 12 pacientes con enfermedad monogénica requirieron TPH.¹⁷ Estos datos aportan evidencia regional y muestran la relevancia de incorporar el estudio de errores innatos de la inmunidad en pacientes seleccionados con EII pediátrica.

Finalmente, establecer la etiología molecular puede modificar de manera sustancial el tratamiento. El TPH constituye una estrategia potencialmente curativa para IPEX y deficiencia de *XIAP*, si bien tiene una morbimortalidad significativa. En IPEX, una cohorte internacional reportó una supervivencia global del 73,2% después del TPH, con el compromiso orgánico previo como determinante importante del desenlace.¹² En *XIAP*, una cohorte de 26 pacientes sometidos a TPH reportó una supervivencia del 84,6%, además de presentar una mejoría significativa de la inflamación intestinal.¹⁸ Los resultados del TPH en *XIAP* también parecen estar influenciados por el régimen de acondicionamiento; las primeras series mostraron una elevada mortalidad asociada a los esquemas mieloablativos, mientras que los regímenes de intensidad reducida se asociaron con mejores desenlaces; sin embargo, el procedimiento continúa asociado a complicaciones relevantes y su pronóstico depende también de factores como la compatibilidad del donante y el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped agudo.¹⁹⁻²⁰ El fallecimiento de nuestro paciente con IPEX por complicaciones postrasplante pone de manifiesto la importancia del diagnóstico oportuno, la adecuada selección del momento del TPH y su realización en centros especializados.

Este trabajo presenta las limitaciones inherentes a una serie de casos, por lo que sus hallazgos no permiten establecer estimaciones de frecuencia ni asociaciones generalizables. No se realizaron estudios funcionales complementarios para las variantes identificadas en *FOXP3* y *XIAP*; su interpretación se sustentó en la clasificación consignada en los informes genéticos y en la correlación con el fenotipo clínico. Asimismo, no fue posible realizar

la confirmación molecular retrospectiva en los familiares fallecidos, hecho que impide establecer si compartían el defecto genético identificado. A pesar de estas limitaciones, la serie ilustra el impacto clínico del diagnóstico molecular, tanto en la redefinición etiológica y terapéutica de la EII así como en la identificación de familiares potencialmente afectados mediante el diagnóstico en cascada.

Conclusión

La EII pediátrica de inicio temprano, grave o refractaria puede constituir la manifestación gastrointestinal de un error innato de la inmunidad. La presencia de señales de alarma clínicas y familiares debe motivar una evaluación genética temprana, incluso ante estudios moleculares iniciales negativos, cuando persiste una alta sospecha clínica. Identificar la etiología monogénica puede redefinir el diagnóstico, modificar las decisiones terapéuticas y orientar estrategias potencialmente curativas como el TPH. Además, como demuestra esta serie, el diagnóstico molecular puede trascender al paciente índice mediante el estudio familiar en cascada, permitiendo identificar oportunamente a otros familiares afectados.

Consideraciones éticas

El presente manuscrito corresponde a una serie de casos desarrollada conforme a los principios éticos vigentes, con aprobación por parte del Comité de ética. Se obtuvo consentimiento informado por escrito para la publicación de la información clínica e imágenes, garantizando confidencialidad y anonimización de los datos.

Consentimiento para la publicación. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes y/o de sus representantes legales para la publicación de la información clínica e imágenes incluidas en el presente artículo, garantizando la confidencialidad y anonimización de los datos.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, figuras y contenidos presentados en este manuscrito son originales y que se han respetado los derechos de propiedad intelectual de terceros.

Financiamiento. Los autores declaran que el presente trabajo no recibió financiamiento.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con el presente trabajo.

Aviso de derechos de autor

© 2026 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Sánchez Hernández DP y Vallejo Tamayo S. La gran simuladora: tres casos de enfermedad inflamatoria intestinal asociada a errores innatos de la inmunidad. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2026;56(3):357-364. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.597>

Referencias

- Podar U, Aggarwal A, Jayalakshmi K, Sarma MS, Srivastava A, Rawat A, *et al*. Higher Prevalence of Monogenic Cause Among Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease in Children: Experience From a Tertiary Care Center From Northern India. *Inflammatory Bowel Diseases*. el 3 de octubre de 2023;29(10):1572-8. DOI:10.1093/ibd/izac254
- Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, *et al*. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflammatory Bowel Diseases*. el 12 de mayo de 2020;26(6):820-42. DOI:10.1093/ibd/izz259
- Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(5):411. DOI:10.5223/pghn.2020.23.5.411
- Hall CHT, De Zoeten EF. Understanding very early onset inflammatory bowel disease (VEOIBD) in relation to inborn errors of immunity. *Immunological Reviews*. marzo de 2024;322(1):329-38. DOI:10.1111/imr.13302
- Van Rhee PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, *et al*. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's and Colitis*. el 1 de febrero de 2021;15(2):171-94. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjaa161
- Chapuy L, Leduc B, Godin D, Dampousse A, Patey N, Dal Soglio D, *et al*. Phenotype and outcomes of very early onset and early onset inflammatory bowel diseases in a Montreal pediatric cohort. *Front Pediatr*. el 4 de abril de 2023;11:1157025. DOI:10.3389/fped.2023.1157025
- Nambu R, Warner N, Mulder DJ, Kotlarz D, McGovern DPB, Cho J, *et al*. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. abril de 2022;20(4):e653-63. DOI:10.1016/j.cgh.2021.03.021
- Crowley E, Warner N, Pan J, Khalouei S, Elkadri A, Fiedler K, *et al*. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated With Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology*. junio de 2020;158(8):2208-20. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.023
- Baccarella A, Patel T, Conrad MA, Macchi M, Boyer B, Pickering O, *et al*. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant in Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. noviembre de 2025;23(12):2242-2252.e4. DOI:10.1016/j.cgh.2025.03.018
- Li QQ, Zhang HH, Dai SX. New Insights and Advances in Pathogenesis and Treatment of Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr*. el 1 de marzo de 2022;10:714054. DOI:10.3389/fped.2022.714054
- Consonni F, Ciullini Mannurita S, Gambineri E. Atypical Presentations of IPEX: Expect the Unexpected. *Front Pediatr*. el 5 de febrero de 2021;9:643094. DOI:10.3389/fped.2021.643094
- Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, Ricci S, Kucuk ZY, Bleesing JJ, *et al*. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. marzo de 2018;141(3):1036-1049.e5. DOI:10.1016/j.jaci.2017.10.041
- Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, Bègue B, Brousse N, Canioni D, *et al*. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. noviembre de 2014;134(5):1131-1141.e9. DOI:10.1016/j.jaci.2014.04.031
- Speckmann C, Lehmborg K, Albert MH, Damgaard RB, Fritsch M, Gyrd-Hansen M, *et al*. X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: The spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clinical Immunology*. octubre de 2013;149(1):133-41. DOI:10.1016/j.clim.2013.07.004
- Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, Snapper S, Elkadri A, *et al*. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J pediatr gastroenterol nutr*. marzo de 2020;70(3):389-403. DOI:10.1097/MPG.0000000000002567
- Charbit-Henrion F, Parlato M, Hanein S, Duclaux-Loras R, Nowak J, Begue B, *et al*. Diagnostic Yield of Next-generation Sequencing in Very Early-onset Inflammatory Bowel Diseases: A Multicentre Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. el 29 de agosto de 2018;12(9):1104-12. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy068
- Sánchez Hernández DP, Cuadros Mendoza CA, Sammaché K, Nieto J, Wilchez Luna A, Ramírez Urrego LC, *et al*. Enfermedad inflamatoria de inicio muy temprano (VEO-IBD) en Colombia: estudio multicéntrico [Póster]. Póster presentado en: VI Congreso PANCCO y V Congreso Colombiano GECCOL. 2026; Cartagena, Colombia.
- Ono S, Takeshita K, Kiridoshi Y, Kato M, Kamiya T, Hoshino A, *et al*. Hematopoietic Cell Transplantation Rescues Inflammatory Bowel Disease and Dysbiosis of Gut Microbiota in XIAP Deficiency. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. octubre de 2021;9(10):3767-80. DOI:10.1016/j.jaip.2021.05.045
- Marsh RA, Rao K, Satwani P, Lehmborg K, Müller I, Li D, *et al*. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. *Blood*. el 7 de febrero de 2013;121(6):877-83. DOI:10.1182/blood-2012-06-432500
- Arnold DE, Nofal R, Wakefield C, Lehmborg K, Wustrau K, Albert MH, *et al*. Reduced-Intensity/Reduced-Toxicity Conditioning Approaches are Tolerated in XIAP Deficiency but Patients Fare Poorly with Acute GVHD. *J Clin Immunol*. enero de 2022;42(1):36-45. DOI:10.1007/s10875-021-01103-6

Solution of the case: An Unusual Distal Esophageal Finding: An Endoscopic Challenge

Viene de la página 304

Case solution

The image corresponds to acute esophageal necrosis, also known as “black esophagus.” As illustrated in Figure 1B, upper gastrointestinal endoscopy demonstrated diffuse circumferential black discoloration of the distal esophageal mucosa with a well-demarcated transition at the gastroesophageal junction, a hallmark feature of acute esophageal necrosis. This condition is usually associated with severe underlying illnesses and the combination of multiple predisposing factors that contribute to esophageal mucosal injury. In this patient, sepsis secondary to peritonitis, advanced chronic kidney disease on peritoneal dialysis, type 2 diabetes mellitus, anemia, and hypoalbuminemia likely contributed to its development. Conservative treatment was initiated, including bowel rest, proton pump inhibitors, sucralfate, and management of the underlying infection, resulting in progressive clinical improvement. Early recognition of this condition is essential to reduce the risk of complications and guide timely treatment.

Follow-up and outcomes

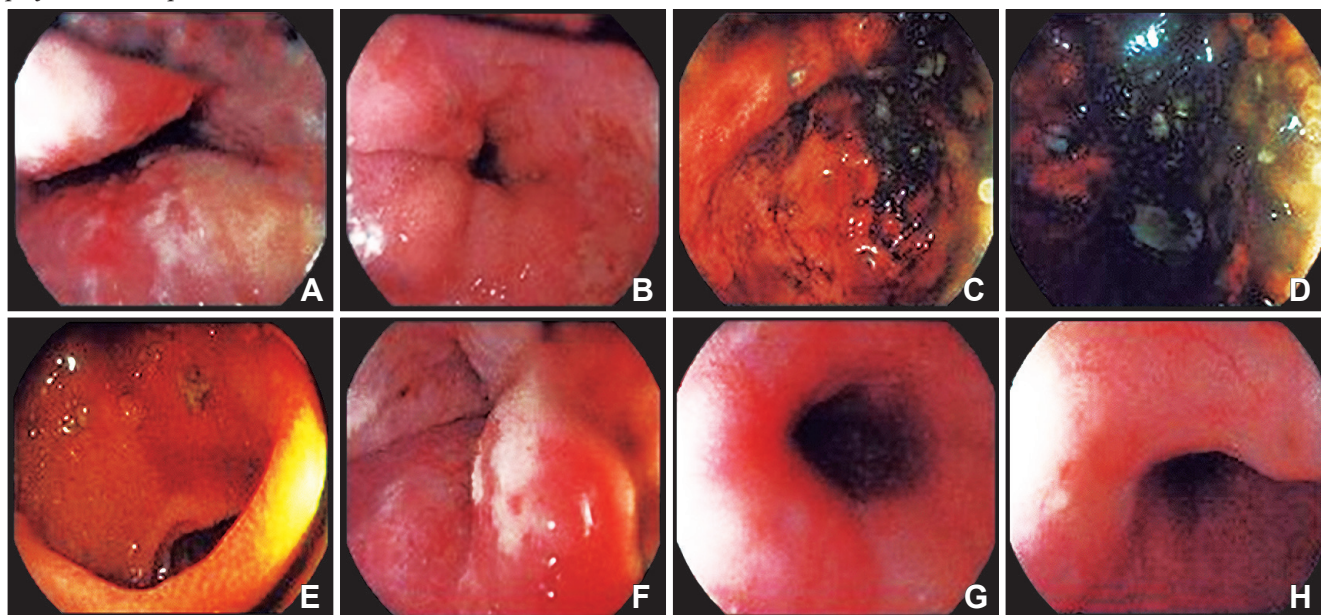
The patient showed progressive clinical improvement during hospitalization after initiation of conservative management. Coffee-ground emesis, dysphagia, and epigastric pain gradually resolved, and oral intake was progressively reintroduced. A liquid diet was initially tolerated and subsequently advanced as symptoms improved. No clinical evidence of early complications

of acute esophageal necrosis, including esophageal perforation or mediastinitis, was identified.

Given the sustained clinical improvement, resolution of upper gastrointestinal bleeding symptoms, progressive tolerance of oral intake, and absence of signs suggestive of esophageal perforation or other complications, repeat upper gastrointestinal endoscopy was not performed during the same hospitalization. The patient was discharged with outpatient follow-up by the Gastroenterology and Nephrology departments. During outpatient follow-up, an upper gastrointestinal endoscopy requested by the Gastroenterology Department was performed on September 23, 2025. The examination showed no residual endoscopic features of acute esophageal necrosis. Instead, severe Los Angeles grade D erosive esophagitis was identified, with linear, flat erosions greater than 5 mm involving approximately 90% of the esophageal circumference and along with remnants of old blood in the stomach (Figure 2). Proton pump inhibitor therapy was therefore continued.

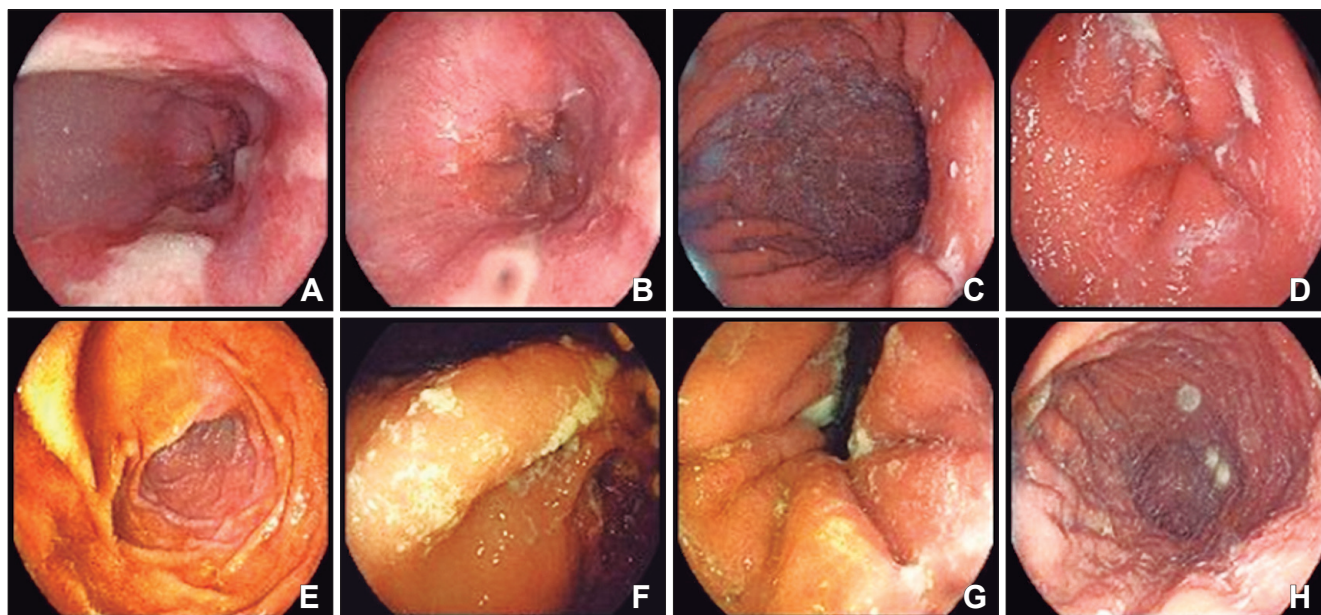
During a subsequent hospitalization for upper gastrointestinal bleeding, imaging studies demonstrated findings consistent with portal hypertension. Upper gastrointestinal endoscopy performed on October 27, 2025, revealed Los Angeles grade C erosive esophagitis and chronic gastropathy, without evidence of recurrent acute esophageal necrosis (Figure 3). The patient showed a favorable clinical response to medical management and was discharged on pharmacological therapy with continued outpatient follow-up.

Figure 2. During outpatient follow-up, a control upper gastrointestinal endoscopy requested by the Gastroenterology Department was performed on September 23, 2025



Panels A – H show the endoscopic findings after resolution of acute esophageal necrosis. Panel F demonstrates linear, flat erosive lesions of the distal esophagus, consistent with Los Angeles grade D erosive esophagitis, involving approximately 90% of the esophageal circumference. No residual black discoloration characteristic of acute esophageal necrosis was observed. The stomach contained remnants of old blood.

Figure 3. Upper gastrointestinal endoscopy performed on October 27, 2025, during a subsequent hospitalization for upper gastrointestinal bleeding



Panels A – H show the endoscopic findings. Panel B demonstrates two longitudinal erosions measuring 15 mm and covered with fibrin in the distal third of the esophagus, consistent with Los Angeles grade C erosive esophagitis. No evidence of recurrent acute esophageal necrosis was identified. The stomach contained whitish residual material, and the mucosa of the fundus, body, and antrum showed moderate edema and mild erythema.

Consent for publication. The authors certify that informed consent was obtained from the patient for the publication of her clinical information and images. The patient

understands that her name and initials will not be published and that all reasonable efforts will be made to protect her identity; however, complete anonymity cannot be

guaranteed. Approval by an Institutional Review Board or Research Ethics Committee was not required for the publication of this case report.

Intellectual property. *The authors declare that the data and figures presented in this manuscript are original and were carried out at their institutions.*

Funding. *The authors declare that there were no external sources of funding.*

Conflict of interest. *The authors declare that they have no conflicts of interest in relation to this article.*

Copyright



© 2026 *Acta Gastroenterológica latinoamericana*. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: Merino-Soriano J, Gálvez Romero J L, Báez Núñez A *et al.* An Unusual Distal Esophageal Finding: An Endoscopic Challenge. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2026;56(3):365-367. <https://doi.org/10.52787/agl.v56i3.667>

References

1. Schizas D, Theochari NA, Mylonas KS, *et al.* Acute esophageal necrosis: A systematic review and pooled analysis. *WJGS*. 2020;12(3):104-115. DOI:10.4240/wjgs.v12.i3.104
2. Gurvits GE. Black esophagus: Acute esophageal necrosis syndrome. *WJG*. 2010;16(26):3219. DOI:10.3748/wjg.v16.i26.3219
3. Dias E, Santos-Antunes J, Rodrigues-Pinto E, *et al.* Risk factors and clinical outcomes of acute esophageal necrosis: retrospective case series of a rare disease with “black” prognosis. *AGEB*. 2022;85(1):97-101. DOI:10.51821/85.1.9793
4. Gurvits GE, Cherian K, Shami MN, *et al.* Black Esophagus: New Insights and Multicenter International Experience in 2014. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):444-453. DOI:10.1007/s10620-014-3382-1
5. Colón AR, Kamboj AK, Hagen CE, *et al.* Acute Esophageal Necrosis: A Retrospective Cohort Study Highlighting the Mayo Clinic Experience. *Mayo Clinic Proceedings*. 2022;97(10):1849-1860. DOI:10.1016/j.mayocp.2022.03.018

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 56 N°3 año 2026