



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ESÓFAGO

ECOS Internacionales: “ERGE: lo más actual en diagnóstico y tratamiento”

G. Vázquez-Elizondo

ONCARE Gastro Center, Ciudad de México

Recibido el 8 de junio de 2022; aceptado el 17 de junio de 2022

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una anomalía muy frecuente en la civilización occidental. En los últimos años se han publicado nuevos criterios y metodologías para su apropiado diagnóstico y tratamiento,¹ lo cual la hace una de las alteraciones con mayor dinamismo científico en la gastroenterología. En los siguientes párrafos se resumen los trabajos más relevantes presentados durante el último Congreso de la *Digestive Disease Week (DDW)* en San Diego, Estados Unidos.

Actualidades en diagnóstico

El grupo italiano liderado por Savarino presentó un trabajo sobre la importancia del aclaramiento esofágico como mecanismo de compromiso de la mucosa y relación con síntomas; para ello se emplearon los nuevos índices de reflujo (*postreflux swallow induced peristaltic wave* e impedancia de la mucosa) en 230 pacientes con reflujo gastroesofágico. Los autores demostraron que el aclaramiento esofágico anormal es un mecanismo determinante en el daño a la mucosa y por ende en la generación de los síntomas.² En este mismo sentido, un equipo conjunto de Taiwán y Estados Unidos demostró en 52 pacientes con reflujo que aquéllos con peristaltismo secundario intacto tuvieron mejor aclaramiento

y menor sensibilidad en respuesta a una infusión de ácido en el esófago, con menores valores de impedancia (y por tanto de integridad de la mucosa) en aquéllos con peristaltismo secundario comprometido.³ Un tercer trabajo en este mismo concepto, realizado por un grupo del *Brigham and Women's Hospital* conducido en 226 pacientes consecutivos con reflujo, demostró que el tiempo de exposición del bolo está relacionado con su tránsito, tras identificar una mayor proporción de síntomas globales y extraesofágicos en aquellos que presentaron tiempo anormal (y por tanto tránsito disminuido); esto sugiere un papel importante de este mecanismo en la fisiopatología del ERGE.⁴

El siguiente trabajo fue el del grupo de Vaezi, que demostró en 78 pacientes y en voluntarios sanos que un dispositivo de medición de impedancia (MiVu[®], Diversatek) puede identificar los fenotipos del reflujo en pacientes sintomáticos. Los autores emplearon mediciones en voluntarios sanos sin reflujo (endoscopia y pH-metría normales), así como en pacientes con síntomas de reflujo, en quienes documentaron alteraciones de la mucosa incluso sin considerar los resultados de la pH-metría.⁵

Otro trabajo que merece mención se enfocó en el tiempo necesario en la pH-metría para realizar el diagnóstico correcto de ERGE. El grupo de Katz, de la Universidad de Weill

Correspondencia de autor: Calzada San Pedro 255 Sur, Col. del Valle, San Pedro Garza García, C. P. 66220, Ciudad de México. Tel. 044 81 2004 6098. Correo electrónico: drgenarovazquez@gmail.com (G. Vázquez-Elizondo)

Cornell en Nueva York, presentó una serie de casos de 294 pacientes con registro de pH-metría prolongado (a través de cápsula inalámbrica), con incremento de la medición de 48 a 96 h. Los autores concluyeron que hasta el 12% de los pacientes tuvo un estudio positivo (inicialmente negativo) y que el 25% de los pacientes estudiados cambió su diagnóstico a uno positivo. De este modo, los autores sugieren que con la medición de 48 h se pierde una proporción significativa de pacientes que en realidad tienen reflujo.⁶

El siguiente estudio, que si bien no explora un concepto estrictamente nuevo, sí describe un tema muy relevante para la práctica clínica y el diagnóstico de la ERGE y lo revisó un grupo del *Massachusetts General Hospital*, que evaluó en 113 pacientes la utilidad del esofagograma baritado en el diagnóstico de la ERGE, al comparar los hallazgos contra la norma de referencia (pH-metría con impedancia de 24 h). Los autores demostraron una muy escasa correlación de kappa, así como pobres parámetros de valor predictivo positivo, negativo, sensibilidad y especificidad. Los autores concluyen que, aunque el esofagograma baritado es todavía una herramienta sumamente útil para evaluar la función y estructura esofágica, la prueba no debe considerarse una herramienta para diagnosticar la ERGE de significado clínico.⁷

Otro de los estudios interesantes es el del grupo del *Brigham and Womens Hospital*, que ahora evaluó la utilidad de la prueba de degluciones rápidas en pacientes con peristaltismo inefectivo. Los autores correlacionaron el promedio de la medición de la integral de contractilidad distal (DCI) en las degluciones múltiples con el promedio de la DCI de los tragos individuales y crearon un índice de estas mediciones. Al correlacionar el grado de este índice se encontró que a mayor índice menor número de episodios de reflujo y menor número de episodios de reflujo proximales. Los autores concluyeron que la prueba de degluciones rápidas puede emplearse como una maniobra provocadora en este grupo de pacientes y de esta manera predecir una mayor probabilidad de tener reflujo con extensión proximal.⁸

El último de los trabajos interesantes en cuanto al diagnóstico de la ERGE fue el de un numeroso grupo de Tokio. Los autores estudiaron a 82 pacientes con síntomas persistentes de reflujo, a quienes se sometió a la medición de la integral contráctil de la UEG (IC-UEG). Los autores demostraron que este índice predice razonablemente la presencia de reflujo patológico, además de ser un marcador de la integridad de la barrera de la UEG.⁹

Actualidades en tratamiento

En cuanto al tratamiento de la ERGE, existen algunos estudios presentados que exigen mención. El primero de ellos es el protocolo que evaluó el efecto del vonoprazán en comparación con el lansoprazol en pacientes con esofagitis erosiva y *H. pylori* negativos. Los resultados incluyeron a 1,024 pacientes (vonoprazán 10, 20 mg [n = 514] y lansoprazol 15, 30 mg [n = 510]) con algún grado de esofagitis erosiva (Los Ángeles A a D) y se evaluó la tasa de curación a las ocho semanas. Los autores encontraron una mayor tasa de curación de la esofagitis en el grupo del vonoprazán, particularmente en el grupo de esofagitis más grave (Los Ángeles C y D). Así concluyeron que el vonoprazán será un fármaco en especial útil para el control en este grupo de pacientes.¹⁰

El segundo trabajo sobre el tratamiento revisó el empleo de una combinación de pantoprazol e itoprida a dosis fijas (cápsula combinada) en 50 pacientes consecutivos en La India, con antecedentes de síntomas indicativos de superposición de ERGE y dispepsia, que no respondieron antes a una dosis diaria de pantoprazol de 40 mg. Los pacientes recibieron una dosis diaria en este estudio y se evaluó la efectividad en el control de los síntomas por medio de escalas. Los clínicos hallaron una mejoría sintomática a las seis semanas de seguimiento con un perfil de seguridad y tolerabilidad excelente. Se concluyó que esta combinación tiene una utilidad en pacientes con síndromes de superposición funcional.¹¹

El último trabajo interesante fue el del grupo holandés de Bredenoord, que estudió el efecto de STW5 (un preparado herbal) en los síntomas de reflujo en pacientes con dispepsia funcional. Para ello evaluaron a 18 pacientes que tenían criterios de Roma IV de dispepsia funcional y que además manifestaron pirosis o hallazgos en la endoscopia con esofagitis. Se les administró STW5 o placebo en una primera etapa y luego se cruzaron los grupos. Los autores encontraron que el STW5 redujo los episodios de reflujo ácido en aquellos pacientes con evidencia en la pH-metría de 24 h de forma estadísticamente significativa (p = 0.028). De modo adicional demostraron que los pacientes tardaron más tiempo en percibir el ácido después del tratamiento con STW5 (p = 0.042). De esta manera, los autores concluyeron que existe evidencia incipiente de un beneficio de STW5 en los síntomas de reflujo de los pacientes con dispepsia funcional por medio de un mecanismo de reducción de la hipersensibilidad esofágica.

Financiamiento

El autor recibió patrocinio para asistir a la DDW 2022 por parte de Alfa-sigma de México. No recibió honorarios por la elaboración de este manuscrito.

Conflicto de intereses

El autor ha colaborado como conferencista en los últimos cinco años para las empresas Chinoin México, Pfizer, Roche, MSD, Asofarma de México, Alfa-sigma de México, Carnot, Takeda, Novo Nordisk y Medtronics.

Referencias

1. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus [abstract]. *Gut* 2018;67(7):1351-62.
2. Ribolsi M, Frazzoni M, Cicala M, et al. Association between post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW) index and esophageal mucosal integrity in patients with GERD symptoms. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Mo1179.
3. Chen C-L, Wong M-W, Hung J-S, et al. Intact esophageal secondary peristalsis to acid infusion is associated with better mucosa integrity and acid sensitivity in patients with GERD. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1197.
4. Jenkins A, Cai J, Cricco-Lizza E, et al. Comparison of clinical and physiological characteristics of acid exposure time versus bolus exposure time on impedance-pH testing. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Mo1172.
5. Patel DA, Naik RD, Ojukwu KE, et al. Mucosal integrity testing can phenotype reflux patients: a prospective cohort study. Sesión

- de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 6.
6. Lee ME, Ghosh G, Rooney K, et al. Prolonged acid reflux monitoring: two days are not enough. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Mo1185.
 7. Bar N, Velez CD, Staller K, et al. Barium esophagram does not reliably detect clinically relevant reflux defined by 24-hour multichannel intraluminal impedance pH. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Mo1183.
 8. Cai J, Lo W-K, Cricco-Lizza E, et al. Magnitude of esophageal contractile reserve, as measured by mean multiple-rapid-swallow-to-single-swallow DCI ratio, is an independent predictor of proximal reflux burden in ineffective esophageal motility. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Mo1186.
 9. Masuda E, Tabuchi M, Tonishi T, et al. Clinical utility of EGJ-contractile integral, a novel HRM metric for EGJ barrier function, in refractory GERD. Sesión de carteles ePoster presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. EP1115.
 10. Laine L, Devault KR, Katz PO, et al. Double-blind randomized trial of the potassium-competitive acid blocker vonoprazan vs. the proton pump inhibitor lansoprazole in U.S. and european patients with erosive esophagitis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 883.
 11. Lakhtakia S, Pratap-Singh A, Singla N, et al. A pilot study to evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of pantoprazole and itopride capsules in patients with gastroesophageal reflux disease and overlapping dyspepsia. Sesión de carteles ePoster presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1201.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ESÓFAGO

Esófago de Barrett

J. L. Tamayo-de la Cuesta

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Hospital Civil de Culiacán

Recibido el 9 de junio de 2022; aceptado el 17 de junio de 2022

La incidencia de adenocarcinoma esofágico (ACE) en Estados Unidos ha aumentado. El esófago de Barrett (EB) se caracteriza por la presencia de metaplasia intestinal (MI) del epitelio esofágico y se considera una entidad premaligna, por lo que su atención es de vital importancia. En pacientes con EB, el grado de displasia observado por histología es aún el mejor predictor de progresión al cáncer. Aunque existen criterios establecidos para el diagnóstico histológico de displasia de bajo grado (DBG), todavía hay una considerable variabilidad interobservador entre las interpretaciones de los patólogos.

Algunos investigadores de Florida buscaron determinar la prevalencia de EB y ACE de acuerdo con la edad, para lo cual utilizaron los registros de salud de una base de datos para identificar a pacientes con diagnóstico de ACE y EB entre los años 2012 y 2019, los cuales se clasificaron según fuera la edad en tres grupos: pacientes jóvenes (18-44 años), de mediana edad (45-64 años) y adultos mayores (> 65 años). Los adultos de mediana edad mostraron una tendencia creciente a desarrollar más EB y ACE a lo largo de esos años, no atribuible a un mayor número de endoscopias realizadas para escrutinio. El análisis transversal en más de 5 millones de adultos demostró que aquéllos de 45 a 64 años experimentaron un incremento del 50% de EB con displasia y un aumento de casi el doble de ACE, mientras que

la prevalencia de ACE permaneció estable para los adultos mayores (prevalencia ajustada de EB: 304 por 100,000 a 466 por 100,000 y de ACE de 49 por 100,000 a 94 por 100,000, respectivamente).¹

En una revisión sistemática con metaanálisis de las publicaciones médicas en las principales bases de datos (PubMed/MEDLINE, Embase y Google Scholar) de los estudios de pacientes con DBG, en la cual se excluyó a los pacientes que recibieron tratamientos endoscópicos de erradicación (TEE) para EB, se evaluó la proporción de pacientes con DBG que progresan a DAG o ACE durante la vigilancia. Las tasas de incidencia de DAG o ACE para pacientes con DBG confirmada por al menos un patólogo experto fue de 0.061% por paciente-año de seguimiento (IC95%, 0.044-0.082; $I^2 = 90\%$; $p < 0.001$) y para pacientes sin DBG confirmada fue de 0.012% por paciente-año de seguimiento (IC95%, 0.007-0.017; $I^2 = 49\%$; $p = 0.10$). La diferencia en las tasas de progresión entre los dos subgrupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Los autores concluyen que la tasa de progresión de DBG a DAG y ACE es significativamente mayor cuando el diagnóstico de DBG se confirma por patólogos expertos en EB.²

La DBG es el mejor predictor de progresión maligna en el EB, pero ésta se sobrediagnostica hasta en el 75% de los casos, por lo que las guías recomiendan una revisión de la histología por patólogos GI expertos. TissueCypher® es una

Correspondencia de autor: Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa. Eustaquio Buelna No. 91, Col. Gabriel Leyva, C. P. 80030, Culiacán, Sinaloa, México. Tel. (667) 713 2606. Correo electrónico: gastrotamayo@gmail.com (J. L. Tamayo-de la Cuesta)

novedosa tecnología totalmente automatizada que, por medio de fluorescencia multiplexada, analiza 15 características de nueve biomarcadores relacionados con el riesgo de progresión maligna del EB. Con el propósito de evaluar el valor predictivo de TissueCypher® en pacientes con EB con DBG y comparar su rendimiento con un panel internacional de patólogos expertos y no expertos, se utilizó una cohorte de pacientes del estudio SURF,³ en el cual se comparó de manera aleatoria la vigilancia endoscópica contra el tratamiento de ablación con radiofrecuencia (ARF) en sujetos con DBG confirmada. Se evaluaron por medio de TissueCypher® 10 portaobjetos de 5 micras de todas las biopsias de la endoscopia inicial con diagnóstico de DBG, lo cual clasificó a los pacientes de acuerdo con los resultados como de riesgo bajo, intermedio o alto de progresión a DAG o ACE. Además, se digitalizaron dos laminillas teñidas con H&E y una de inmunohistoquímica para p53, para que las revisaran 29 patólogos expertos en EB y patólogos comunitarios de Estados Unidos, Reino Unido, Alemania, Países Bajos y Bélgica. Se estudió a 155 pacientes (79% varones), con edad promedio de 62 ± 10 años y longitud promedio de EB de C3M4. Durante un seguimiento promedio de siete años, 25 pacientes desarrollaron DAG/ACE (progresores) y 130 no lo hicieron (no progresores). El panel de patólogos reclasificó en promedio a 69% (intervalo, 13%-88%) de los casos de DBG como EB sin displasia y confirmó DBG en el 18% (7%-41%) de los casos. Clasificaron el 13% (0%-74%) de los casos como indefinidos para displasia. TissueCypher® redujo el 71% de los casos a riesgo bajo y calificó el 29% de los casos como riesgo de progresión intermedio/alto. Los patólogos mostraron una variabilidad significativa de la sensibilidad (intervalo, 32%-84%) y especificidad (12%-95%). TissueCypher® tuvo una sensibilidad para identificar progresores que superó el 79% de los patólogos, mientras que la especificidad fue comparable con la mayoría de ellos. Al final concluyeron que la revisión histológica de DBG por patólogos generales mostró una alta variabilidad interobservador y que TissueCypher proporciona una reevaluación objetiva de la DBG, lo que superó a la mayoría de los patólogos.⁴

Los estudios multicéntricos previos han demostrado que la coagulación con plasma de argón (APC) regular y la ARF logran tasas de remisión completa de la metaplasia intestinal (RC-MI) hasta de 70% a 80%. La coagulación con plasma de argón híbrido (APC-H) es una nueva tecnología que combina la inyección submucosa de un líquido para crear un cojín protector antes de la ablación, lo cual permite así alcanzar de manera segura una mayor profundidad del tejido. En un metaanálisis de seis estudios que evaluó las tasas de RC-MI con APC-H en el tratamiento del EB se incluyó a 202 pacientes. El 89.6% de ellos logró RC-MI (IC95%, 0.826-0.951; $I^2 = 37\%$). Hubo una tasa general de estenosis del 1.3% (IC95%, 0.00-0.04). La tasa general de efectos adversos mayores fue del 2.5% (IC95%, 0.004-0.058; $I^2 = 0\%$). El promedio en el número de sesiones de APC-H realizadas para lograr RC-MI en estudios individuales osciló entre 1.2 y 2.7. Este metaanálisis sugiere que la APC-H es una modalidad segura para el tratamiento del EB que logra tasas de RC-MI similares, si no superiores a la ARF.⁵

Otros estudios previos han demostrado la eficacia y seguridad de la crioblación (CRA) para el tratamiento de EB. En un estudio retrospectivo, cuyo objetivo principal fue evaluar la tasa de recurrencia de EB después de lograr RC-MI

con CRA en 34 pacientes, durante un seguimiento promedio de 28 meses y un promedio de 2.76 endoscopias después de RC-MI, cinco pacientes presentaron recurrencia de MI en un promedio de 30 meses después de la RC-MI, y uno mostró recurrencia de displasia. Todas las recurrencias de EB fueron del segmento corto limitadas a 1 cm del esófago distal. Después de un seguimiento promedio de 28 meses, la tasa de recurrencia de EB luego de conseguir RC-MI con CRA fue de 14.7% y 5.2% por 100 años-persona. No se observaron factores predictivos estadísticamente significativos para la recurrencia. Los autores concluyeron que la recurrencia de EB después de RC-MI con CRA es comparable a las otras modalidades endoscópicas disponibles.⁶

Otro estudio cuyo objetivo fue comparar la incidencia de MI y displasia recurrente en 671 pacientes tratados con éxito con ARF y CRA (604 tratados con ARF y 67 con CRA). El promedio de seguimiento después de alcanzar la RC-MI fue de 3.3 años en el grupo ARF y de 1.8 años en el grupo CRA. La incidencia de MI o de cualquier tipo de displasia (DBG, DAG o ACE) fue de 13.6% y 4.5% por 100 años-paciente en el grupo ARF en comparación con 9.2% y 6.9% por 100 años-paciente en el grupo CRA, y el único predictor independiente de recurrencia fue la longitud del segmento EB.⁷

Se expusieron los resultados preliminares de un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico internacional (estudio PREFER [17 países de Europa y Australia]), cuyo objetivo fue evaluar la seguridad de una conducta expectante con seguimiento regular posterior a la resección endoscópica radical de ACE submucoso en estadio T1b, el cual pretende incluir a 141 pacientes con seguimiento de cinco años. El desenlace primario son la supervivencia específica de la enfermedad a los cinco años y la supervivencia general; el desenlace secundario son la tasa de LNM y la recurrencia local. A la fecha del corte se ha incluido a 79 pacientes con seguimiento promedio de 19 meses: 50 pacientes de alto riesgo y 29 de bajo riesgo. Los primeros datos del estudio prospectivo en curso sugieren que en pacientes con ACE T1b de alto o bajo riesgo extirpado radicalmente, sin LNM al inicio, es factible llevar un protocolo de seguimiento endoscópico estricto y que la cirugía curativa es todavía una alternativa en los pacientes que desarrollan LNM (4%) o una recurrencia intraluminal local (5%) durante el seguimiento.⁸

Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiamiento alguno para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses en la elaboración de este trabajo.

Referencias

1. Qumseya BJ, Salioum R. Alarming increase in prevalence of esophageal cancer and Barrett's esophagus in middle-aged patients: findings from a statewide database of over five million patients. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 671.

2. Shah S, Shao-Guang JiS, Chehade NEH, et al. Progression of confirmed low-grade displasia to high-grade displasia and esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Sa1234.
3. Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, et al. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2020;92(3):569-74.
4. Khoshiwal AM, Frei NF, Duits LC, et al. An objective, fully automated Barrett's risk prediction assay outperforms most pathologists in risk stratifying Barrett's esophagus with low grade dysplasia. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 695.
5. Shah S, Chehade NEH, Truong A, et al. Treatment of Barrett's esophagus with hybrid argon plasma coagulation: a systematic review and meta-analysis of complete remission of intestinal metaplasia and stricture formation rates. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 620.
6. Jahromi BM, Prevallet A, Orendain N, et al. Long-term outcomes for cryotherapy of Barrett's esophagus. Sesión de trabajos en cartel presentada en: DDW 2022; mayo 21-24; San Diego, CA. Tu1145.
7. Sachdeva K, Alshelleh M, Dhaliwal LS, et al. Recurrence of intestinal metaplasia and dysplasia in patients successfully treated with radiofrequency and cryo-balloon ablation: a propensity score matched comparative analysis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 617.
8. Chan MW, Nieuwenhuis E, Janssen M, et al. Endoscopic follow-up of radically resected submucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: early results of an ongoing prospective, international, multicenter cohort registry (PREFER trial). Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 731.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ESÓFAGO

Esofagitis eosinofílica

A. Noble-Lugo

Servicio de Gastroenterología, Departamento de Enseñanza e Investigación, Hospital Español, Ciudad de México

Recibido el 7 de junio de 2022; aceptado el 28 de junio de 2022

El creciente conocimiento de la esofagitis eosinofílica (EE) ha llevado a la publicación de nuevas guías clínicas, así como a un creciente número de investigaciones sobre el tema, con énfasis en aspectos de diagnóstico y tratamiento.

Diagnóstico

Mucosa de aspecto beige: La EE se caracteriza por infiltración eosinofílica de la mucosa mayor de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (eos/HPF); sin embargo, la distribución de la mucosa afectada puede ser segmentaria o en parches, lo cual puede llevar a errores de muestreo. La mayoría de los pacientes con EE parece tener mucosa con coloración beige con *narrow band imaging* (NBI) en las áreas de mayor actividad. Ayaki et al. realizaron un estudio retrospectivo para determinar si la coloración beige de la mucosa podría ser un marcador que predice los sitios de inflamación activa, para lo cual analizaron 77 biopsias que dividieron en las procedentes de mucosa beige o mucosa no beige. Encontraron que 44 de 45 biopsias de mucosa beige en NBI mostraron inflamación activa y adelgazamiento de la capa superficial de la mucosa, por lo que tiene una sensibilidad de 97.8%, especificidad de 96.9% y precisión diagnóstica de 97.8%, por lo que podría utilizarse como marcador para predecir la actividad histológica en estos pacientes.¹

Cromoendoscopia: Pham et al. presentaron un estudio con el objetivo de evaluar si la cromoendoscopia con solución de yoduro de potasio (YP) podría mejorar la detección de EE. Incluyeron a 50 pacientes con disfagia y sospecha de EE (30 con EE confirmada por histología), sometidos a endoscopia con tinción de YP al 1% y se tomaron biopsias en los segmentos sin o con escasa captación de tinción para comparar con áreas de captación normal, lo que demostró que el número de eosinófilos (#eos) es mayor en las zonas no captantes (86 vs. 7 eos/HPF; $p = 0.01$). La cromoendoscopia con YP al 1% puede ser una técnica útil que permita obtener biopsias dirigidas en la EE.²

Biopsias gástricas y duodenales: Existe aún cierto grado de controversia respecto de la necesidad de tomar biopsias gástricas y duodenales a los pacientes con sospecha de EE, en particular en las endoscopias de seguimiento, ya que aumenta costos por el procesamiento de las biopsias. Wang et al. condujeron un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de EE que tuvieron al menos cuatro estudios endoscópicos ($n = 173$). Los autores señalaron que se encontraron anomalías gastrointestinales en 37.7% de las biopsias gástricas y duodenales y 80.1% de las anomalías ocurrió en ausencia de alteraciones macroscópicas. Debe destacarse que casi la mitad de las anomalías gastroduodenales exigió cambio en el tratamiento de los pacientes y que hasta 9% de los casos

Correspondencia de autor: Eugenio Sue 355-602, Col. Polanco, IV Sección, C. P. 11550, Ciudad de México. Tel. 55 5250 4140.
Correo electrónico: alenoble@gmail.com (A. Noble-Lugo)

se habría reclasificado como gastroenteritis eosinofílica de acuerdo con los resultados de las biopsias en las endoscopias de seguimiento. Este estudio apoya la conducta de tomar biopsias gástricas y duodenales no sólo en la endoscopia inicial, sino incluso en las endoscopias de seguimiento de EE, cualquiera que sea el aspecto endoscópico.³

Tratamiento

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): Los IBP son en la actualidad la primera línea de tratamiento de la EE. Cuando no hay respuesta histológica con IBP, puede considerarse el uso de esteroides tópicos (ET) como segunda línea. Visaggi et al. investigaron la utilidad de un segundo curso de IBP (IBP-2) en monoterapia para mantener remisión histológica después de ET cuando hubo falla primaria a IBP. Estos clínicos encontraron que 67% de los pacientes no respondedores al tratamiento primario con IBP mantuvo remisión con IBP-2 luego de la remisión histológica con ET.⁴ Otro estudio analizó los patrones de prescripción más frecuentes para EE y encontró que los IBP son el tratamiento más utilizado tanto para primera como para segunda línea (50% y 32.2%, respectivamente). Además, a pesar de que en general más de la mitad de los pacientes descontinúan los tratamientos en el transcurso de dos años, los IBP son la modalidad que más mantienen los pacientes y que menos modificaciones requiere en comparación con ET.⁵ Por último, un estudio demostró que los IBP son efectivos para mantener remisión clínica e histológica a tres meses cuando se administran una vez al día a dosis convencionales; además, si existe recaída tras la suspensión del IBP, se puede lograr una nueva remisión al aumentar la dosis al doble.⁶

Tabletas de budesonida orodispersables (TBO): Las TBO a dosis de 0.5 mg o 1 mg cada 12 h han demostrado ser efectivas en el tratamiento de la EE. Un estudio abierto con seguimiento hasta de 96 semanas (posterior a un estudio aleatorizado doble ciego TBO vs. placebo por 48 semanas) demostró su efectividad para prevenir recurrencias clínicas, endoscópicas o histológicas en pacientes adultos.⁷ Lucendo et al. estudiaron el efecto de TBO en la distensibilidad esofágica (medida por EndoFLIP®) y encontraron que TBO a dosis de 1 mg dos veces al día por seis semanas fue altamente efectivo para aumentar la distensibilidad esofágica de los pacientes.⁸ Por último, un estudio demostró que una dosis de 1 mg dos veces al día por 12 semanas mejoró los hallazgos inflamatorios, pero sobre todo los fibroestenóticos en pacientes adultos con EE activa que no habían logrado la remisión con tratamiento a seis semanas.⁹

Efecto de la obesidad en la respuesta al tratamiento de EE con esteroides: Un estudio retrospectivo de cohorte¹⁰ buscó determinar si la obesidad es un factor que altera la respuesta con tratamiento de ET. Estos clínicos encontraron una mayor respuesta histológica en pacientes no obesos comparados con obesos (61% vs. 47%; $p = 0.49$ para < 15 eos/HPF y 54 vs. 38%; $p = 0.02$ para < 6 eos/HPF), así como también mayor respuesta endoscópica y sintomática. El aumento del índice de masa corporal (IMC) se relacionó con menor respuesta al comparar con sobrepeso y más aún con peso normal. Por motivos aún inciertos, hay 7% menos respuesta histológica por cada punto que aumenta IMC, por lo que los pacientes obesos tienen una respuesta 40% menor que los no obesos.

Dupilumab (D-Mab): Es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea a un componente compartido del receptor de las interleucinas 4 y 13, con participación clave en la respuesta inflamatoria de tipo 2. El 20 de mayo de 2022, durante el desarrollo de *Digestive Disease Week* (DDW), la FDA aprobó el dupilumab (D-Mab) en inyección subcutánea, como tratamiento para pacientes con EE ≥ 12 años y con peso ≥ 40 kg. El estudio de fase 3 de D-Mab LIBERTY EoE TREET constó de tres partes: parte A en relación con la efectividad y seguridad de 300 mg D-Mab en adolescentes y adultos con EE por 24 semanas; parte C con tratamiento extendido y valoración de respuesta sostenida a la semana 52; parte B que estudió la dosis de 300 mg semanal o quincenal de D-Mab en comparación con placebo con seguimiento hasta la semana 24. En la parte A se aleatorizó a 81 pacientes 1:1 a D-Mab ($n = 42$) o placebo ($n = 39$) y ningún paciente de D-Mab y cinco pacientes de placebo requirieron tratamiento de rescate; posteriormente 77 continuaron a la parte C para evaluar eficacia y seguridad a largo plazo a dosis 300 mg semanales de D-Mab por 28 semanas adicionales: 40 pacientes del grupo D-Mab y $n = 37$ del grupo placebo. Para la semana 52, 55.9% del grupo D-Mab/D-Mab y 60% de placebo/D-Mab alcanzaron objetivo < 6 eos/HPF y 82.4% y 70% alcanzaron objetivo < 15 eos/HPF, respectivamente. La mejoría clínica, endoscópica e histológica fue significativa a las 24 semanas y se mantuvo a la semana 52.¹¹

Dellon et al. notificaron los resultados de la parte B en 159 pacientes aleatorizados a D-Mab ($n = 80$) respecto del placebo ($n = 79$) y determinaron la respuesta histológica a la semana 24 (pico de #eos/HPF) y mejoría clínica de disfagia por el cuestionario de síntomas de disfagia (DSQ). A la semana 24, 58.8% de los pacientes con D-Mab y 6.3% del grupo placebo lograron remisión histológica ($p < 0.0001$) y cambio en el puntaje de DSQ de -23.8 para D-Mab contra -13.9 de placebo ($p < 0.0001$). La tasa de aparición de efectos adversos fue similar (83.8% vs. 70.5%), con reacción en el sitio de punción y fiebre como los más comunes. Los autores demostraron mejoría histológica y clínicamente significativa en síntomas con D-Mab, además de tener un perfil de seguridad favorable.¹² Un informe complementario de la parte B presentó la información de 240 pacientes a los que aleatorizó 1:1:1 a D-Mab semanal ($n = 80$), D-Mab quincenal ($n = 81$) y placebo ($n = 79$); se observó que D-Mab de 300 mg semanal mostró mejora clínica, sintomática, endoscópica, histológica y molecular. Aunque la dosis quincenal no alcanzó el objetivo primario de cambio absoluto en DSQ ni el secundario de porcentaje de cambio en DSQ, en los demás parámetros (< 6 eos/HPF, porcentaje de cambio en cuenta eosinófila, cambio absoluto en el puntaje endoscópico EREFS y en el sistema de puntaje histológico HSS, pacientes con < 15 eos/HPF), la respuesta fue equiparable con la dosis semanal.¹³

Conclusiones

La publicación de nuevas guías que favorecen el reconocimiento de EE, la creciente investigación sobre el tema y en particular la autorización de un nuevo tratamiento para pacientes con EE no respondedores a los tratamientos habituales abren un nuevo panorama en la investigación de esta enfermedad y en el tratamiento de estos pacientes.

Financiamiento

No se recibió financiamiento económico para la elaboración de este manuscrito.

Conflicto de intereses

La autora declara ser conferencista de Laboratorios Asofarma y AstraZeneca.

Referencias

1. Ayaki M, Manabe N, Fujita M, et al. Beige mucosa may indicate the active sites of eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. EP1106.
2. Pham KDC, Lauritzen SS, Tjora E, et al. Chromoendoscopy with iodine-potassium iodine solution improves the detection of eosinophilic esophagitis [abstract]. *Endoscopy* 2022;54:S200.
3. Wang M, Tan X, Ewing JA, et al. The importance of routine gastric and duodenal biopsies on follow-up endoscopy for patients with eosinophilic esophagitis. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 993.
4. Visaggi P, Braiano Svizzero F, Mariani L, et al. Eosinophilic esophagitis: most non-responders to first course of PPI achieve sustained histological remission following sequential treatment with topical steroids and second course of PPI monotherapy. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 994.
5. Dellon ES, Xia Q, Quian EW, et al. Real-world treatment patterns and persistence in patients with eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1171.
6. Madero L, Ojeda A, Barragán J, et al. Efficacy of stepped therapy with proton pump inhibitors in adult patients with eosinophilic esophagitis after 12 months of follow up in our healthcare [abstract]. *United European Gastroenterol J* 2021;9(8): P0044.
7. Schlag C, Straumann A, Lucendo A, et al. Budesonide orodispersable tablets maintain clinical, histological and endoscopic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis: results from the 96-weeks open-label extension phase following the 1-year double-blind EOS-2 trial. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 881.
8. Lucendo AJ, Schlag C, Straumann A, et al. Budesonide orodispersable tablets improve the esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis: results from subset analysis of the randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled EOS-1 and EOS-2 trial [abstract]. *United European Gastroenterol J* 2021;9(8):OP179.
9. Miehke S, Lucendo AJ, Schlag C, et al. A 12-week treatment with budesonide orodispersable tablets in the EOS-1 trial for incomplete responders significantly improves both inflammatory and fibrostenotic endoscopic features in adult patients with active eosinophilic esophagitis [abstract]. *United European Gastroenterol J* 2021;9(8):OP178.
10. Ketchum CJ, Ocampo AA, Xue Z, et al. Higher body mass index is associated with decreased treatment response to topical steroids in adolescents and adults with eosinophilic esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. Su1184.
11. Laws E, Mujumdar U, Akinlade B, et al. Dupilumab efficacy and safety up to 52 weeks in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis: results from part A and part C of a randomized, placebo-controlled, three-part, phase 3 LIBERTY EoE TREET study. Sesión de trabajos orales presentada en: UEG Week virtual; 2021 octubre 3-5; late breaking abstracts II: Upper GI and IBD.
12. Dellon ES, Rothenberg ME, Bredenoord A, et al. Dupilumab improves histologic and clinical aspects of disease in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis at week 24: results from part B of the 3-part LIBERTY EoE TREET Study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 989.
13. Dellon ES, Rothenberg ME, Bredenoord A, et al. Clinical and histological improvements with weekly dupilumab treatment in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis at week 24: weekly and every 2 weeks' results from part B of the 3-part LIBERTY EoE TREET study. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 867a.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ESÓFAGO

Nueva tecnología en el estudio de enfermedades esofágicas

L. R. Valdovinos-García

Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México

Recibido el 9 de junio de 2022; aceptado el 17 de junio de 2022

Ésta es una revisión de los trabajos sobre nuevas tecnologías en el estudio de las enfermedades esofágicas presentados en la Semana de Enfermedades Digestivas del 2022 en San Diego, California. Los trabajos se han seleccionado a consideración del autor.

Fisiopatología de la acalasia

La acalasia es el prototipo de las enfermedades que afectan la función motora del esófago; en el trabajo del grupo de Torres-Villalobos¹ se intentó caracterizar el perfil de autoanticuerpos antimientéricos con la finalidad de identificar las posibles proteínas autoantigénicas en el músculo del esfínter esofágico inferior (EEI) de pacientes con acalasia. Se analizaron biopsias del músculo del EEI en tres grupos de pacientes: acalasia (n = 36), obstrucción al tracto de salida de la unión esofagogástrica (EGJOO) (n = 6) y donantes de órganos para trasplante (TD) (n = 16). Mediante inmunohistoquímica se evaluaron las células ganglionares, las células de Cajal, GAD65, PNMA2, S100, sustancia P y MMP-9, además de anticuerpos antineuronales (antifisina, CV2 y PNMA2 [Ma2/Ta]), los antígenos onconeuronales (Ri, Yo y Hu), la recoverina, la SOX-1, la titina y la zic4 mediante inmunotransferencia GAD65 y Tr. El tejido de los pacientes con acalasia tenía infiltrados inflamatorios heterogéneos con fibrosis y cifras más

altas de MMP-9 activada en comparación con EGJOO y TD, con un porcentaje bajo de células ganglionares y células de Cajal en pacientes con acalasia respecto de TD. Los pacientes con acalasia tenían una mayor expresión de GAD65 y PNMA2 en comparación con EGJOO y estas proteínas estaban ausentes en el tejido TD. La sustancia S100 y P no mostraron diferencia entre los tres grupos. Los pacientes con acalasia tenían autoanticuerpos anti-GAD65 (83%) y anti-PNMA2 (90%) frente a EGJOO (17% y 33%, respectivamente) y voluntarios sanos (10% y 0%, respectivamente). Se concluyó que la expresión ectópica específica de GAD65, PNMA/Ta2 y MMP-9 se vincula con la presencia de autoanticuerpos específicos dirigidos contra estas proteínas.

Tratamiento de la acalasia

El tratamiento paliativo de la acalasia consiste en disrupción del esfínter esofágico inferior (EEI). Para evaluar el resultado del tratamiento las medidas fisiológicas del EEI en pacientes tratados de acalasia son inconsistentes. El grupo de Arm² comparó la distensibilidad del EEI por endoFLIP (FLIP) y la IRP por manometría esofágica de alta resolución (MAR) con la finalidad de establecer cuál es mejor para predecir la respuesta. Se estudió a 234 pacientes con: FLIP (se consideró normal una distensibilidad por FLIP > 2 mm²/mmHg y

Correspondencia de autor: Puente de piedra 150, Torre II, Consultorio 618, Col. Toriello Guerra, C. P. 14050, Ciudad de México. Tel. 55 9130 4617. Correo electrónico: drprapul@gmail.com (L. R. Valdovinos-García)

diámetro > 16 mm), MAR (se consideró normal IRP < 15 mmHg), esofagograma de bario cronometrado (se consideró EBC normal una retención menor de 5 cm a los 5 min) y escala de puntuación de Eckardt (se consideró EC normal < 3 puntos). Como predictor para ambos EBC y EC alto, la IRP presentó un OR de 2.1 (1.1-3.8) y el FLIP tuvo un OR de 20.3 (4.4-95). De 58 pacientes con EBC anormal y EC alto, el 14% tenía IRP y FLIP anormales en comparación con 19% con IRP y FLIP normales. De 83 pacientes con EBC y EC normales, el 1% mostró IRP y FLIP anormales frente al 36% con IRP y FLIP normales. De esta manera se demostró que la IRP anormal en MAR y la apertura anormal de la UEG en FLIP casi siempre se relacionan con retención esofágica de bario y una respuesta sintomática deficiente. Sin embargo, la IRP y la distensibilidad normal en pacientes con malos resultados al tratamiento sugieren que existen mecanismos de fracaso terapéutico distinto de la miotomía incompleta.

Electroesofagograma

Para el diagnóstico de acalasia se requiere la manometría de alta resolución (MAR), una prueba que puede generar incomodidad en los pacientes. Hoy en día no existen pruebas o marcadores no invasivos disponibles para diferenciar entre la motilidad esofágica normal y la anormal. El grupo de Somarajan³ propone el electroesofagograma de superficie de alta resolución (EESG), que se realiza con 22 electrodos entre el cuello y el esfínter esofágico inferior, con 10 degluciones en posición semivertical. Esta prueba aplicada al esófago puede diferenciar el estado fisiológico de la acalasia. Se estudió a pacientes con acalasia (n = 8) y se compararon con controles sanos (n = 12); se identificó que los registros de superficie de EESG tienen una amplitud máxima significativamente menor en pacientes con acalasia en las regiones proximal y distal en comparación con individuos sanos: región distal en acalasia (m 75.2 ± DE 9.6 µV) contra controles sanos (m 121.2 ± DE 11.9; p < 0.01) en la región esofágica proximal en acalasia (m 65.1 ± DE 6.8 µV) contra controles (m 129.6 ± DE 11.7; p < 0.0001). En este primer informe del EESG se demuestra que éste proporciona información detallada sobre las firmas eléctricas de la motilidad esofágica.

Software de manometría portátil

Para interpretar la manometría se requiere un software (programa) instalado en un hardware (computadora); el grupo de Zifan⁴ desarrolló una aplicación móvil de análisis y visor de manometría que es asequible, intuitiva y con función de extracción de datos en tiempo real (presiones e impedancia). Con esta nueva aplicación se analizaron los registros MAR con impedancia (degluciones de 10 ml de solución salina) en 30 controles asintomáticos y 30 pacientes con disfagia funcional. Con el uso sólo de funciones de presión, resultó un ROC máximo con una AUC de 0.90. Con el uso de la impedancia (proporcional a la distensión) se obtuvo un ROC-AUC máximo de 0.92, lo que subraya la importancia de la distensión. La combinación de las características de presión e impedancia tuvo como resultado valores de 0.96. Se concluyó que el nuevo visor y analizador permite a todos los investigadores y médicos acceso para observar y analizar datos de manometría.

Disfagia no obstructiva e impedancia

No existen criterios diagnósticos basados en MAR con impedancia para el diagnóstico de la disfagia no obstructiva (DNO). Respecto de la medición objetiva de tránsito del bolo, en la actualidad se recomiendan estudios radiológicos (esofagograma cronometrado). Por impedancia existen parámetros cuantitativos para tránsito del bolo esofágico, como la integral de impedancia esofágica (IIE) y el volumen de impedancia invertida (VII); estos parámetros han mostrado buenas correlaciones con el tránsito del bolo. El grupo de Cha⁵ analizó a 36 pacientes (12 pacientes con acalasia, 12 con DNO, siete con motilidad normal, cinco con motilidad esofágica inefectiva y 12 controles asintomáticos). Se analizaron los datos manométricos y de impedancia con el software MATLABM (MathWorks Inc., Natick, MA, EU) que diseña una gráfica de superficie tridimensional de la conductancia (que es la inversa de la impedancia y proporcional a la distensibilidad). La de EII y VII pudieron distinguir eficazmente el grupo con acalasia de los grupos sin acalasia (AUROC: 0.83 para VII vs. 0.80 para EII; p = 0.73). Sin embargo, la relación VII fue significativamente mejor para diferenciar controles asintomáticos de pacientes con disfagia DNO (AUROC: 0.81 para VII vs. 0.68 en EII; p = 0.01). La relación VII tuvo mejor poder diagnóstico que la relación EII para diferenciar controles asintomáticos de pacientes con DNO (AUROC: 0.68 para VII vs. 0.51 para EII; p = 0.06). La relación VII fue consistentemente más baja en los controles y más alta en pacientes con acalasia, mientras que la relación EII no mostró un patrón consistente.

Inteligencia artificial y endoFLIP

El endoFLIP (imagen luminal funcional) evalúa la motilidad esofágica en respuesta a la distensión. Este estudio de Soni⁶ tiene el objetivo de desarrollar y probar una plataforma de inteligencia artificial (IA) que podría facilitar la interpretación de los estudios de FLIP; el protocolo incluyó a 678 pacientes y 35 controles asintomáticos con EndoFLIP y la manometría de alta resolución (HRM). Se catalogaron en tres grupos: acalasia, anormal sin acalasia y normal, una clasificación que realizaron dos esofagólogos experimentados. Para el modelo de la IA se tomaron las lecturas de diámetro sin procesar del estudio FLIP y se transformaron en un mapa de calor con la finalidad de utilizar redes/capas neuronales convolucionales para la inspección de imágenes. La primera etapa de la IA clasificó el estudio como "normal" o "no normal". El segundo paso, si era anormal, lo clasificó como anormal no acalasia o acalasia. Las etiquetas clínicas de FLIP incluyeron a 258 casos (36%) de acalasia, 265 (37%) anormales, sin acalasia, y 190 (27%) normales. Se logró un 82% de sensibilidad con una precisión promedio ponderada del 83% (AUC: 0.89). Se concluyó que la plataforma de IA proporcionó una interpretación precisa de la motilidad esofágica del FLIP en comparación con la impresión de intérpretes experimentados.

Financiamiento

No se recibió financiamiento alguno para realizar este escrito.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Torres-Villalobos G, Priego-Ranero A, Opdenakker G, et al. Autoantigen characterization in the lower esophageal sphincter muscle of patients with achalasia. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 717.
2. Domenico A, Dustin C, Kou W, et al. Effect of esophagogastric junction physiologic parameters on clinical outcomes after treatment for achalasia. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 713.
3. Somarajass S, Muszynski ND, Olson JD, et al. High resolution electroesophagram: a novel means of detecting esophageal function. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 712.
4. Zifan A, Xu P, Mittal RK. Withdrawn: esophageal manometry on the go: the world's first handheld and portable esophageal manometry viewer and analyzer. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 714.
5. Cha B, Choi K, Jung KW, et al. High-resolution impedance manometry for comparing bolus transit between patients with non-obstructive dysphagia and asymptomatic controls. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 715.
6. Soni P, Klug M, Kou W, et al. An artificial intelligence platform provided an accurate impression of the esophageal motility diagnoses from FLIP panometry studies. Sesión de trabajos orales presentada en: DDW; 2022 mayo 21-24; San Diego, CA. 716.