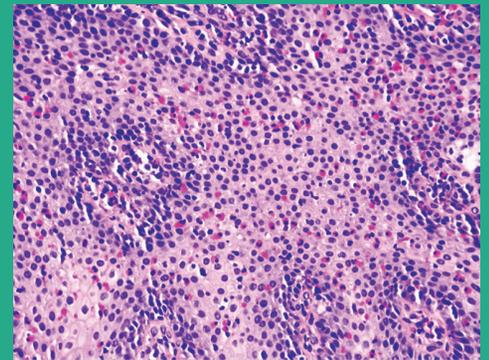
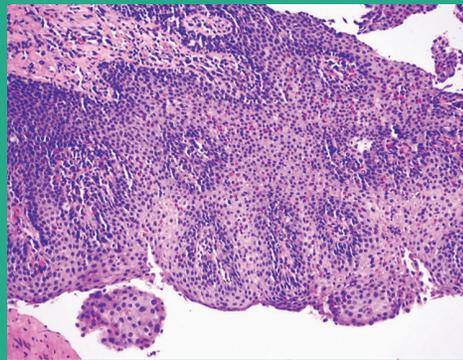
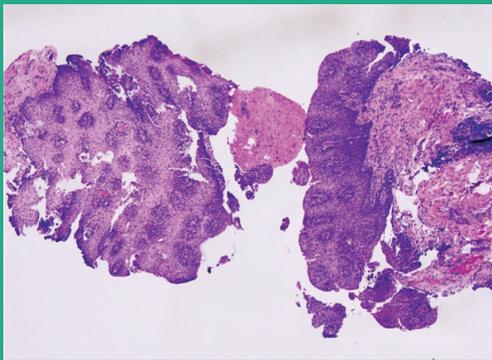


# Revista Colombiana de Gastroenterología

· [www.revistagastrocol.com](http://www.revistagastrocol.com) ·

· [www.gastrocol.com](http://www.gastrocol.com) · [www.scielo.org.co](http://www.scielo.org.co) ·



## ■ Trabajos originales

- Metilación de genes supresores tumorales en pacientes venezolanos con cáncer colorrectal
- Manejo y desenlaces de la pancreatitis aguda en un hospital de cuarto nivel
- Barreras para la atención en salud del cáncer gástrico, Santander, Colombia
- Caracterización clínico-patológica de la esofagitis eosinofílica en niños y adolescentes
- Características endoscópicas e histopatológicas de los pólipos colorrectales resecados endoscópicamente

## ■ Revisión de tema

- Intervencionismo endoscópico en la pancreatitis crónica
- Neoplasias quísticas pancreáticas

- Injuria hepática inducida por productos herbales (HILI)

## ■ Reporte de caso

- Síndrome de Lemmel documentado con ecoendoscopia
- Utilidad de la colangiopancreatoscopia directa en el manejo del cálculo pancreático
- El signo de la hermana María José
- Vedolizumab en tratamiento de colitis ulcerativa refractaria asociada con psoriasis
- Enfermedad de Crohn y linfoma primario de intestino delgado
- Trombosis venosa portal posesplenectomía por anemia hemolítica
- Dermatomiositis y colitis ulcerosa





# Revista Colombiana de Gastroenterología

Volumen 34 - Número 1  
Enero - Marzo 2019

---

## Director - Editor

JAIME ALVARADO BESTENE, MD.

---

## Editores Fundadores

Paulo Emilio Archila, MD.

Germán Liévano, MD.

---

## Comité Editorial

Everson Luiz de Almeida Artifon, MD, PhD. (Brasil)	Fauze Maluf-Filho, MD, PhD. (Brasil)
Camilo Blanco, MD, MSc. (Colombia)	Carolina Olano MD, MSc. (Uruguay)
Raúl Cañadas Garrido, MD. (Colombia)	Rolando José Ortega Quiróz, MD. (Colombia)
Guillermo de la Mora, MD, MSc. (México)	John Ospina Nieto, MD. (Colombia)
Javier Hernández, MD, MSc. (Colombia)	William Otero Regino, MD, MSc. (Colombia)
Luis Fernando Jaramillo, MD, MSc. (Colombia)	Alejandro Piscoya, MD, PhD. (Perú)
Luis Eduardo Linares, MD. (Colombia)	Eduardo Valdivieso, MD, MSc. (Colombia)
Jorge Iván Lizarazo, MD. (Colombia)	José Fernando Vera Ch., MD, MSc. (Colombia)

---

## Comité Científico

Todd Barón, MD, MSc. (USA)	Carlos Olimpo Mendivil, MD, PhD. (Colombia)
Oscar Alberto Bernal A., MD, PhD. (Colombia)	Raúl Monserat, MD. (Venezuela)
Fabiola Cabra T., MD, PHD. (Colombia)	William Otero R., MD. (Colombia)
Henry Cohen, MD, MSc. (Uruguay)	José Pinhata Otoch, MD, PhD. (Brasil)
Néstor Chopita, MD. (Argentina)	Álvaro J. Ruíz MD, MSc, FACP. (Colombia)
Fabián Emura, MD, PhD. (Colombia)	Fernando Sierra, MD, MSc. (Colombia)
Óscar Gutiérrez, MD. (Colombia)	Claudio Teixeira, MD, MSc. (Brasil)
Luis Jorge Hernández, MD, PhD. (Colombia)	Guido Villa-Gómez, MD. (Bolivia)
Édgar Jaramillo, MD. (Suecia)	

---

## Asistente Editorial

Olga Mejía Bustos

---

## Traducción

Theodore Adrian Zuur





**Asociación Colombiana  
de Gastroenterología**

Fundada en 1947

---

**Junta Directiva 2017 - 2019**

**Presidente**

Fabio Leonel Gil Parada, MD. Bogotá

**Primer Vicepresidente**

Fabian Juliao Baños, MD. Medellín

**Segundo Vicepresidente**

Jacobo Alfonso Feris Aljure, MD. Barranquilla

**Secretario**

Gustavo Adolfo Reyes Medina, MD. Bogotá

**Director Financiero**

Alejandro Concha Mejía, MD. Bogotá

**Vocal**

Fernando García del Risco, MD. Cartagena

**Vocal**

Luis Fernando Pineda Ovalle, MD. Bogotá

**Editor Libro Temas Escogidos de Gastroenterología**

Rodrigo de Jesús Castaño Llano, MD. Medellín

**Editor página Web**

Adriana Pardo Jaramillo, MD. Bogotá

---

**Asociación Colombiana de  
Endoscopia Digestiva**

**Presidente**

Arecio Peñaloza Ramírez, MD

**Secretario**

Camilo Blanco, MD

---

**Asociación Colombiana  
de Hepatología**

**Presidente**

Martín Alonso Garzón Olarte, MD

**Secretario**

Fernando Peñaloza Cruz, MD

---

**Asociación Colombiana  
de Coloproctología**

**Presidente**

Nairo J. Senejoa N., MD

**Secretario**

Juan Carlos Reyes M., MD

**REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA**

Publicación Oficial de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, con la colaboración de las Asociaciones Colombianas de Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología - ISSN 0120-9957  
Carrera 19c No.86 - 14, of. 203, Tel.: (571) 616 8315 / 5300422 / 5300423 / 6169950 / 6160345 Fax: (571) 616 2376.  
Correo electrónico: [revistagastro@cable.net.co](mailto:revistagastro@cable.net.co) Bogotá, D. C., Colombia.

Indexada en Pubindex - Índice Nacional de Publicaciones Seriadadas Científicas y Tecnológicas Colombianas de Colciencias -, LILACS - Índice de la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud -, Scielo Colombia - Biblioteca Virtual Scientific Electronic Library Online -, EBSCO Publishing y en el Sistema de Información Científica Redalyc - Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal -.

- Las opiniones expresadas en los artículos firmados son las de los autores y no coinciden necesariamente con las de los editores de la Revista Colombiana de Gastroenterología. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas como elección de productos, dosificación y métodos de empleo, corresponden a la experiencia y al criterio de los autores.
- Todos los textos incluidos en la **Revista Colombiana de Gastroenterología** están protegidos por derechos de autor. Conforme a la ley, está prohibida su reproducción por cualquier medio mecánico o electrónico, sin permiso escrito del Editor.

Precio de la suscripción: \$80.000.00 - Precio del ejemplar: \$20.000.00



**DISTRIBUNA  
Editorial**

[www.libreriamedica.com](http://www.libreriamedica.com)

**Coordinación editorial:**

Grupo Distribuna  
Carrera 9 B n.º 117 A - 05. Tel.: (571) 213-2379 • 215-8335 • 620-2294  
Bogotá, Colombia

**Impresión:** Gente Nueva. **Corrección:** Ligia Villarraga

**Diagramación:** Marcela Torres Caballero

[www.libreriamedica.com](http://www.libreriamedica.com)

# Revista Colombiana de Gastroenterología

## Trabajos originales

- Metilación de genes supresores tumorales en pacientes venezolanos con cáncer colorrectal: relación con estadio clínico de la enfermedad ..... 1  
*Relationship of Methylation of Tumor Suppressor Genes with Clinical Stage of Colorectal Cancer in Venezuelan Patients*  
 Alicia Elena Rojas de Atencio, Karelis Urdaneta, Jenny Zambrano, Raquel Atencio Rojas, Maribel Quintero, Jenny Cañizález.
- Manejo y desenlaces de la pancreatitis aguda en un hospital de cuarto nivel (Huila, Colombia), 3 años de experiencia ..... 10  
*Outcomes of Three Years of Experience Managing Acute Pancreatitis at a Fourth Level Hospital in Huila, Colombia*  
 Leidy Juliana Puerto H., Rolando Medina R., Luis Ramiro Núñez R., Héctor Conrado Jiménez S., Justo Germán Olaya R., Juan Felipe Sanjuán M., Sergio Andrés Puerto H., Carlos Mauricio Martínez M., María Mónica Medina C.
- Barreras para la atención en salud del cáncer gástrico, Santander, Colombia. Etapa exploratoria ..... 17  
*Barriers to Health Care for Gastric Cancer Patients in Santander, Colombia: Exploratory Stage*  
 Claudia Janeth Uribe P., Angélica María Amado N., Ana María Rueda P., Leydi Yurani Mantilla V.
- Caracterización clínico-patológica de la esofagitis eosinofílica en niños y adolescentes en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá ..... 23  
*Clinical Pathology Characterization of Eosinophilic Esophagitis in Children and Adolescents at Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá*  
 Leonardo F. Jurado, Jennifer Arroyave-Benavides, Ana Jiménez-Urbe, José Fernando Vera-Chamorro, Carolina Zambrano-Pérez, Rocío del Pilar López-Panqueva.

Características endoscópicas e histopatológicas de los pólipos colorrectales resecados endoscópicamente en una institución universitaria de Bogotá D. C. ....	31
<i>Endoscopic and Histopathological Characteristics of Colorectal Polyps Resected Endoscopically at a University Institution in Bogotá D. C.</i>	
Robin Germán Prieto O., Fredy Orlando Mendivelso D., Germán David Carvajal P., José Nicolás Rocha R., Diego Mauricio Aponte M.	

## Revisión de tema

Intervencionismo endoscópico en la pancreatitis crónica .....	38
<i>Endoscopic Intervention in Chronic Pancreatitis</i>	
Rodrigo Castaño Llano, Everson L. A. Artifon.	
Neoplasias quísticas pancreáticas: enfoque diagnóstico .....	52
<i>Diagnostic Approach to Cystic Pancreatic Neoplasms</i>	
Raquel Herranz Pérez, Felipe de la Morena López, Cecilio Santander Vaquero.	
Conceptos emergentes: injuria hepática inducida por productos herbales (HILI). Revisión de tema .....	61
<i>Emerging Concepts: Herb-Induced Liver Injury (HILI)</i>	
Doaneya Girón Peláez, Hernando Marulanda Fernández, William Otero Regino.	

## Reporte de caso

Síndrome de Lemmel documentado con ecoendoscopia .....	69
<i>Lemmel's Syndrome Documented with Endoscopic Ultrasound</i>	
Martín Alonso Gómez, Óscar Ruiz, Javier Estarita.	
Utilidad de la colangiopancreatoscopia directa en el manejo del cálculo pancreático, a propósito de un caso (con video) .....	73
<i>Usefulness of Direct Cholangiopancreatography for Management of Pancreatic Calculi: Case Study (with video)</i>	
Martín Alonso Gómez, Óscar Fernando Ruiz, Hernando Marulanda Fernández.	
El signo de la hermana María José, un hallazgo semiológico que no se debe olvidar. Reporte de un caso (con video) .....	76
<i>The Sister Mary Joseph Nodule, a Semiological Finding that Should not Be Forgotten. Case Report with Video</i>	
Martín Alonso Gómez, Javier Humberto Riveros, Hernando Marulanda Fernández.	
Vedolizumab en tratamiento de colitis ulcerativa refractaria asociada con psoriasis: reporte de caso .....	79
<i>Case Report of Vedolizumab Treatment of Refractory Ulcerative Colitis Associated with Psoriasis</i>	
Gabriel Alonso Mosquera-Klinger, María Alejandra Zambrano-Gustín, Jhon Jaime Carvajal.	
Enfermedad de Crohn y linfoma primario de intestino delgado: reporte de caso .....	85
<i>A Case Report of Crohn's Disease and Primary Small Bowel Lymphoma</i>	
Gabriel Alonso Mosquera-Klinger.	

Trombosis venosa portal posesplenectomía por anemia hemolítica. Reporte de caso y revisión de la literatura .....	91
<i>Case Report of Venous Portal Vein Thrombosis after Splenectomy to Treat Hemolytic Anemia and Review of the Literature</i>	
William A. Sarmiento-Burbano, William Otero-Regino, Julián Parga Bermúdez.	
Dermatomiositis y colitis ulcerosa: presentación de un caso .....	97
<i>A Case of Dermatomyositis and Ulcerative Colitis</i>	
Pedro Rosales Torres, Rafael Pila Pérez, Rafael Pila Peláez, Javier Artola González.	

A. H & E 4 X, muestra marcada acantosis, hiperplasia de células basales y papilomatosis.

B. H & E 20 X, muestra aumento de la celularidad intraepitelial, predominantemente de eosinófilos.

C. H & E 40 X, muestra infiltrado de eosinófilos con presencia de más de 80 por campo de alto poder (CAP).

Cortesía de los autores: Leonardo F. Jurado, Jennifer Arroyave-Benavides, Ana Jiménez-Uribe, José Fernando Vera-Chamorro, Carolina Zambrano-Pérez, Rocío del Pilar López-Panqueva.

Artículo: Caracterización clínico-patológica de la esofagitis eosinofílica en niños y adolescentes en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

# Metilación de genes supresores tumorales en pacientes venezolanos con cáncer colorrectal: relación con estadio clínico de la enfermedad

## Relationship of Methylation of Tumor Suppressor Genes with Clinical Stage of Colorectal Cancer in Venezuelan Patients

Alicia Elena Rojas de Atencio,<sup>1\*</sup> Karelis Urdaneta,<sup>2</sup> Jenny Zambrano,<sup>3</sup> Raquel Atencio Rojas,<sup>3</sup> Maribel Quintero,<sup>4</sup> Jenny Cañizález.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Zulia, Instituto de Investigaciones Genéticas. Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup> Universidad de Zulia, Departamento de morfofisiopatología. Escuela de Bioanálisis. Maracaibo, Venezuela.

<sup>3</sup> Universidad de Zulia, Instituto de Investigaciones Genéticas. Laboratorio de genética molecular.

<sup>4</sup> Universidad de Zulia, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis. Cátedra práctica profesional de hematología. Maracaibo, Venezuela.

<sup>5</sup> Universidad de Zulia, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Genéticas. Laboratorio de citogenética y genética de cáncer. Maracaibo, Venezuela.

\*Correspondencia: arojasa26@gmail.com.

Fecha recibido: 15/03/18  
Fecha aceptado: 28/06/18

### Resumen

El cáncer colorrectal es una enfermedad heterogénea, en cuya aparición se involucran factores hereditarios y ambientales. En las formas heredadas existen genes responsables de incrementar el desarrollo tumoral en los portadores, y se consideran a los factores medioambientales como responsables de gran parte de las formas esporádicas. El objetivo de este estudio fue analizar el estado de metilación de 5 genes implicados en la carcinogénesis colorrectal y su relación con los distintos estadios clínicos de estos tumores. Por una parte, nuestro análisis reveló que el estado de metilación de los promotores de los genes HMLH1 (*human mut homologue 1*), APC (*adenomatous poliposis coli*), P15, P16 y CDH1, considerados como unas de las alteraciones más tempranas en este proceso; fluctuaron entre 13,3 % para hMLH1 y 56,6 % para APC. También reveló que la inactivación epigenética de los genes APC y P16 podrían ser responsables de la aparición y de la progresión de los tumores ya que se encontraron en pacientes con estadio II. Por otra parte, los genes APC y p15 resultaron estar mutados en todas las etapas de la carcinogénesis, por lo que se involucrarían en todos los procesos tanto de inicio como de invasión y metástasis. Por último, nuestros resultados apoyan la utilización de la identificación de la metilación de los genes supresores ya que se están identificando dianas epigenéticas para el desarrollo de nuevos tratamientos de quimioterapia y está emergiendo como una estrategia con gran potencial dado que, en principio, las alteraciones epigenéticas son potencialmente reversibles.

### Palabras clave

Epigenética, cáncer colorrectal, evolución clínica.

### Abstract

Colorectal cancer is a heterogeneous disease which involves hereditary and environmental factors. The inherited forms have genes which are responsible for increasing the tumor development in carriers. Environmental factors are considered responsible for many sporadic forms. The objective of this study was to analyze the methylation status of five genes involved in colorectal carcinogenesis and their relationships with the various clinical stages of these tumors. Our analysis revealed that the methylation status of the promoters of genes HMLH1, APC, P15, P16 and CDH1, considered to be among the earliest alterations in this process, ranged from 13.3% for HMLH1 to 56.6% for APC. In addition, epigenetic inactivation of APC and P16 genes could be responsible for the appearance and progression of tumors since inactivation was found in stage II patients. On the other hand, the APC and p15 gene were mutated in all stages of carcinogenesis, so they could be involved throughout the processes of initiation, invasion and metastasis. Finally, our results support using identification of methylation of suppressor genes since they identify epigenetic targets for development of new chemotherapy treatments. This is emerging as a strategy with great potential since epigenetic alterations are, in principle, potentially reversible.

### Keywords

Epigenetics, colorectal cancer, clinical evolution.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) consiste en el crecimiento descontrolado de las células de la mucosa de estas regiones intestinales. Es considerado uno de los mayores problemas de salud pública en muchos países desarrollados. Es la segunda causa de cáncer en los Estados Unidos, lo cual parece controversial si se considera que es curable cuando se diagnostica a tiempo. La agencia EFE en Bogotá en 2018 (1) señaló que este tipo de cáncer ocasiona aproximadamente 49 000 casos al año, señalando además que las mayores tasas de Latinoamérica las presentan Uruguay (29,5 nuevos casos al año por cada 100 000 habitantes), Argentina (23,8/100 000), Cuba (19,7/100 000), Costa Rica (16,4/100 000), Brasil (15,8/100 000) y Chile (15/100 000); mientras que Guatemala (4,3/100 000) y Honduras (6,9/100 000) reportan las más bajas. En una franja intermedia se encuentran Colombia (12,9/100 000), Panamá (12,5/100 000), Paraguay (12,1/100 000), Perú (11,1/100 000), Ecuador (10,7/100 000), República Dominicana (10,2/100 000), Bolivia (9,1/100 000), Nicaragua (7,9/100 000) y México (7,8/100 000). En Venezuela, de acuerdo con las estadísticas de mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) en 2012, se registraron en hombres 1474 casos con 756 defunciones y para las mujeres, 1661 casos y 801 defunciones (2). En 2015 se diagnosticaron alrededor de 3500 casos en todo el país, según estadísticas de la Sociedad Venezolana de Oncología (3). El desarrollo del CCR se caracteriza por la desregulación genética y epigenética de las señales que ocurren como una cascada de transducciones a manera de multipasos cuya acumulación a largo plazo produce cambios epigenéticos que conducen a la aparición del CCR (4).

El estadio clínico-patológico es la mejor manera para predecir el curso de la enfermedad; sin embargo, este sistema ofrece solo estimaciones brutas que conducen al tratamiento innecesario de un gran número de pacientes, por una parte; y recurrencia de la enfermedad entre pacientes que solo recibieron cirugía, por otra parte (5). Junto con el hecho de que el riesgo de CCR aumenta con la edad y teniendo en cuenta que la población mundial está creciendo y envejeciendo, las próximas décadas pondrán una presión sin precedentes sobre las instituciones de atención en salud en el mundo. Por tanto, es necesario identificar biomarcadores moleculares para guiar las decisiones clínicas sobre cómo estratificar a los pacientes para regímenes de tratamiento óptimo; en particular, los pacientes con CCR en estadio II, a quienes no se les ofrece habitualmente terapia adyuvante, aunque alrededor del 20 %-30 % de ellos experimenta recaídas y muere en los 5 años posteriores a la cirugía; por su parte, los pacientes en estadio III mayores de 75 años no reciben terapia adyuvante de forma rutinaria,

aunque la evidencia sugiere que existe un beneficio de tal tratamiento (6).

Los biomarcadores pronósticos que distinguen entre pacientes de alto riesgo y bajo riesgo en estas etapas están altamente justificados. La regulación epigenética de la función génica juega un papel relevante en el desarrollo y la metilación es el mecanismo que asegura la expresión específica de tipos celulares de un limitado grupo o espectro de genes (7). Diferentes enfermedades, entre ellas el cáncer, presentan patrones alterados de metilación que cambian el balance epigenético perfecto que existe en las células normales (8). La metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) es un proceso dinámico eficientemente regulado, en el que las secuencias no metiladas pueden ser metiladas y los grupos metilo pueden perderse, por lo que los patrones de metilación de las células somáticas son el resultado de ambas actividades: metilación y desmetilación. La reacción de metilación del ADN está catalizada por las ADN metiltransferasas e involucra la transferencia del grupo metilo de la S-adenosil-L-metionina al carbono 5 de la citosina (9). Se han identificado 3 enzimas diferentes que llevan a cabo esta reacción conocidas como las *ADN metiltransferasas de mantenimiento* (DNMT1) y las *metilasas de novo* (DNMT3A y DNMT3B). En el ser humano, las ADN metiltransferasas con actividad *de novo*, DNMT3A y DNMT3B, adicionan un grupo metilo a la citosina del dinucleótido CpG no metilado, creando un nuevo CpG altamente hemimetilado (10).

Este patrón aberrante de metilación está caracterizado por una hipometilación global del ADN genómico y por hipermetilación de las áreas promotoras. Tales procesos conducen a inestabilidad genómica y al silenciamiento génico, respectivamente (11, 12). La represión transcripcional asociada con metilación aberrante de los islotes CpG en áreas promotoras es la consecuencia de intensos cambios de la estructura de la cromatina, producida por la interacción de metilcitosinas con diferentes complejos proteicos que reclutan enzimas que modifican histonas, como las acetilasas y metilasas de histonas (12).

Genes involucrados en diferentes vías metabólicas pueden sufrir metilación aberrante, incluidos los genes reparadores de ADN (*human mut homologue 1*, hMLH1), reguladores del ciclo celular como el APC (*adenomatous polyposis coli*), genes asociados con apoptosis e invasión celular, APC, DCC (*deleted in colorectal cancer*), SMAD (*mothers against decapentaplegic homolog*) y TP53 (proteína tumoral 53), entre otros. En los últimos años se han propuesto estudios de metilación en CCR con múltiples genes candidatos, entre ellos p16, MGMT (metilguanidina-ADN metiltransferasa), RASSF2A (*Ras association [RalGDS/AF-6] domain family member 2<sup>a</sup>*), APC, RUNX3 (factor de transcripción 3 relacionado con Runt) e IGF2 (factor de crecimiento insulínico tipo 2) (13). En estos

trabajos se ha encontrado que en la mayoría de los CCR, los análisis de la metilación del ADN han permitido asociar fenotipos metiladores con grupos específicos de tumores. Estos avances han sido posibles gracias a la aparición de nuevas metodologías en el campo de la investigación (14, 15).

El estudio de metilación génica de las áreas promotoras tiene al menos 4 posibles aplicaciones en clínica (16). Identificar células tumorales en muestras biológicas, como marcador pronóstico mediante metilación de genes individuales, marcadores de respuesta a quimioterapia u hormono-terapia, y reactivación de genes inactivados por metilación mediante el uso de fármacos demetilantes.

La posibilidad de revertir la metilación del ADN y reactivar aquellos genes afectados es una atractiva opción para su uso como un nuevo blanco terapéutico en el tratamiento del cáncer o de lesiones preneoplásicas (17, 18). Es por esto que el estudio de la metilación génica en los tumores de CCR permitirá, probablemente, identificar blancos génicos con diferentes utilidades en el análisis tumoral.

El objetivo de este estudio fue analizar la frecuencia de metilación de 5 genes supresores tumorales mencionados en otras investigaciones por estar involucrados en la carcinogénesis de pacientes con diagnóstico de CCR y relacionarlos con el estadio clínico presente en ese tumor.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se extrajo el ADN genómico de muestras de sangre periférica, ya que estudios previos han señalado la veracidad de los datos obtenidos con este tipo de muestra (19, 20) a 30 pacientes intervenidos quirúrgicamente con diagnóstico de CCR esporádico, antes de recibir su primer ciclo de quimioterapia en el centro para quimioterapias Onco-América del estado Zulia, Venezuela, en diferentes etapas de evolución, de diferentes sexos y edades. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Instituto de Investigaciones Genéticas (IIG) y todos los pacientes firmaron el consentimiento elaborado para tal fin. Para la extracción del ADN se utilizó la técnica combinada de Fenol/Sevag e inorgánica o *Salting Out* (21, 22) desarrollada en el Laboratorio de Genética Molecular del IIG.

La integridad del ADN se confirmó a través de una electroforesis en gel de agarosa al 1 %, en *buffer* TBE (tris, borato y ácido etilendiaminotetraacético) 1X a 100 V, tiñendo el gel con bromuro de etidio; posteriormente, se realizó la prueba de metilación específica mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (MSP) modificada con bisulfito de sodio (Promega) (19).

Para nuestro estudio, se seleccionaron genes supresores de tumores de diferentes vías metabólicas relacionados con el ciclo celular, entre ellos los inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, el *cyclin dependent kinase inhibitor 2B* (CDKN2B; *p15*) y *cyclin dependent kinase inhibitor 2A* (CDKN2A; *p16*), un inhibidor de las  $\beta$ -cateninas, el APC, el gen *hMLH1* probablemente el más importante de los genes reparadores de ADN genómico, relacionado con inestabilidad microsatelital; y el gen CDH1 (Caderina E), que codifica una proteína transmembrana que participa en el complejo de moléculas de adhesión involucrada en la metástasis e invasión tumoral (8, 9).

Para la modificación específica del ADN mediante PCR (MSP) con bisulfito de sodio se utilizó el kit *methyledge bisulfite conversion system* (Promega) (19). Para el estudio de la metilación específica se utilizaron los iniciadores presentados en la **Tabla 1**.

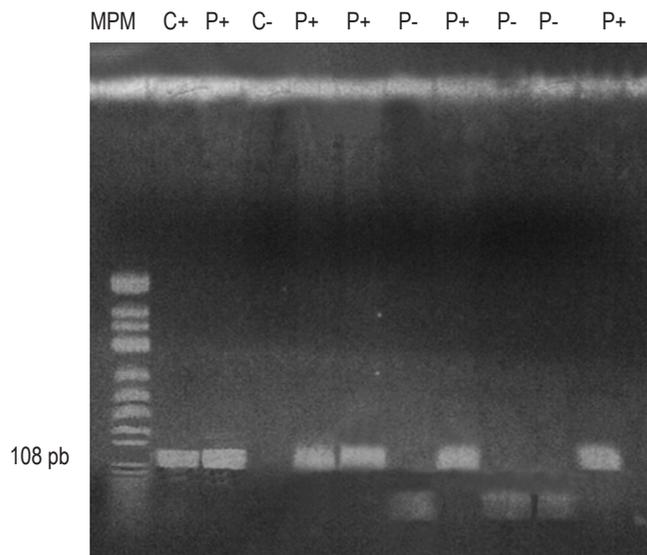
Posteriormente, se realizó la desulfuración utilizando los reactivos contenidos en el kit y se procedió a la amplificación de los productos modificados. Las reacciones se realizaron con aproximadamente 100 ng de ADN genómico modificado, 0,2  $\mu$ M de cada iniciador, 200  $\mu$ M de cada uno de los desoxinucleótidos trifosfatos, 1,5 mM de cloruro de magnesio (MgCl) y 0,75 U de polimerasa Taq (Promega) en un volumen final de 25  $\mu$ L. Se usó como control negativo 100 ng de ADN genómico sin modificar. Como control positivo de metilación se utilizó ADN genómico comercial (Promega) metilado con SssI (Biolab).

Los productos de PCR se visualizaron mediante electroforesis de gel de agarosa al 2 % en *buffer* TAE (tris, ácido acético, ácido etilendiaminotetraacético), teñidos con bromuro de etidio (**Figuras 1, 2 y 3**).

Se utilizó el índice de metilación como un indicador de la proporción de regiones promotoras metiladas respecto de

**Tabla 1.** Iniciadores utilizados en la metilación específica

Primer	Secuencia (sentido/antisentido)	Pares de bases	Temperatura reconocida
CDKN2B	GCGTTCGATTTTGC GGTT/CGTACAATAACCGAACGACCGA	147	60° C
CDH1	GCGTTTGGTCGCGGGAGTTC/TTCCCTCAAAAATCGTCCCAC	106	53° C
APC	TATTGCGGAGTGCGGGTC/TCGACGAACTCCCACGA	108	63° C
CDKN2A	TTATTAGAGGGTGGGGCGGATCGC/GACCCCGAACCGCGACCGTAA	149	66° C
hMLH1	AGAGTGGATAGTGATTTTAAATGT/ACTCTATAAATTACTAAATCTCTTCA	130	60° C

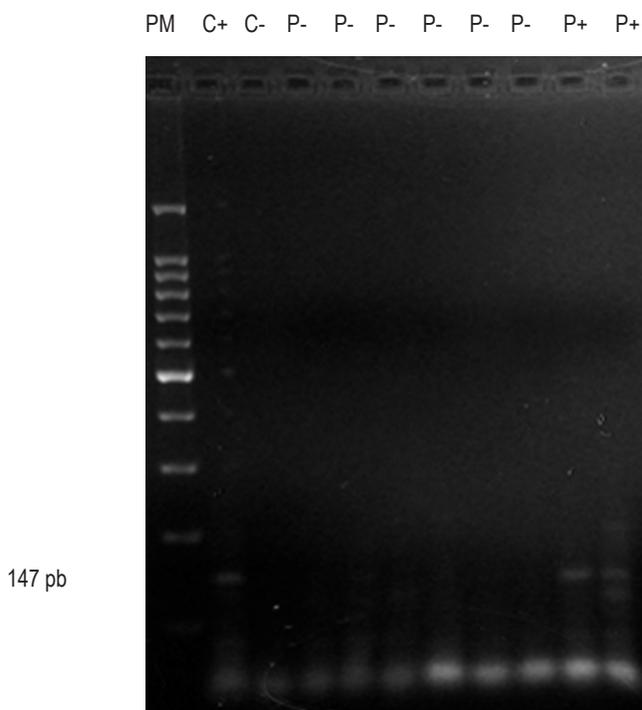


**Figura 1.** Corrida del gen APC muestra el carril 1: marcador de peso molecular (MPM); carril 2: control positivo (C+); carriles: 3, 5, 6, 8 y 11: pacientes positivos (P+); carril 4: control negativo (C-); carriles 7, 9 y 10: pacientes negativos (P-). pb: pares de bases.

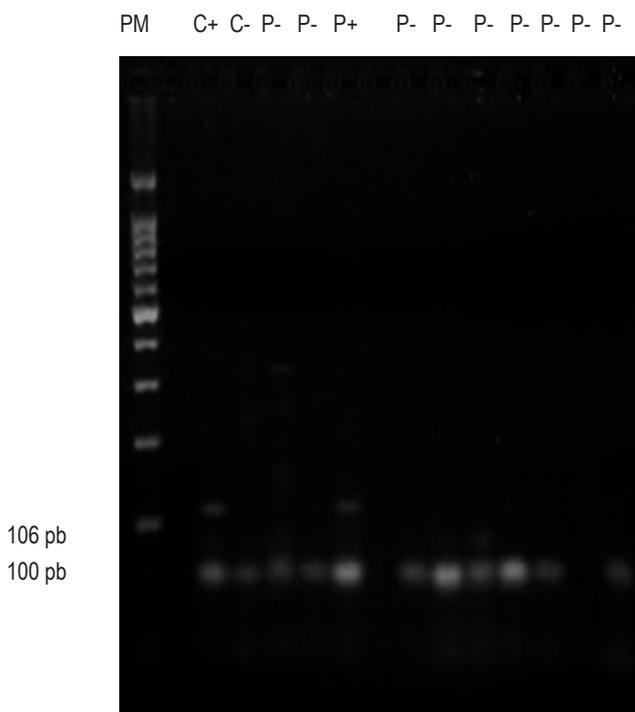
la totalidad de los genes estudiados y se calculó dividiendo el número de entre el número de genes analizados, y los productos metilados se agruparon en tablas y se analizaron con base en el porcentaje de metilación según el tipo de gen analizado y el estadio del tumor (**Figura 4**).

## RESULTADOS

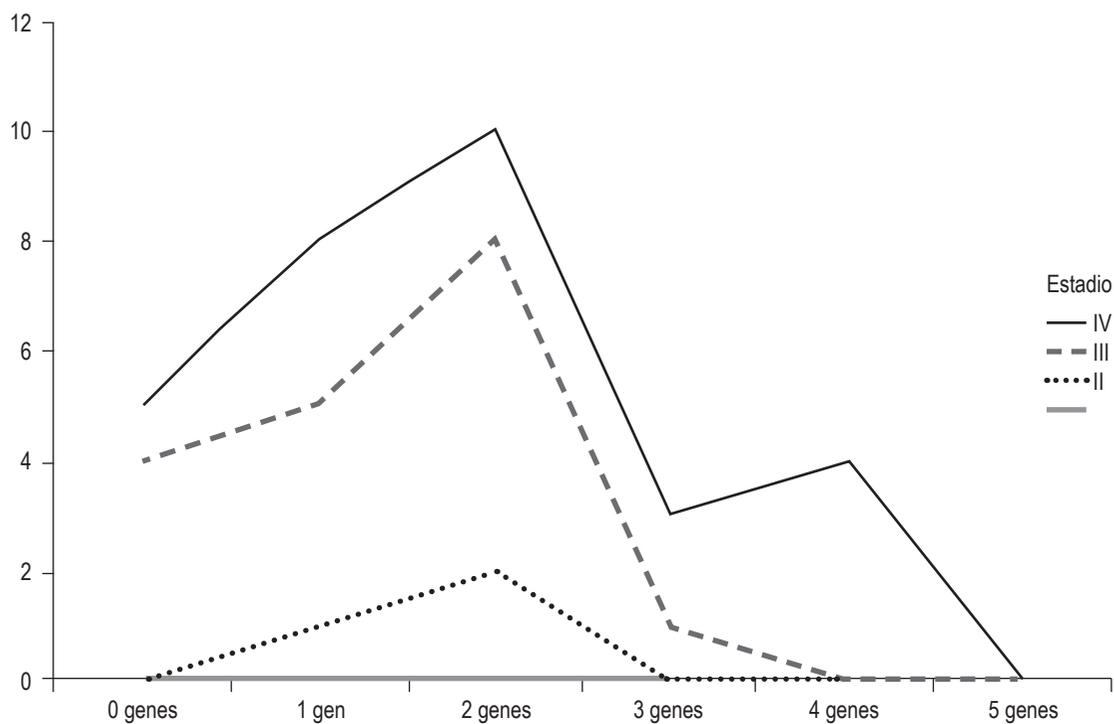
La **Tabla 2** muestra las características clínicas y el estadio de metilación de los 30 pacientes estudiados. La edad promedio de los pacientes fue de 60 años, el sexo masculino resultó ser el más frecuentemente afectado 20 de 30 (66,66 %). La mayor parte de los tumores (90 %) se encontraba en etapas III y IV del estadio de Ducks. El estado de metilación génica de las regiones promotoras de los genes estudiados en los 30 casos de tumores CCR analizados (**Tabla 3**) fluctuaron entre 7,70 % para hMLH1 y 32,89 % para APC. En general, las frecuencias de metilación de los genes analizados fueron similares a los promedios encontrados para ese órgano en particular. Dentro de las diferencias más destacables se encuentra la alta metilación del gen de



**Figura 2.** Gel de agarosa muestra corrida del gen P15. El carril 1 muestra marcador de peso molecular; el carril 2: control (+); carril 3: control (-); carriles 4-9: pacientes (-); carriles 10 y 11: pacientes (+).



**Figura 3.** Gel de agarosa muestra corrida del gen E-cadherin. M: marcador de peso molecular 100 pb, C+: control positivo, C-: control negativo, P+: paciente positivo, P-: paciente negativo.



**Figura 4.** Índice de metilación, por genes analizados y por estadio.

la E-caderina en los estadios III y IV. Por una parte, el gen hMLH1 se observó solo metilado en un 7,70 % en pacientes en estadio IV (**Tabla 3**). Por otra parte, se observó un mayor índice de metilación en pacientes con CCR en estadio IV en el que todos los casos presentaron al menos un gen metilado (**Figura 1**); sin embargo, se observaron diferencias en el estado de metilación de los diferentes genes en relación con el estadio del tumor (**Tabla 3**).

## DISCUSIÓN

La distribución de los patrones de metilación es específica de cada tipo celular y se establece durante el desarrollo embrionario. Esta alteración del ADN se ha descrito en varias enfermedades y en muchos tipos de cáncer. En la mayoría de estos casos la alteración puede ser por un incremento o hipermetilación que conlleva a una represión de la transcripción génica (9). En los últimos años, el interés sobre el estudio de la metilación del ADN en CCR ha ido incrementándose. Se han descrito alrededor de 50 genes relacionados con metilación en distintos estadios del CCR identificándose como potenciales biomarcadores (8, 23, 24).

En nuestro estudio se analizó el estado de hipermetilación de 5 glutaciones S-transferasa (GST), señalados por intervenir en distintas etapas de la carcinogénesis para diferentes cánceres, mediante la utilización de PCR MSP, en cuyos reportes se establece que la detección de la metilación encontrada puede ser utilizada como biomarcador en CCR (24).

La mayor frecuencia de metilación se encontró en el gen APC con un 32,89 %, (**Figura 1**) y en todos los estadios clínicos presentes (**Tabla 3**). Kudryavtserva y colaboradores (4) señalaron que la ausencia de función normal del gen APC resulta en la acumulación de  $\beta$ -cateninas con posterior inducción de la proliferación; este hecho corresponde con nuestros hallazgos, en los que el APC estaría involucrado en todos los eventos tanto de inicio como de proliferación y metástasis en CCR. Esto ha sido propuesto por otros investigadores como un iniciador de la vía de inestabilidad cromosómica (23, 24, 25).

El gen P15 fue segundo en frecuencia de metilación; la metilación de su promotor ha sido detectada en muy pocas series. Por esta razón, en algunas series de tumores colorectales en los que se ha analizado la metilación de P15 no

**Tabla 2.** Características clínicas y estado de metilación de los genes analizados

Estadio del CCR	P15	P16	HLML1	APC1	CDH1	Met	Sexo	Edad
II	No metilado	No metilado	Metilado	Metilado	No metilado	2	F	44
IV	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	Metilado	2	M	59
IV	Metilado	Metilado	Metilado	No metilado	No metilado	3	F	75
IV	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	Metilado	2	M	60
IV	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	No metilado	1	F	52
III	Metilado	Metilado	No metilado	Metilado	No metilado	3	M	62
III	Metilado	No metilado	No metilado	No metilado	No metilado	1	F	59
IV	No metilado	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	1	M	46
IV	Metilado	No metilado	Metilado	Metilado	No metilado	3	M	80
III	No metilado	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	1	F	51
III	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	No metilado	1	M	48
III	Metilado	Metilado	No metilado	No metilado	No metilado	2	M	65
IV	Metilado	No metilado	No metilado	No metilado	No metilado	1	M	58
IV	Metilado	No metilado	Metilado	Metilado	No metilado	3	F	79
III	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	Metilado	2	M	63
II	Metilado	No metilado	No metilado	No metilado	No metilado	1	M	56
III	No metilado	0	F	58				
III	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	No metilado	1	M	67
IV	No metilado	No metilado	Metilado	No metilado	Metilado	2	M	76
II	Metilado	Metilado	No metilado	Metilado	No metilado	3	M	23
III	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	No metilado	1	M	50
III	No metilado	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	1	M	72
IV	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	No metilado	1	M	62
IV	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	No metilado	1	M	62
III	Metilado	Metilado	No metilado	No metilado	Metilado	3	M	81
III	Metilado	No metilado	No metilado	No metilado	No metilado	1	M	53
III	Metilado	Metilado	No metilado	Metilado	Metilado	4	F	75
III	No metilado	No metilado	No metilado	Metilado	Metilado	2	M	60
III	No metilado	Metilado	No metilado	Metilado	No metilado	2	F	57
IV	No metilado	Metilado	No metilado	No metilado	Metilado	2	F	64

F: femenino; M: masculino; Met: número de genes metilados.

**Tabla 3.** Estado de metilación por genes estudiados y por estadio clínico

Genes analizados	Estadio II (%)	Estadio III (%)	Estadio IV (%)	Total (%)
P15	2 (6,66)	6 (20)	4 (13,33)	23,07
P16	1 (3,3)	2 (6,6)	5 (16,66)	15,39
HMLH1	0	0	4 (13,33)	7,70
APC	2 (6,6)	7 (23,33)	8 (26,66)	32,69
E-Cadherin	0 (0)	4 (13,33)	7 (23,33)	21,15

se ha detectado prácticamente metilación en este gen. En cuanto a nuestro trabajo, se detectó una tasa de metilación de 23,07 % (**Figura 2**), que es una tasa relativamente alta en relación con los trabajos concordantes con la ausencia de metilación observada en la población caucásica (**Figura 2**). Sin embargo, estudios en asiáticos han detectado frecuencias de metilación bastante altas (26,1 % y 68 %) (26, 27). En este caso, el origen geográfico de los pacientes podría también explicar la diferencia entre las frecuencias observadas en los estudios citados, ya que nuestro trabajo se realizó en poblaciones mestizas (28).

El gen CDH1 o E-caderina fue el tercero en frecuencia con un 21,15 % (**Figura 3**), este es otro GST cuya metilación del promotor se ha observado en varias neoplasias, como el cáncer de mama, pulmón y nasofaríngeo (15, 28, 29). En nuestra serie de CCR, se detectó una frecuencia media de metilación, más baja que la reportada por Wheeler y colaboradores (30) quienes detectaron una tasa de metilación en CDH1 (36 %), la metilación de este gen se ha considerado como responsable de la reducción de la expresión de la E-cadherina. Este gen ha sido involucrado con la aparición de metástasis, lo que corresponde con nuestro estudio, en el que se observó metilación en pacientes en estadios III y IV. Otros estudios no han detectado ninguna relación entre la alteración de este gen y la carcinogénesis colorrectal (Xu y colaboradores, 2004; Kim y colaboradores, 2006) (31, 32). Sin embargo; el tamaño de la muestra analizada podría estar en el origen de esas altas y discrepantes frecuencias observadas.

El GST p16 fue el cuarto en frecuencia, este constituye uno de los genes más frecuentemente alterados en las neoplasias humanas (26). En nuestra serie se detectó una tasa de metilación del 15,39 %. Esta es baja en relación con los descritos en otros estudios (hasta del 40 % aproximadamente) en los tumores colorrectales esporádicos (3, 27), pero similares a los de Van Rijnsvoever y colaboradores (33), e Ishiguro y colaboradores (26). La mayoría de las series de tumores analizadas en estos estudios proviene de pacientes que han sido sometidos a una resección quirúrgica de adenocarcinomas colorrectales esporádicos. Las excepciones las marcan los estudios de Esteller y Toyota (15, 27, 34), en los que la muestra de tumores analizada en el primero proviene de un banco de tumores, con una procedencia y unas características heterogéneas, y la metilación de p16 se detectó con una frecuencia del 35 %; mientras que en el segundo, la metilación se analizó en líneas celulares, establecidas a partir de adenocarcinomas de CCR, que se caracterizan por presentar unas tasas altas de metilación, y se encontró una frecuencia de metilación en p16 del 35,39 %. La mayoría de estos trabajos analizó la misma región del promotor de p16 mediante MSP, utilizando los mismos cebadores descritos por Herman y colaboradores (35) y

que se utilizaron también en el presente estudio, salvo el trabajo de Toyota y colaboradores (27), en el que la técnica utilizada es MCA (*Methylated CpG Island Amplification*), que consiste en la utilización de enzimas de restricción e hibridación. La principal diferencia entre estos estudios y el nuestro sería el origen geográfico de los pacientes analizados (28).

El gen hMLH1 fue el quinto en frecuencia (13,30 %; 4/30) y solo se observó en estadio IV de la enfermedad. Las frecuencias de metilación de este gen se presentan en forma heterogénea entre las diferentes publicaciones: en un estudio realizado en tumores gástricos esporádicos procedentes de 46 pacientes del norte de Brasil en el que se analizó la metilación de varios genes se detectó una frecuencia media de metilación del gen hMLH1 (21,74 %) (32, 36, 37). Xia y colaboradores en 2013 (38) señalaron que la metilación de este gen es heterogénea, encontrando un 33 % en tumores no seleccionados, pero cuando separó los esporádicos obtuvo una frecuencia de 16,4 %, similar a la encontrada en nuestro estudio; sin embargo, no encontró diferencias significativas en relación con el estadio del tumor. Zhang y colaboradores en 2013 (39) realizaron un metaanálisis sobre la prevalencia de mutaciones somáticas en el gen hMLh1 en CCR desde diciembre de 1993 hasta septiembre 2010, en el que concluyeron que este gen está principalmente relacionado con CCR hereditario y principalmente susceptible a mutaciones.

La utilización de dianas epigenéticas para el desarrollo de nuevos tratamientos de quimioterapia está emergiendo como una estrategia con gran potencial dado que, en principio, las alteraciones epigenéticas son potencialmente reversibles. Estos agentes modificarían los patrones de metilación del ADN o el estado de las histonas en las células tumorales a través de la alteración de la actividad de las enzimas responsables del establecimiento y mantenimiento de estos patrones. Los fármacos más estudiados son los demetilantes, que funcionan inactivando las metiltransferasas del ADN (DNMT). Estas enzimas son responsables de transferir el grupo metilo al carbono 5 del nucleótido citosina. Estudios clínicos están evaluando el uso de dosis bajas de inhibidores de DNMT en diferentes cánceres, incluido el de colon, para minimizar la toxicidad (40).

## REFERENCIAS

1. Agencia EFE. Cáncer colorrectal causa 49.000 muertes al año en Latinoamérica y va al alza. EFE [internet] 2018 [acceso el 20 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.efe.com/efe/america/sociedad/cancer-colorrectal-cause-49-000-muertes-al-año-en-latinoamerica-y-va-alza/20000013-3569151>.
2. Capote L. Resumen de las estadísticas de cáncer en el año 2012. [internet] 2012 [acceso el 28 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.oncologia.org.ve/site/userfiles/>

- svo/Estad%C3%ADsticas%20de%20c%C3%A1ncer%20en%20el%202012.pdf.
3. Villalta D, Sajo A, Ovalle P. Pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela año 2016. Caracas: Sociedad Anticancerosa de Venezuela y Centro de Estadística y Software Matemático (CESMa/USB); 2016.
  4. Kudryavtseva AV, Lipatova AV, Zaretsky AR, Moskalev AA, Fedorova MS, Rasskazova AS, et al. Important molecular genetic markers of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(33):5395-83. doi: 10.18632/oncotarget.9796.
  5. Bardhan K, Liu K. Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. *Cancers (Basel)*. 2013;5(2):676-713. doi: 10.3390/cancers5020676.
  6. Bannura G, Cumsille M, Contreras J, Melo C, Barrera A, Reinero, M et al. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal: Análisis multivariado de 224 pacientes. *Rev Med Chile*. 2001;129(3):237-46. doi: 10.4067/S0034-98872001000300001.
  7. Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodębski I. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World J Gastroenterol*. 2016;22(5):1745-55. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1745.
  8. Coppedè F. Epigenetic biomarkers of colorectal cancer: Focus on DNA methylation. *Cancer Letters*. 2014;342(2):238-47. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.030.
  9. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1148-59. doi: 10.1056/NEJMra072067.
  10. Doerfler W. DNA methylation and gene activity. *Annu Rev Biochem*. 1983;52: 93-124. doi: 10.1146/annurev.bi.52.070183.000521.
  11. Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals. *Hum Mol Genet*. 2000;9(16):2395-402. doi: 10.1093/hmg/9.16.2395.
  12. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics*. 2006;1(2):76-80. doi: 10.4161/epi.1.2.2762.
  13. Harrison S, Benziger H. The molecular biology of colorectal carcinoma and its implications: a review, *Surgeon* 2011;9(4):200-10. doi: 10.1016/j.surge.2011.01.011.
  14. Palacio Rúa KA, Muñeton Peña CM. Bases Moleculares del cáncer colorrectal. *IATREIA*. 2012;25:137-48.
  15. Esteller M, Corn PG, Baylin SB, Herman JG. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res*. 2001;61(8):3225-9.
  16. Roa JC. Genetic Methylation in carcinogenesis and its application in oncology. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(12):455-6.
  17. Mulero-Navarro S, Esteller M. Epigenetic biomarkers for human cancer: the time is now. *Crit Rev Onco Hematol*. 2008;68(11):1-11. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.03.001.
  18. Szyf M. The role of DNA hypermethylation and demethylation in cancer and cancer therapy. *Curr Oncol*. 2008;15(2):72-5.
  19. Mitchell S, Ross J, Drew H, Ho T, Brown G, Saunders N, et al. A panel of genes methylated with high frequency in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:54. doi: 10.1186/1471-2407-14-54.
  20. Luo X, Huang R, Sun H, Liu Y, Bi H, Li J, et al. Methylation of a panel of genes in peripheral blood leukocytes is associated with colorectal cancer. *Sci Rep*. 2016;6:29922. doi: 10.1038/srep29922.
  21. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting-out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215. doi: 10.1093/nar/16.3.1215.
  22. Methyl edge bisulfite conversion system. Promega [internet] [acceso el 10 de abril de 2017]. Disponible en: <http://worldwide.promega.com/~media/Files/Resources/Protocols/Technical%20Manuals/101/MethyEdge%20Bisulfite%20Conversion%20System%20Protocol.pdf>.
  23. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, Smits R, Kielman M, Gaspar C, et al. Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nature cell biology*. 2001;3(4):433-8. doi: 10.1038/35070129.
  24. Aoki K, Aoki M, Sugai M, Harada N, Miyoshi H, Tsukamoto T, et al. Chromosomal instability by beta-catenin/TCF transcription in APC or beta-catenin mutant cells. *Oncogene*. 2007;26(24):3511-20. doi: 10.1038/sj.onc.1210141.
  25. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2059-72. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.065.
  26. Ishiguro A, Takahata T, Saito M, Yoshiya G, Tamura T, Sasaki M, et al. Influence of methylated p15 INK4b and p16 INK4a genes on clinicopathological features in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(8):1334-9. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04137.x.
  27. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1999;96(15):8681-6. doi: 10.1073/pnas.96.15.8681.
  28. Berger M, Yang D, Sanakawa Y, Zhang W, Ning Y, Matsusaka S, et al. Impact of sex, age, and ethnicity/race on the survival of patients with rectal cancer in the United States from 1988 to 2012. *Oncotarget*. 2016;7(33):53668-78. doi: 10.18632/oncotarget.10696.
  29. Mahon G, Metzger B, Dicato M. Distribution of CDH13, CDH1, MGMT and PTEN promoter methylation and KRAS, BRAF and EGFR mutation in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(15 Suppl):e15073. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.e15073.
  30. Wheeler J, Kim H, Efstathiou J, Ilyas M, Mortensen N, Bodmer W. Hypermethylation of the promoter region of the E-cadherin gene (CDH1) in sporadic and ulcerative colitis associated colorectal cancer. *Gut*. 2001;48(3):367-71.
  31. Xu X, Jian Y, Zhang H, Sun M, Jun G, Xiang D, et al. Methylation profile of the promoter CpG islands of 31 genes that may contribute to colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2004;10(23):3441-54. doi: 10.3748/wjg.v10.i23.3441.
  32. Kim J, Rhee Y, Bae J, Kwon HJ, Cho NY, Kim MJ, et al. Subsets of microsatellite-unstable colorectal cancers exhibit discordance between the CpG island methylator

- phenotype and MLH1 methylation status. *Mod Pathol*. 2013;26(7):1013-22. doi: 10.1038/modpathol.2012.241.
33. Van Rijnsoever M, Elsaleh H, Joseph D, McCaul K, Iacopetta B. CpG island methylator phenotype is an independent predictor of survival benefit from 5-fluorouracil in stage III colorectal cancer. *Clin. Cancer Res*. 2003;9(8):2898-903.
  34. Goto T, Mizukami H, Shirahata A, Sakata M, Ishibashi M, Kigawa M, et al. Aberrant methylation of the p16 gene is frequently detected in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2009;29(1):275-7.
  35. Herman JC, Baylin SB. Gene Silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Eng J Med*, 2003;349(21):2042-54. doi: 10.1056/NEJMra023075.
  36. Moura Lima E, Ferreira Leal M, Cardoso Smith Mde A, Rodríguez Burbano R, Pimentel de Assumpção P, Bello MJ, et al. DNA mismatch repair gene methylation in gastric cancer in individuals from northern Brazil. *Biocell*. 2008;32(3):237-43.
  37. Michailidi C, Theocharis S, Tsourouflis G, Pletsas G, Kouraklis G, Patsouris E, et al. Expression and promoter methylation status of hMLH1, MGMT, APC, and CDH1 genes in patients with colon adenocarcinoma. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(12):1599-605. doi: 10.1177/1535370215583800.
  38. Li X, Yao X, Wang Y, Hu F, Wang F, Jiang L, et al. MLH1 promoter methylation frequency in colorectal cancer patients and related clinicopathological and molecular features. *PLoS One*. 2013;8(3):e59064. doi: 10.1371/journal.pone.0059064.
  39. Zhang R, Qin W, Xu GL, Zeng FF, Li CX. A meta-analysis of the prevalence of somatic mutations in the hMLH1 and hMSH2 genes in colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012;14(3):e80-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02858.x.
  40. Lastrebner M, Flores A, Benasayag S. Tratamiento hipometilante de los síndromes mielodisplásicos. De la fisiopatogenia y la farmacología a la práctica clínica. *Rev Arg Hematol*. 2009;13(1):27-39.

# Manejo y desenlaces de la pancreatitis aguda en un hospital de cuarto nivel (Huila, Colombia), 3 años de experiencia

## Outcomes of Three Years of Experience Managing Acute Pancreatitis at a Fourth Level Hospital in Huila, Colombia

Leidy Juliana Puerto H.,<sup>1\*</sup> Rolando Medina R.,<sup>1</sup> Luis Ramiro Núñez R.,<sup>1</sup> Héctor Conrado Jiménez S.,<sup>1</sup> Justo Germán Olaya R.,<sup>1</sup> Juan Felipe Sanjuán M.,<sup>1</sup> Sergio Andrés Puerto H.,<sup>2</sup> Carlos Mauricio Martínez M.,<sup>3</sup> María Mónica Medina C.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Neiva, Colombia.

<sup>2</sup> Hospital San José. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>3</sup> Hospital San Juan de Dios. Ituango, Antioquia, Colombia.

<sup>4</sup> Hospital El Tunal. Bogotá D. C., Colombia.

\*Correspondencia: puertojuliana@hotmail.com.

Fecha recibido: 06/04/18

Fecha aceptado: 15/06/18

### Resumen

**Objetivo:** describir el comportamiento clínico y quirúrgico de los pacientes con pancreatitis aguda manejados en un centro hospitalario de cuarto nivel. **Método:** se realizó un estudio descriptivo retrospectivo analítico de los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda que ingresaron al Hospital Universitario de Neiva en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 al 31 de julio del 2017. **Resultados:** se identificaron 138 pacientes que ingresaron con impresión diagnóstica de pancreatitis aguda, de los cuales se confirmó el diagnóstico en 130 pacientes y se excluyeron 21 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión. Según la clasificación de Atlanta 2012, 73 (67 %) pacientes cursaban con una pancreatitis leve, 17 (16 %) con pancreatitis moderadamente severa y 19 (17 %) con pancreatitis severa. La principal causa de pancreatitis encontrada fue la biliar. La prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) mostró una significancia estadística para la edad como factor de riesgo para pancreatitis severa ( $p = 0,04$ ). De la totalidad de pacientes, en 8 pacientes se documentó necrosis pancreática, de los cuales 5 fueron manejados quirúrgicamente, con un abordaje por laparotomía en 3 pacientes y 2 por laparoscopia, con una mortalidad del 37,5 % en los pacientes con necrosis pancreática manejados quirúrgicamente. De los 109 pacientes incluidos en el estudio, 100 pacientes (91,74 %) resolvieron su cuadro de pancreatitis y egresaron vivos de la institución, para una mortalidad reportada en 9 pacientes (8,25 %), quienes cursaron con pancreatitis aguda severa. **Conclusión:** el estudio presentado es de tipo descriptivo estableciendo las características demográficas y el curso de la enfermedad de los pacientes con pancreatitis aguda incluidos las complicaciones y el manejo de estas. Con este estudio no se pretende estandarizar causalidad ni manejo de la patología descrita, solo se describe la experiencia realizada en un hospital de cuarto nivel tratando de contribuir con el desarrollo de estudios de cohortes y ensayos clínicos que permitan establecer guías de manejo con el fin de mejorar los desenlaces de los pacientes con pancreatitis aguda.

### Palabras clave

Pancreatitis aguda, necrosis pancreática, pancreatitis aguda severa.

## INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria del páncreas que causa un gran número de ingresos a los servicios de urgencias alrededor del mundo, se caracteriza por presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde síntomas leves autolimitados hasta procesos con insuficiencia orgánica múltiple y choque (1). Su inci-

dencia anual está entre 13 a 45 individuos por cada 100 000 habitantes (2), y las principales causas de pancreatitis aguda se asocian con la patología biliar y consumo de alcohol, seguida por otras comorbilidades como dislipidemias, algunos fármacos y procesos infecciosos.

A pesar de las mejoras en el acceso a la atención, las imágenes y las técnicas de intervención, la pancreatitis aguda sigue estando asociada con una morbimortalidad significativa que

## Abstract

**Objective:** Our objective was to describe the clinical and surgical behavior of patients with acute pancreatitis managed at a fourth level hospital center. **Method:** This is a descriptive, retrospective and analytical study of patients diagnosed with acute pancreatitis who entered the University Hospital of Neiva in the period from January 1, 2015 to July 31, 2017. **Results:** We identified 138 patients who had been admitted with a diagnosis of acute pancreatitis. Of these, the diagnosis was confirmed for 130 patients, but 21 patients were excluded because they did not meet the inclusion criteria. According to the 2012 Atlanta classification, 73 (67%) patients had mild pancreatitis, 17 (16%) had moderately severe pancreatitis, and 19 (17%) had severe pancreatitis. The main cause of pancreatitis was biliary. The chi-square test showed statistical significance for age as a risk factor for severe pancreatitis ( $p = 0.04$ ). Pancreatic necrosis was documented in 8 patients, five of whom were managed surgically. This included three laparotomies and two laparoscopic operations. The mortality rate for patients with surgically managed pancreatic necrosis was 37.5%. Of the 109 patients included in the study, the resolved their pancreatitis of 100 patients (91.74%) was resolved and they left the institution alive. Nine patients (8.25%), all of whom had severe acute pancreatitis, died. **Conclusion:** This descriptive study established the demographic characteristics and clinical course of patients with acute pancreatitis including complications and management of complications. This study is not intended to standardize causality or management of acute pancreatitis, but rather only describes the experience of a fourth level hospital in order to contribute to the development of cohort studies and clinical trials that will allow establishment of management guidelines to improve the outcomes of patients with acute pancreatitis.

## Keywords

Acute pancreatitis, pancreatic necrosis, severe acute pancreatitis.

depende de las comorbilidades del paciente y la severidad del cuadro clínico, llegando a estar entre el 7 % y 40 % en los peores casos (3). Por este motivo, se han realizado múltiples esfuerzos para caracterizar y definir epidemiológicamente diferentes guías y recomendaciones sobre el manejo de estos pacientes, esto se refleja en la aparición de aproximadamente 14 guías de manejo entre los años 2004 y 2014 (4); a pesar de esto, es frecuente encontrar en la práctica médica a nivel mundial criterios no tan claros en cuanto al manejo y los procedimientos indicados en cada uno de los grados de esta patología; e igualmente, la no adherencia en la práctica clínica de dichas recomendaciones.

Lo anterior demuestra la importancia de continuar realizando diversos estudios en cuanto al comportamiento de esta enfermedad y los resultados obtenidos por los diferentes grupos tratantes, trabajos que permitan consolidar recomendaciones claras y aplicables a los diferentes niveles de atención hospitalaria y, de este modo, mejorar los resultados y el pronóstico de la población afectada.

En el presente trabajo se presentan las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes atendidos en un hospital de III nivel de la ciudad de Neiva, con diagnóstico de pancreatitis leve, moderadamente severa y severa; se describe su comportamiento clínico y sus resultados posteriores al manejo instaurado en esta institución.

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo analítico de los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda que

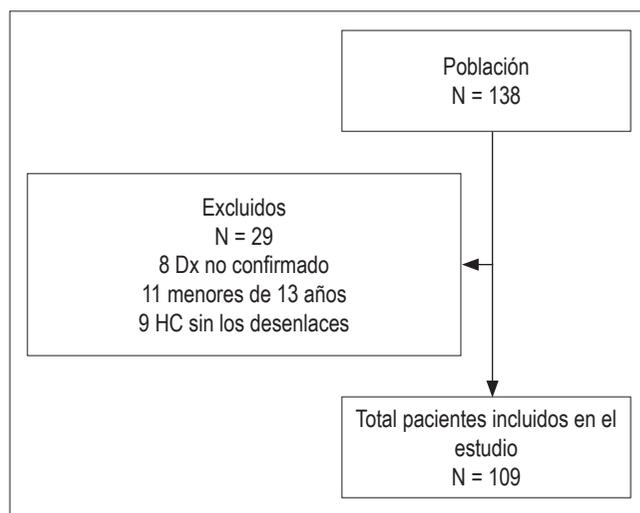
ingresaron al Hospital Universitario de Neiva en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 al 31 de julio del 2017, los datos se recogieron de los registros médicos del Hospital Universitario de Neiva (HUN). Los datos se organizaron en tablas, llevando a cabo una descripción de la población estudiada, la clasificación, las complicaciones, la morbilidad y mortalidad, así como su relación con las diferentes variables clínicas de los pacientes.

## RESULTADOS

Se encontraron 138 pacientes que ingresaron al hospital universitario de Neiva con impresión diagnóstica de pancreatitis aguda y se confirmó el diagnóstico en 130 pacientes, de los cuales se excluyeron 21 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión (**Figura 1**).

El total de pacientes estudiados fue de 109, de los cuales 43 correspondieron al sexo masculino y 68 al sexo femenino. La edad de los pacientes osciló en un rango entre 13 a 94 años, para un total de 8 pacientes menores de 25 años, 58 pacientes entre 25 y 59 años y 43 mayores de 60 años. El promedio de índice de masa corporal (IMC) de estos pacientes fue de 26,7 kg/m<sup>2</sup>, cursando con sobrepeso 43 pacientes (39,8 %) y obesidad 24 pacientes (22 %), el resto de pacientes estuvo en el rango de peso normal (**Tabla 1**).

Dentro de las comorbilidades presentadas, la más frecuente fue la HTA en 28 pacientes (25,6 %), seguida por la patología biliar en 11 pacientes (10,09 %), diabetes *mellitus* (DM) en 8 pacientes (7,33 %), cardiopatía en 5 pacientes (4,58 %), embarazo en 3 pacientes (2,75 %) y 42 pacientes



**Figura 1.** Metodología de selección de pacientes. Dx: diagnóstico; HC: historia clínica.

no presentaron ninguna comorbilidad. Se encontró amilasa positiva en 93 pacientes (85,3 %), negativa en 11 pacientes (10,09 %) y sin datos en 5 pacientes (4,58 %), con un promedio de valor de amilasa de 1900 (**Tabla 1**).

Dentro de las escalas de severidad descritas, se calculó el Ranson al ingreso con un valor promedio de 1,14, encontrando ausencia de datos en 20 pacientes (18,3 %); se calculó <3 en 81 pacientes (74,3 %) y >3 en 8 pacientes (7,3 %). El Ranson a las 48 horas fue difícil de calcular dada la ausencia de datos en la historia clínica, encontrando Ranson <3 en 27 pacientes (24,7 %), >3 en 10 pacientes (9,1 %), sin datos para calcular 72 pacientes (66 %) y un valor promedio de 1,54. Según la clasificación de Marshall calculada se encontraron 53 pacientes (48,6 %),  $\geq 2$  en 14 pacientes (12,8 %) y sin datos para calcular en 52 pacientes (47,7 %). El APACHE II al ingreso reportado fue <8 en 54 pacientes (49,5 %), >8 en 41 pacientes (37,6 %) y sin datos en 14 pacientes (13,8 %), con un promedio de APACHE II al ingreso en los 109 pacientes incluidos en el estudio de 7,49. El APACHE II a las 48 horas se encontró <8 en 13 pacientes (11,9 %), >8 en 13 pacientes (11,9 %) y sin datos para calcularlo en 83 pacientes (76,1 %), con un valor promedio de 9,76 (**Tabla 1**).

Según la clasificación de Atlanta 2012, de la totalidad de pacientes, 73 (67 %) cursaban con una pancreatitis leve, 17 (16 %) con pancreatitis moderada y 19 (17 %) con pancreatitis severa (**Tabla 1**).

La principal causa de pancreatitis encontrada fue la biliar en 91 pacientes (83,2 %), 4 pacientes presentaron pancreatitis posterior a la realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), y de los pacientes

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes

Característica	Total (%)	Promedio	Rango	Moda
Edad		50,7	13-94	62
<25 años	8 (7,34)			
25-59 años	58 (53,2)			
$\geq 60$	43 (39,4)			
Sexo				
Femenino	68 (62)			
Masculino	41 (37,6)			
Comorbilidades				
HTA	28 (25,6)			
DM2	8 (7,3)			
Cardiopatía	5 (4,5)			
Embarazo	3 (2,7)			
Patología biliar	11 (10)			
IMC		26,7	12,0-43,5	28,12
<25	41 (37,9)			
25-29,9	43 (39,8)			
$\geq 30$	24 (22,2)			
Ranson		1,1	0-4	1
<3	81 (91)			
$\geq 3$	8 (8,9)			
APACHE		6	0-33	2
<7	54 (56,8)			
$\geq 7$	41 (43,1)			
Marshall		0,8	0-5	0
<3	53 (79,1)			
$\geq 3$	14 (20,9)			
Balthazar				
A	9 (8,3)			
B	19 (17,4)			
C	9 (8,3)			
D	2 (1,8)			
E	3 (2,7)			
SDOM				
Sí	9 (8,2)			
No	100 (91,8)			
Clasificación Atlanta 2012				
Leve	73 (66,9)			
Moderada	17 (15,6)			
Severa	19 (17,43)			
Necrosis				
Sí	8 (7,3)			
No	101 (92,7)			
Estado al egreso				
Vivo	100 (91,7)			
Muerto	9 (8,3)			
Días de hospitalización		15,37	1-74	15
Días en UCI		9,34	1-28	4

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; HTA: hipertensión arterial; SDOM: síndrome de disfunción orgánica múltiple; UCI: unidad de cuidados intensivos.

restantes 1 presentó como causa el consumo de alcohol y 1 hipertrigliceridemia; en los 10 pacientes restantes no se encontraron datos (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Etiología de la pancreatitis

Etiología	N.º	%
No clara	2	2,04
Biliar	91	92,86
Alcohol	1	1,02
Post-CPRE*	3	3,06
HTAG	1	1,02
Sin dato	10	9,17

\*Posterior a realización de CPRE. HTAG: hipertrigliceridemia.

Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) en 42 pacientes de los incluidos en el estudio, de los cuales se reportaron en la historia clínica como Balthazar A a 9 pacientes (8,26 %), B a 19 pacientes (17,4 %), C a 9 pacientes (8,26 %), D a 2 pacientes (1,83 %) y E a 3 pacientes (2,75 %); 67 pacientes (61 %) no tenían registro de esta clasificación. De los 19 pacientes con pancreatitis severa, 13 no contaron con estudio imagenológico (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Clasificación tomográfica por gravedad según la escala de Balthazar

Gravedad	Escala de Balthazar					SIN TAC
	A	B	C	D	E	
Leve	7 (9,5 %)	16 (21,9 %)	4 (5,48 %)	1 (1,37 %)	0	45 (61,6 %)
Moderada	1 (5,8 %)	1 (5,8 %)	4 (23,5 %)	0	2 (11,7 %)	9 (52,9 %)
Severa	1 (5,2 %)	2 (10,5 %)	1 (5,2 %)	1 (5,2 %)	1 (5,2 %)	13 (68,4 %)

El promedio de estancia hospitalaria fue de 15,23 días e ingresaron a la UCI 35 pacientes, con un promedio de estancia de 9,34.

Dentro de los paraclínicos analizados en este estudio se encontró reportada proteína C reactiva (PCR) en 75 pacientes, negativa en 29 pacientes (26,6 %) y positiva en 46 pacientes (42,2 %). De los pacientes con pancreatitis severa solo 8 (42 %) tuvieron PCR positiva (**Tabla 4**). En 11 pacientes se realizó procalcitonina encontrándose positiva en todos los pacientes; de estos, 4 cursaban con pancreatitis grave (**Tabla 5**).

**Tabla 4.** Valores de PCR por gravedad (Atlanta, 2012)

Gravedad	PCR		
	Negativa	Positiva	Sin PCR
Leve	20 (27,4 %)	28 (38,3 %)	25 (34,2 %)
Moderada	4 (23,5 %)	10 (58,8 %)	3 (17,6 %)
Severa	5 (26,3 %)	8 (42,1 %)	6 (31,5 %)

**Tabla 5.** Valores de procalcitonina según el grado de severidad

Gravedad	Procalcitonina		
	Sin procalcitonina	Positiva	Negativa
Leve	68 (93,1 %)	5 (6,8 %)	0
Moderada	15 (88,2 %)	2 (11,7 %)	0
Severa	15 (78,9 %)	4 (21,0 %)	0

Se empleó antibiótico en 59 pacientes, de los cuales 5 tuvieron alguna clase de aislamiento bacteriano como indicación; a los otros 54 pacientes se les inició antibiótico por indicación clínica; se empleó ampicilina sulbactam en 35 pacientes (32,1 %), carbapenémico en 14 pacientes (12,8 %) y piperacilina tazobactam en 10 pacientes (9,17 %), con un promedio de 9,87 días de uso de antibiótico.

El promedio de días sin vía oral fue de 3,65; se inició vía oral en 85 pacientes (77,98 %), recibieron nutrición enteral 4 pacientes (3,66 %), nutrición parenteral 16 pacientes (14,6 %) y nutrición mixta 4 pacientes (3,66 %) (**Tablas 6 y 7**).

**Tabla 6.** Soporte nutricional recibido de acuerdo con la clasificación de gravedad de Atlanta, 2012

Gravedad	Vía de nutrición			
	Oral	Enteral	NPT	Mixta
Leve	63 (87,5 %)	1 (1,3 %)	6 (8,3 %)	2 (2,7 %)
Moderada	12 (70,5 %)	0	5 (29,4 %)	0
Severa	10 (52,6 %)	3 (10,5 %)	5 (26,3 %)	2 (10,5 %)
Total	85	4	16	4

NPT: nutrición parenteral total.

**Tabla 7.** Correlación entre el tipo de nutrición y el estado al egreso de los pacientes

Tipo de nutrición	Estado al egreso		
	Muerto	Vivo	Total
Oral	4 (4,7 %)	81 (95,3 %)	85
Enteral	0	3 (100 %)	3
NPT	4 (25 %)	12 (75 %)	16
Mixta	1 (25 %)	3 (75 %)	4

Se realizó un estudio de vía biliar en 82 pacientes (75,22 %), por medio de ultrasonografía endoscópica (USE) en 37 pacientes (33,94 %), colangiografía resonancia (CRM) en 31 pacientes (28,44 %) y CPRE en 31 pacientes (28,44 %) (**Tabla 8**). Se diagnosticó coledocolitiasis en 24 pacientes (22,01 %) y litiasis pancreática en 2 pacientes (1,83 %). De los 109 pacientes del estudio se encontró colelitiasis en 81 pacientes (74,31 %) y barro biliar en 16 pacientes (14,67 %). Se realizó colecistectomía en 55 pacientes (50,45 %), se realizaron 44 por laparoscopia y 9 abiertas; 11 pacientes tenían antecedente de colecistectomía.

**Tabla 8.** Estudio de la vía biliar

Estudios	N.º	%
CRM	31	28,4
USE	37	34,0
CPRE	31	28,4

Al correlacionar la edad con la severidad de la pancreatitis, se encontró que el 68 % de los pacientes con pancreatitis grave era mayor de 60 años y ningún paciente menor de 25 años cursó con pancreatitis severa. La prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) mostró una significancia estadística para la edad como factor de riesgo para pancreatitis severa ( $p = 0,04$ ) (**Tabla 9**).

**Tabla 9.** Correlación de la edad de los pacientes con la clasificación de gravedad según Atlanta, 2012

Edad	Gravedad		
	Leve	Moderada	Severa
<25	7 (9,59 %)	1 (5,88 %)	0
25-59	40 (54,79 %)	12 (70,59 %)	6 (31,58 %)
≥60	26 (35,62 %)	4 (23,53 %)	13 (68,42 %)

El IMC no mostró significancia estadística como factor de riesgo para la severidad de la pancreatitis ( $p = 0,8$ ) (**Tabla 10**).

**Tabla 10.** Correlación del IMC con la clasificación de gravedad según Atlanta, 2012

IMC	Gravedad		
	Leve	Moderada	Severa
<25	29 (40,28 %)	6 (35,29 %)	6 (31,58 %)
25-29,9	26 (36,11 %)	9 (52,94 %)	8 (42,11 %)
>30	17 (23,61 %)	2 (11,76 %)	5 (26,32 %)

De la totalidad de pacientes, en 8 se documentó necrosis pancreática, de los cuales ninguno tenía reportada comor-

bilidad previa (Ej.: HTA, DM, cardiopatía, alcohol, entre otras). La mayoría de estos pacientes cursó con pancreatitis severa a su ingreso (87 %) y 1 paciente con pancreatitis moderada. La distribución por género mostró que la mayoría de los pacientes con necrosis era de sexo masculino (7 casos). La mayoría de estos pacientes se encontraba en el rango de edad de 25 a 59 años (5 pacientes), solo 3 pacientes mayores de 60 años y ninguno menor de 25 años. El IMC encontrado con mayor frecuencia en estos pacientes indicaba sobrepeso (50 %). La escala de severidad de Marshall solo se pudo calcular en 5 pacientes por falta de datos, de los cuales 3 dieron valores <3. Según la clasificación de Atlanta 2012, de los 8 pacientes que cursaron con necrosis pancreática a su ingreso se clasificaron 7 pacientes como pancreatitis severa y 1 con pancreatitis moderada (**Tabla 11**).

**Tabla 11.** Distribución de necrosis por clasificación de gravedad según Atlanta, 2012

Gravedad	N.º	%
Leve	0	0,00
Moderada	1	12,50
Severa	7	87,50

De los 8 pacientes que cursaron con necrosis pancreática, 5 se manejaron quirúrgicamente, con un abordaje por laparotomía en 3 pacientes y 2 por laparoscopia, todos con un promedio de necrosectomía del 32,5 %. De los 3 pacientes restantes, a 1 se le realizó manejo mínimamente invasivo por medio de drenajes percutáneos y a 2, manejo conservador (**Figura 2**). De los pacientes llevados a cirugía, se les practicó colecistectomía a 2 en el mismo tiempo quirúrgico.

Recibieron nutrición enteral 1 paciente (12,5 %), nutrición parenteral 3 pacientes (37,5 %), nutrición mixta 2 pacientes (25 %) y vía oral 2 pacientes (25 %) (**Tabla 12**).

**Tabla 12.** Correlación del tipo de nutrición de los pacientes de acuerdo con la presencia de necrosis

Necrosis	Tipo de nutrición				Total
	Oral	Enteral	NPT	Mixta	
No	84 (83 %)	2 (2 %)	13 (13 %)	2 (2 %)	101
Sí	2 (25 %)	1 (12,5 %)	3 (37,5 %)	2 (25 %)	8

De la totalidad de los pacientes con necrosis se reportó mortalidad en 3 pacientes (37,5 %), siendo todos manejados quirúrgicamente, 2 por vía laparoscópica y 1 por vía abierta. 2 de los 3 pacientes (12 %) que fallecieron tenían escala de severidad de Marshall >4 al ingreso y un promedio de APACHE II de 16 (**Tabla 13**).

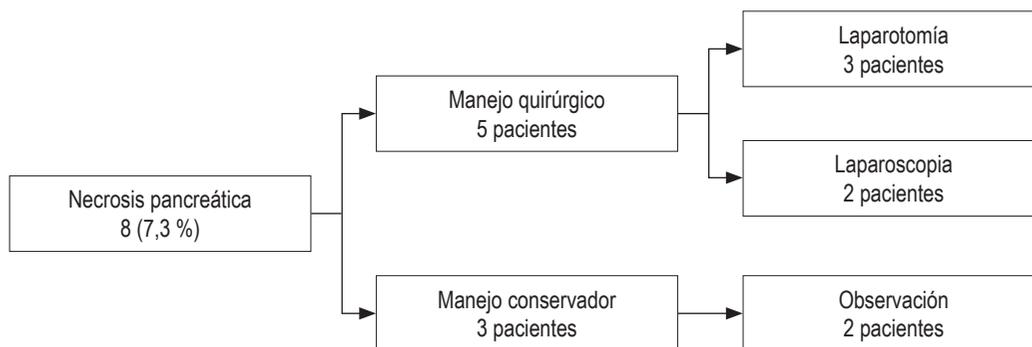


Figura 2. Manejo de la necrosis pancreática.

Tabla 13. Correlación del estado al egreso de acuerdo con la presencia de necrosis

Necrosis	Estado al egreso		Total
	Muerto	Vivo	
No	6 (5,9 %)	95 (94 %)	101
Sí	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)	8

De los 109 pacientes incluidos en el estudio, 100 pacientes (91,74 %) resolvieron su cuadro de pancreatitis y egresaron vivos de la institución, para una mortalidad reportada en 9 pacientes (8,25 %), quienes en su totalidad cursaron con pancreatitis aguda severa (Tablas 14 y 15).

Tabla 14. Mortalidad por clasificación de gravedad según Atlanta, 2012

Gravedad	Estado al egreso	
	Muerto	Vivo
Leve	0	73 (100 %)
Moderada	0	17 (100 %)
Severa	9 (47,4 %)	10 (52,6 %)

Tabla 15. Mortalidad global

Estado al egreso	N.º	%
Muerto	9	8,26 %
Vivo	100	91,74 %

## DISCUSIÓN

En el análisis realizado en los pacientes incluidos en el estudio presentado se encontró que la edad >60 años tiene significancia estadística ( $p = 0,04$ ) como factor de riesgo para severidad. Bechien U. Wu y colaboradores, en su publicación realizada en la revista Gastroenterology en 2013, describieron como factor de riesgo para mortalidad

en pancreatitis grave la edad, sin encontrar evidencia estadísticamente significativa de esta relación (5).

En el estudio realizado no se encontró relación con significancia estadística que estableciera la obesidad como un factor de riesgo para el aumento de la severidad de la pancreatitis ( $p = 0,8$ ), a pesar de lo descrito en la literatura mundial. En una revisión sistemática publicada en octubre de 2014 por Rakesh Premkumar y colaboradores, sobre la relevancia clínica de la obesidad en la pancreatitis aguda, se encontraron 24 estudios con nivel de evidencia 1A que indica que la obesidad está asociada con un incremento en el riesgo de pancreatitis aguda grave y solo 2 estudios reportaron que esta es un factor pronóstico independiente (6).

Las guías japonesas del manejo de la pancreatitis aguda publicadas en 2015 recomiendan la tomografía contrastada para identificar y diagnosticar complicaciones como la presencia de pancreatitis necrotizante y la extensión de los cambios inflamatorios, lo cual ayuda a definir el manejo oportuno de estos pacientes, y mejora el pronóstico del curso de la enfermedad (7). En el estudio que se documentó se encontraron 19 pacientes que cursaron con pancreatitis aguda grave, de los cuales se les realizó TAC solo a 6 pacientes (31,6 %) y, de estos, 4 cursaban con necrosis pancreática sin un adecuado reporte del porcentaje de necrosis en las historias clínicas; de los otros 4 pacientes con necrosis pancreática, en 3 el diagnóstico se realizó intraoperatorio y 1 por CMR; además, se infiere que los pacientes a quienes no se les realizó TAC fue debido a la imposibilidad del traslado del paciente por compromiso severo de su condición clínica.

En cuanto a la profilaxis antibiótica, la evidencia es controversial, aunque existen múltiples ensayos clínicos controlados que comparan antibióticos de amplio espectro frente a placebo, los cuales no han demostrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de complicaciones infecciosas, disfunción orgánica y mortali-

dad; se ha mostrado disminución en la incidencia de estas complicaciones en los pacientes que han recibido este tipo de profilaxis, sin lograr estandarizarla incluso en pacientes con pancreatitis severa (4, 8).

En relación con el inicio de antibioticoterapia de amplio espectro de carácter terapéutico, múltiples estudios y guías de práctica clínica recomiendan los carbapenémicos como la mejor opción por su alta penetrancia en el tejido pancreático y su influencia en la reducción de la mortalidad; además, consideran tener en cuenta indicaciones claras para la instauración en este tipo de pacientes, entre las que se mencionan necrosis pancreática >30 %-40 % por TAC, aislamiento microbiológico de colección peripancreática y mala respuesta clínica en pacientes con pancreatitis severa. En el presente estudio, la incidencia de pancreatitis severa fue del 17 %; sin embargo, el 63 % de los pacientes recibió tratamiento antibiótico (principalmente ampicilina sulbactam), seguido por carbapenémicos; esto puede explicarse por la principal causa de los diferentes casos, dado por una etiología biliar, ya que en nuestro medio es muy frecuente la presentación de colecistitis aguda grados II y III asociadas con episodios de pancreatitis que, según el protocolo institucional, ameritan el inicio de cubrimiento antibiótico (8).

La pancreatitis grave asociada con complicaciones como la necrosis pancreática es relativamente frecuente dentro del curso natural de la enfermedad. En el informe realizado se encontró que 8 pacientes cursaron con dicha complicación, de los cuales 5 pacientes (4,6 %), debido a mala respuesta al tratamiento médico instaurado, inestabilidad hemodinámica y en 2 casos confirmación de hemoperitoneo, fueron llevados a manejo quirúrgico y 3 llevados a manejo médico por indicación del cirujano tratante; siguiendo esta secuencia, la mortalidad mayor se presentó en el grupo tratado quirúrgicamente con un 37,5 % (3 pacientes), resultados que respaldan lo descrito en múltiples series de casos internacionales, en los que se establecen mejores resultados con el manejo conservador, como lo descrito en el metaanálisis publicado por el doctor Venigalla Pratap y colaboradores, en el que reportaron una tasa de éxito del 64 % para el manejo conservador de la necrosis pancreática que fue estadísticamente significativa (riesgo relativo [RR]: 0,64; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,51-0,68) con una tasa de mortalidad del 12 % sin significancia estadística (9).

## CONCLUSIONES

El estudio presentado es de tipo descriptivo, establece las características demográficas y el curso de la enfermedad de los pacientes con pancreatitis aguda incluidos las complicaciones y el manejo de estas. Con este estudio no se pretende estandarizar causalidad ni manejo de la patología descrita, solo se presenta la experiencia realizada en un hospital de cuarto nivel para contribuir con el desarrollo de estudios aleatorizados que permitan establecer guías de manejo y, de este modo, mejorar el pronóstico de los pacientes que cursen con pancreatitis aguda.

## REFERENCIAS

1. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2016;386(9988):85-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
2. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.
3. Haney JC, Pappas TN. Necrotizing pancreatitis: diagnosis and management. *Surg Clin North Am*. 2007;87(6):1431-46. doi: 10.1016/j.suc.2007.08.013.
4. Loveday BPT, Srinivasa S, Vather R, Mittal A, Petrov MS, Phillips ARJ, et al. High quantity and variable quality of guidelines for acute pancreatitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1466-76. doi: 10.1038/ajg.2010.137.
5. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698-703. doi: 10.1136/gut.2008.152702.
6. Premkumar R, Phillips ARJ, Petrov MS, Windsor JA. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: Targeted systematic reviews. *Pancreatol*. 2016;15(1):25-33. doi: 10.1016/j.pan.2014.10.007.
7. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(6):405-32. doi: 10.1002/jhbp.259.
8. Serrablo A, Tejedor L, Martínez J. Antibiotics in severe acute pancreatitis. *Cent Eur J Med*. 2014;9(4):565-73. doi: 10.2478/s11536-013-0281-3.
9. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144(2):333-340.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.004.

# Barreras para la atención en salud del cáncer gástrico, Santander, Colombia. Etapa exploratoria

## Barriers to Health Care for Gastric Cancer Patients in Santander, Colombia: Exploratory Stage

Claudia Janeth Uribe P.,<sup>1</sup> Angélica María Amado N.,<sup>2</sup> Ana María Rueda P.,<sup>3</sup> Leydi Yurani Mantilla V.<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Directora del Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia.

<sup>2</sup> Magister en Salud Pública, Docente cátedra Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

<sup>3</sup> Médico general Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia.

\*Correspondencia: [lmantilla37@unab.edu.co](mailto:lmantilla37@unab.edu.co).

Fecha recibido: 12/06/18  
Fecha aceptado: 02/10/18

### Resumen

**Introducción:** el cáncer gástrico es un problema de salud pública; ocupa el quinto y tercer lugar en incidencia y mortalidad mundial, respectivamente. **Objetivo:** describir las barreras para la atención en salud percibidas por el adulto con cáncer gástrico, su cuidador y el médico tratante en el departamento de Santander, Colombia-etapa exploratoria en el período 2015-2016. **Metodología:** estudio cualitativo utilizando algunas técnicas del proceso de análisis de la teoría fundamentada a partir de la aplicación de entrevistas semiestructuradas que fueron codificadas y categorizadas con el *software* N-VIVO 10. **Resultados:** Emergieron 13 categorías, 182 códigos descritos en 6 ejes: el primero relacionado con el significado del cáncer y sus barreras; el segundo con las principales barreras para la atención en salud, cuyo orden de mayor a menor frecuencia fue: administrativas, económicas, culturales, de conocimiento, de comunicación e institucionales; el tercero es las estrategias para superar las barreras; el cuarto, las estrategias para disminuirlas; el quinto, sentimientos y el rol de la familia; y el sexto, necesidades del paciente. **Conclusión:** la fragmentación y segmentación del sistema de salud impone barreras que limitan el diagnóstico temprano del cáncer gástrico y su manejo oportuno. Además, amenazan la calidad de vida del adulto enfermo y su familia.

### Palabras clave

Neoplasia gástrica, cáncer gástrico, servicios de salud, inequidades, sistema de salud.

### Abstract

**Introduction:** Gastric cancer is a public health problem that ranks fifth in world incidence and third in mortality. **Objective:** The aim of the exploratory stage of this study was to describe the barriers to health care perceived by adults with gastric cancer, their caregivers, and their attending physicians in the department of Santander, Colombia in 2015 and 2016. **Methodology:** This is a qualitative study using process techniques and grounded theory analysis based on semi-structured interviews that were codified and categorized with N-VIVO 10. **Results:** Thirteen categories and 182 codes described along 6 axes emerged. The first axis is related to the meaning of cancer and its barriers. The second is related to the primary barriers to health care which are, in order from most frequent to least frequent: administrative, economic, cultural, knowledge, communication and institutional. The third axis consists of strategies to overcome barriers. The fourth consists of strategies to diminish barriers. The fifth is related to feelings and the role of the family, and the sixth contains the patient's needs. **Conclusion:** Fragmentation and segmentation of the health care system imposes barriers that limit early diagnosis of gastric cancer and timely management. In addition, they threaten the quality of life of the sick adult and her or his family.

### Keywords

Gastric neoplasm, gastric cancer; health services, inequities, health system.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es una neoplasia maligna que se asocia con infección por *Helicobacter pylori* y con factores genéticos, ambientales, ocupacionales y dietéticos (1-7). A nivel mundial, el CG es la tercera causa de mortalidad y la quinta en incidencia con el 70 % de los casos en países no desarrollados (8, 9). En Colombia, el CG tiene una relación hombre-mujer de 2:1 y se presenta alrededor de la séptima y octava década de vida (promedio de edad: 65 años) (10). Su incidencia y mortalidad por 100 000 habitantes es de 18,9 y 15,6 en hombres; y 9,0 y 7,8 en mujeres (8). En Bucaramanga y su área metropolitana, su incidencia y mortalidad son mayores. En hombres 22,4 y 17,3; y en mujeres, 10,3 y 11,1, respectivamente (11).

Los signos y síntomas del adulto con CG en la etapa inicial son inespecíficos en un 80 % (12, 13); estos pueden ser náuseas, vómito, regurgitación y distensión abdominal. Mientras que otros como dispepsia, dolor en epigastrio o retroesternal, pérdida de peso involuntaria, anemia y disfgia se asocian frecuentemente con CG (14, 15).

La oportunidad del diagnóstico depende de varios factores: el primero es el nivel de desarrollo del territorio. Los países en desarrollo tienen baja adherencia y participación en programas de tamizaje de CG comparado con Japón, donde estos programas permiten diagnosticarlo tempranamente y disminuir su mortalidad (16-19). El segundo es la condición socioeconómica del individuo. Los adultos con estrato socioeconómico bajo se automedican o no asisten a consulta oportunamente, son diagnosticados tardíamente y tienen menor supervivencia comparados con los de mayor estrato socioeconómico (20). Y el tercero es la pericia médica, que influye en el diagnóstico, tratamiento oportuno y supervivencia a 5 años; debido a que el 36 % de los pacientes con CG tiene 3 o más consultas de atención primaria antes de ser diagnosticados mediante endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) y biopsia; y el pronóstico del paciente dependerá de su estado general, edad, estadificación clínica y localización del tumor (14). En Colombia, la población subsiste con síntomas gastrointestinales más de 6 meses antes del diagnóstico, esto sugiere desconocimiento sobre la necesidad de buscar atención médica, así como baja accesibilidad a atención especializada, lo que representa barreras para la atención en el sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) (17).

Se propuso una investigación cualitativa cuyo objetivo fue describir las barreras para la atención en salud, percibidas por adultos con CG, sus cuidadores y médicos tratantes residentes en el departamento de Santander, Colombia. Financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias; código 124165741298). Esto con el propósito de conocer la situación y problemática actual en los pacientes oncológicos

en Colombia y específicamente en el departamento de Santander, donde es mayor la incidencia y prevalencia del CG. En este artículo se presentarán los resultados obtenidos en la etapa exploratoria de esta investigación.

## METODOLOGÍA

Se abordó una metodología cualitativa basada en la interpretación y organización de los datos propuestos por la teoría fundamentada de Strauss y Corbin (21, 22) en una etapa exploratoria que consistió en aplicar entrevistas semiestructuradas a 9 participantes que permitieron, además de la emergencia de barreras para la atención en salud, la familiarización con la entrevista y verificación de la claridad de las preguntas, y la interacción con los datos.

### Participantes

Para la selección de los participantes se realizó muestreo por conveniencia con énfasis en la calidad de los sujetos de investigación y no en la cantidad que tuvo en cuenta la percepción de quienes interactúan directamente durante la atención en salud desde la realidad que viven y el rol asumido durante la enfermedad. Se incluyeron 3 pacientes (P) diagnosticados con CG entre enero y marzo de 2015 del Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga, Santander; 3 cuidadores (C) y 3 médicos (M) (2 gastroenterólogos y 1 cirujano oncólogo) residentes en el departamento de Santander. En total fueron 7 hombres y 2 mujeres; con promedio de edad de 53 años y desviación estándar de 10,1 años (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de los participantes según su rol

	Edad	Sexo	Escolaridad	Ocupación	Parentesco
<b>Paciente</b>					
1	53	Hombre	Básica primaria	Construcción	
2	64	Hombre	Básica primaria	Agricultor	
3	57	Hombre	Ninguna	Cesante	
<b>Cuidador</b>					
1	42	Hombre	Básica primaria	Agricultor	Cónyuge
2	45	Mujer	Básica secundaria	Cesante	Cónyuge
3	53	Mujer	Básica secundaria	Cesante	Hermana
<b>Médico</b>					
1	40	Hombre	Posgrado	Cirujano oncólogo	
2	52	Hombre	Posgrado	Gastroenterólogo	
3	71	Hombre	Posgrado	Gastroenterólogo	

## Instrumento

Se realizaron 2 tipos de entrevista (E): una conformada por 17 preguntas para médicos y otra de 27 preguntas para adultos con CG y sus cuidadores. La estructura de los guiones fue preámbulo, ficha frontal de variables sociodemográficas y 6 ejes temáticos que responden a los objetivos específicos planteados: información sobre el cáncer, percepciones y necesidades; signos y síntomas previos al diagnóstico de cáncer; diagnóstico y tratamiento del cáncer; barreras y las respuestas dadas ante estas.

## Procedimiento

Se contactó telefónicamente al médico tratante y/o la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS) para contactar al adulto enfermo y su cuidador, a quienes se les explicaron los objetivos del estudio y el manejo confidencial y anónimo de la información de la entrevista. Después de su aceptación, se acordaron el lugar, la fecha y la hora para la entrevista. En la entrevista, el participante no estaba obligado a responder todas las preguntas y se le solicitó la autorización para grabar la entrevista. Ante su aprobación, se procedió a firmar el consentimiento informado y desarrollar el guión. Las entrevistas duraron en promedio 40 minutos, en un encuentro persona a persona, las cuales fueron realizadas por una psicóloga en cumplimiento de la recomendación del Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB) para mantener una conversación fluida y el manejo de crisis en caso de presentarse.

## Análisis

Las entrevistas fueron transcritas y analizadas a partir de la codificación y categorización de los datos propuestas en el método de la teoría fundamentada de Strauss y Corbin con el uso del software N-VIVO 10 versión 11 para la descripción y el ordenamiento conceptual, sin tener como alcance la teorización por ser una etapa exploratoria.

Para la codificación se identificaron los atributos, cualidades y características de los datos y aquellos que compartían la misma característica fueron agrupados con un mismo nombre o código; a partir de precodificación o la subjetividad inductiva del investigador. Posteriormente, se analizó cada código, comparándolo con los demás e identificando qué tienen en común para establecer relaciones entre los códigos con el fin de agruparlos en las categorías emergentes (22).

## RESULTADOS

Las categorías emergentes se describen en 6 ejes: percepciones de las palabras *cáncer* y *barrera*; barreras para la aten-

ción en salud; estrategias para superar las barreras; estrategias para disminuir las barreras; y sentimientos, el rol de la familia y necesidades del paciente.

En el primer eje para los participantes, el significado de cáncer se relacionó con muerte, minusvalía e intimidación, malignidad y designio de Dios; y el de barrera con obstáculo. El segundo eje está conformado por 6 barreras para la atención en salud. Las barreras administrativas se orientaron a la percepción de la respuesta obtenida durante la atención en salud de signos y síntomas, como tratamientos sintomáticos por tiempo prolongado sin seguimiento y ausencia de exámenes y procedimientos. Se comentó en las entrevistas del siguiente modo:

“Usualmente formulan para la gastritis y no hacen la endoscopia, no piden ningún examen. Pienso que el principal factor está ahí en que el paciente se trata con base en los síntomas y signos generales sin estudio” EM.

Durante el diagnóstico de la enfermedad, las barreras administrativas se identifican en situaciones como la demora para autorizar exámenes y procedimientos, específicamente la EVDA y los trámites para recibir atención especializada. Esto genera en el paciente sentimientos de insatisfacción y abandono. Para los médicos, los problemas administrativos son obstáculos impuestos por el SGSSS frente a su criterio emitido en las órdenes médicas por priorizar el gasto en salud sobre la calidad de vida, como se manifestó en los testimonios:

“Lo mantienen a uno abandonado (...). La EPS me demoró mucho y me pude morir. Lo único que saben es cobrar, me pusieron a hacer muchas vueltas, entonces yo no me siento bien por eso.” EP.

EPS: empresa promotora de servicios de salud.

Durante el tratamiento, las barreras administrativas son el resultado de la fragmentación institucional del SGSSS que conllevan a trámites para autorizar citas médicas o procedimientos que, en algunos casos, son negados por la aseguradora y ocasionan una derivación a particulares. Esto revela la ausencia de vigilancia del Estado en los contratos e instituciones que atienden adultos con CG. Se comentó en las entrevistas del siguiente modo:

“La gente se aburre de hacer fila. Además, la cita se la dan para dentro de 2 meses y se devuelven al pueblo sintiendo que perdieron el viaje.” EM.

Las barreras económicas se orientan a la capacidad que tienen las personas de cubrir las necesidades secundarias a la

enfermedad. Para los entrevistados, la pobreza limita el uso del dinero como satisfactor e identifican el gasto de bolsillo como empobrecedor, debido al pago de atención en salud y transporte en una condición de difícil ahorro; y en algunos casos, el ausentismo laboral presiona a los pacientes a suspender el tratamiento.

Las barreras culturales se evidencian en las respuestas brindadas ante la necesidad de atención en salud como la búsqueda de medicina alternativa y/o naturista, la asistencia a droguerías y a médicos por sugerencia. Se narró en las entrevistas de la siguiente manera:

“El hombre campesino es quien toma las determinaciones así sean equívocas, como acudir a medicina alternativa, donde dicen que lo curan todo.” EM.

Las barreras de conocimiento identificadas son la dificultad que tiene el médico, de nivel primario, para asociar los signos y síntomas inespecíficos o su persistencia con CG referidos por el paciente y cuidador como vómito, ardor, picadas, pérdida de peso y gastritis. También, se identifica que la atención primaria se resume en tratamientos sintomáticos y, en algunos casos, remisión al especialista (gastroenterólogo). Según se narra en los siguientes testimonios:

“Un médico no necesita ser un científico sino una persona con concepto integral en salud que debe conocer los fundamentos semiológicos de la enfermedad, tener juicio, raciocinio y conocer la epidemiología del cáncer gástrico.” EM.

Las barreras de comunicación son fallas en la relación médico-paciente atribuidas a la falta de credibilidad y confianza en el lenguaje, información y explicación que proporciona el profesional de la salud al paciente y a su familia e influye en su comprensión y aceptación de la enfermedad. Como se narra en seguida:

“El 100 % de mis pacientes con cáncer lo saben, yo les digo a todos todo. Dependiendo del nivel cultural uso la forma más cómoda para explicarles que tienen una enfermedad grave” EM.

Las barreras institucionales responden al tiempo excesivo para la adjudicación de citas médicas que requieren estrategias como súplica e insistencia, que no son priorizadas por la complejidad del cuadro clínico. Los participantes perciben que la duración del proceso de atención en salud entre síntomas y diagnóstico puede ser de 12 a 18 meses, y el tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento varía entre 1 a 6 meses.

Adicionalmente, las alternativas para superar las barreras identificadas por los médicos son la educación, la atención integral (juntas médicas interinstitucionales) y el ingreso del paciente a urgencias. Para los pacientes, sus estrategias son las creencias religiosas y la fe en Dios. En cambio, para los cuidadores es conseguir dinero para satisfacer las necesidades apremiantes.

Para disminuir las barreras de acceso a la atención en salud se requiere crear centros médicos especializados en oncología soportados por el Estado y dirigir los recursos para garantizar y rectificar el proceso de atención en salud suprimiendo la tramitología.

Por una parte, según la percepción del paciente sobre su condición, el adulto enfermo señala como una de las consecuencias más fuertes el retiro laboral, la disminución de su capacidad de generar ingresos y la insatisfacción de necesidades. Asimismo, siente desprotección de las EPS, pero resalta la importancia del apoyo moral de la familia, el soporte económico y su importancia como gestores de la atención en salud. Por otra parte, el médico y los cuidadores perciben que las necesidades son la educación para pacientes y cuidadores dirigida hacia la motivación y el direccionamiento de la atención en salud. Y para el paciente y el cuidador son la atención médica oportuna e integral, soporte económico, ayuda de la aseguradora para costear el albergue y el cuidado domiciliario.

## DISCUSIÓN

Según este estudio, las barreras para la atención en salud percibida por los participantes (adultos con CG, sus cuidadores y médicos tratantes) obedecen a la condición del individuo o son secundarias a la estructura del SGSSS. La identificación de estas barreras permite correlacionarlas con el impacto en la mortalidad y la calidad de vida de la población del Área Metropolitana de Bucaramanga, e influyen en el pronóstico del CG porque agudizan los sentimientos de estrés y ansiedad, reducen la calidad de vida del adulto enfermo y, potencialmente, afectan la supervivencia (23).

Las barreras para la atención médica en países diferentes a Colombia se clasifican en 4 componentes: aceptabilidad, accesibilidad, contacto y disponibilidad; estas son similares a los hallazgos del presente estudio. Por ejemplo, la aceptabilidad según Adaury y colaboradores es el temor o vergüenza de asistir al servicio de salud, desconfianza en los profesionales de salud y tratamiento prescrito (24); creencias y mitos que influyen en la percepción y respuesta ante el cáncer. En Colombia, por ejemplo, la búsqueda de atención médica depende del régimen de afiliación (especial: 15,7 %, contributivo: 21,1 %, subsidiado: 30,6 % y no asegurado: 57,75 %) y, en respuesta, los pacientes se automedican orientados por

familiares y farmaceutas con una mejoría transitoria y retraso en el diagnóstico (25-28). El 89,7 % de 428 adultos con cáncer declaró haber adquirido medicamentos sin prescripción médica por falta de tiempo para consultar, demora en la atención y dificultades de acceso a la institución en relación con su residencia (29). Ante estas barreras, la respuesta de pacientes y cuidadores es usar medicina no tradicional y remedios caseros (26, 30-33).

Lo anterior está asociado con las barreras en accesibilidad ocasionada por los tiempos de espera excesivos (24) debido a que la atención en salud en Colombia es fragmentada, mediada por trámites para autorizar citas médicas y procedimientos que, en ocasiones, se niegan por ausencia de contratación entre las aseguradoras y los diferentes proveedores de servicios de salud (30, 34). Esto limita el seguimiento de la enfermedad, como se evidenció en las entrevistas, que genera en los pacientes y cuidadores la percepción de baja capacidad de respuesta del SGSSS y aumento del gasto de bolsillo (25, 29, 35).

## CONCLUSIÓN

La identificación de las barreras para la atención en salud en CG genera estrategias dirigidas a superarlas; más aún, cuando las barreras más frecuentes fueron de origen administrativo secundarias a la segmentación institucional y fragmentación operativa del SGSSS. Para ello se requiere la orientación de los servicios de salud hacia una atención integral que sobrepase la lógica de mercado del sistema y favorezca la operatividad del SGSSS con epicentro en el individuo, su entorno y sus determinantes sociales. Esto impacta en la reducción de los tiempos de atención en salud para aumentar la supervivencia de los adultos con CG.

## LIMITACIONES

El estudio no permite cuantificar el impacto de las barreras para la atención en salud del CG en la mortalidad y en la supervivencia debido al método de estudio. Se sugieren estudios posteriores que correlacionen las barreras para la atención en salud del CG con su supervivencia en Bucaramanga y su área metropolitana.

## Agradecimientos

Agradecemos a Colciencias, que apoyó la realización del estudio.

## Consideraciones éticas y conflicto de intereses

Al estudio realizado no le atañen consideraciones éticas relativas a los casos clínicos y a la intervención de pobla-

ción; sin embargo, es preciso mencionar que las autoras no incurren en faltas éticas respecto a las fuentes referenciadas, pues se atienden a las pautas pertinentes de citación y protección de la propiedad intelectual. Asimismo, las autoras declaran no tener conflicto de intereses que afecten esta publicación.

## Fuente de apoyo financiero

Colciencias.

## REFERENCIAS

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
2. Goral V. Etiopathogenesis of Gastric Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(6):2745-50.
3. McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1597-604. doi: 10.1056/NEJMcp1001110.
4. Raei N, Behrouz B, Zahri S, Latifi-Navid S. Helicobacter pylori Infection and Dietary Factors Act Synergistically to Promote Gastric Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3):917-21.
5. Massarrat S, Stolte M. Development of gastric cancer and its prevention. *Arch Iran Med*. 2014;17(7):514-20. doi: 0141707/AIM.0013.
6. Jayalekshmi PA, Hassani S, Nandakumar A, Koriyama C, Sebastian P, Akiba S. Gastric cancer risk in relation to tobacco use and alcohol drinking in Kerala, India--Karunagappally cohort study. *World J Gastroenterol*. 2015;21(44):12676-85. doi: 10.3748/wjg.v21.i44.12676.
7. Wen XY. Salt taste sensitivity, physical activity and gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(6):1473-7.
8. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN; 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Population Fact Sheets. GLOBOCAN [internet] 2012 [acceso el 10 de octubre de 2016]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
9. Chang Y, Cho B, Son KY, Shin DW, Shin H, Yang HK, et al. Determinants of gastric cancer screening attendance in Korea: a multi-level analysis. *BMC Cancer*. 2015;15:336. doi: 10.1186/s12885-015-1328-4.
10. Blanco O, Cantillo A, Rivera J. Enfoque actual del cáncer gástrico. *Medicas UIS*. 2013;26(2):59-70.
11. Uribe C, Osma S, Herrera V. Cancer incidence and mortality in the Bucaramanga metropolitan area, 2003-2007. *Colomb Médica*. 2012;43(4):290-7.
12. García C. Actualización del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. *Rev Méd Clin Condes*. 2013;24(4):627-36.
13. Gómez MA, Riveros JH, Ruiz O, Concha A, Betamcur DMA, Torres M, et al. Guía de práctica clínica para la pre-

- vención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano - 2015. *Rev Colomb Cancerol*. 2015;30(1):34-42.
14. Astin MP, Martins T, Welton N, Neal RD, Rose PW, Hamilton W. Diagnostic value of symptoms of oesophago-gastric cancers in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2015;65(639):e677-91. doi: 10.3399/bjgp15X686941.
  15. Mayer RJ. Upper gastrointestinal tract cancers. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J (editores). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19.ª edición. Nueva York: McGraw-Hill; 2014. p. 447-60.
  16. Calvo A. Diagnóstico precoz del cáncer gástrico: estrategias de prevención secundaria y dificultades del diagnóstico de lesiones precoces. *Rev Méd Clin Condes*. 2011;22(4):477-84.
  17. Oliveros R, Navarrera LF. Diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia desde 2004 a 2008 (REGATE-Colombia). *Rev Colomb Gastroenterol*. 2012;27(4):269-74.
  18. Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S; et al. Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: a large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan. *Int J Cancer*. 2006;118(9):2315-21. doi: 10.1002/ijc.21664.
  19. Higashi T, Machii R, Aoki A, Hamashima C, Saito H. Evaluation and revision of checklists for screening facilities and municipal governmental programs for gastric cancer and colorectal cancer screening in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(11):1021-30. doi: 10.1093/jjco/hyq091.
  20. Siemerink EJ, Hospers GA, Mulder NH, Siesling S, van der Aa MA. Disparities in survival of stomach cancer among different socioeconomic groups in North-East Netherlands. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(5):413-6. doi: 10.1016/j.canep.2011.02.015.
  21. Noerager P, Jane C. *Essential of accesible grounded theory*. 1.ª edición. Estados Unidos: Left Coast Press; 2011. p. 42.
  22. Strauss A, Corbin J. *Bases de la investigación cualitativa, técnicas y procedimientos para desarrollar la teoría fundamentada*. 1.ª edición. Colombia: Editorial Universidad de Antioquia; 2002. p. 11-28.
  23. Hamlyn GS, Hutchins KE, Johnston AL, Thomas RT, Tian J, Kamal AH. Accessibility and Barriers to Oncology Appointments at 40 National Cancer Institute-Designated Comprehensive Cancer Centers: Results of a Mystery Shopper Project. *J Oncol Pract*. 2016;12(10):e884-e900. doi: 10.1200/JOP.2016.014159.
  24. Aday M, Poffald L, Jasmen AM, Aguilera X, Delgado I, Vega J. Barreras y facilitadores de acceso a la atención de la salud: una revisión sistemática cualitativa. *Rev Panam Salud Pública*. 2013;33(3):223-9.
  25. Garcia-Subirats I, Vargas I, Mogollón-Pérez AS, De Paepe P, da Silva MR, Unger JP, et al. Barriers in access to healthcare in countries with different health systems. A cross-sectional study in municipalities of central Colombia and north-eastern Brazil. *Soc Sci Med*. 2014;106:204-13. doi: 10.1016/j.socscimed.2014.01.054.
  26. Kagawa-Singer M, Dadia AV, Yu MC, Surbone A. Cancer, culture, and health disparities: time to chart a new course? *CA Cancer J Clin*. 2010;60(1):12-39. doi: 10.3322/caac.20051.
  27. Pinzón CE, Ospina J. Dispepsia: un real desafío diagnóstico. *Rev Cienc Salud Bogotá*. 2008;6(1):50-70.
  28. Galindo F. Carcinoma gástrico. *Cirugía digestiva*. 2009;II-223:1-31.
  29. Del Toro M, Díaz A, Barrios Z, Castillo IY. Automedicación y creencias en torno a su práctica en Cartagena, Colombia. *Rev Cuid*. 2017;8(1):1509-18.
  30. Restrepo JH, Silva C, Andrade F, Vh R. Acceso a servicios de salud: Análisis de barreras y estrategias en el caso de Medellín, Colombia. *Rev Gerenc y Polit Salud*. 2014;13(27):242-65. doi: 10.11144/Javeriana.rgyyps13-27.assa.
  31. Hernández A, Vega R. El sistema colombiano de seguridad social en salud: desigualdad y exclusión. *Rev Gerenc y Políticas Salud*. 2001;1(1):48-73.
  32. Hunt R, Quigley E, Abbas Z, Eliakim A, Emmanuel A, Goh KL, et al. Manejo de los síntomas gastrointestinales frecuentes en la comunidad. Perspectiva mundial sobre acidez, estreñimiento, distensión y dolor o molestia abdominal. *Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología*; 2013.
  33. Woods LM, Racht B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol*. 2006;17(1):5-19. doi: 10.1093/annonc/mdj007.
  34. Garcés IC, Rubio DC, Ramos SM. Barreras y facilitadores del sistema de salud relacionadas con el seguimiento de anormalidades citológicas, Medellín-Colombia. *Rev Gerenc y Polit Salud*. 2014;13(27):200-11. doi: 10.11144/Javeriana.rgyyps13-27.bfss.
  35. Vargas I, Vázquez ML, Mogollón AS. Acceso a la atención en salud en Colombia. *Rev Salud Pública*. 2010;12(5):701-12. doi: 10.1590/S0124-00642010000500001.

# Caracterización clínico-patológica de la esofagitis eosinofílica en niños y adolescentes en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

## Clinical Pathology Characterization of Eosinophilic Esophagitis in Children and Adolescents at Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Leonardo F. Jurado,<sup>1</sup> Jennifer Arroyave-Benavides,<sup>2</sup> Ana Jiménez-Uribe,<sup>2</sup> José Fernando Vera-Chamorro,<sup>3\*</sup> Carolina Zambrano-Pérez,<sup>2</sup> Rocío del Pilar López-Panqueva.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Departamento de Patología y Laboratorios. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>2</sup> Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Grupo de Investigación PediAFe. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>3</sup> Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Grupo de Investigación PediAFe. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Sección de Gastroenterología Pediátrica. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>4</sup> Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Departamento de Patología y Laboratorios. Universidad de los Andes, Facultad de Medicina. Bogotá D. C., Colombia.

\*Correspondencia: [jfvera1@gmail.com](mailto:jfvera1@gmail.com); [jf.vera20@uniandes.edu.co](mailto:jf.vera20@uniandes.edu.co).

Fecha recibido: 26/06/18  
Fecha aceptado: 24/08/18

### Resumen

**Introducción:** la esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad emergente, crónica e inmunomediada. Clínicamente se caracteriza por síntomas asociados con disfunción esofágica e histológicamente por infiltrado inflamatorio predominante de eosinófilos. **Objetivo:** describir las características clínicas, endoscópicas e histopatológicas de niños y adolescentes con diagnóstico de EEo en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá entre 2007 y 2017. **Métodos:** estudio observacional descriptivo de corte transversal que incluyó pacientes menores de 18 años con diagnóstico histopatológico de EEo. **Resultados:** se incluyeron 46 pacientes, 31 de sexo masculino, con una edad promedio de 11,8 años (rango: 11 meses-18 años). El 70 % presentó dolor abdominal, el 37 % pirosis, 28 % emesis y el 22 % náuseas y disfagia. Los antecedentes más referidos fueron asma (41 %), rinitis alérgica (37 %), enfermedad por reflujo gastroesofágico (22 %) y dermatitis atópica (15 %). El hallazgo endoscópico más frecuente fue los exudados blanquecinos, descritos en el 35 %. La sospecha endoscópica de EEo se describió en el 50 % de los casos. El estudio histopatológico mostró de 15 a 40 eosinófilos por campo de alto poder (CAP) en el 52 %, 41-60 en el 19,5 % y 61-80 en el 15,2 %. Se encontró hiperplasia de la lámina basal en el 95,6 % de los casos. **Conclusiones:** los pacientes en su mayoría eran adolescentes (69 %), el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal (70 %) y el 40 % de los casos tenía antecedente de atopia. Solamente el 50 % tenía hallazgos endoscópicos sugestivos de EEo. El presente trabajo corresponde al primer análisis clínico y patológico de casos de EEo en niños y adolescentes en Colombia.

### Palabras clave

Esofagitis eosinofílica, eosinófilos, patología, niños, adolescentes, Colombia (fuente: BIREME).

### Abstract

**Introduction:** Eosinophilic esophagitis (EoE) is an emerging, chronic and immune-mediated disease. Clinically it is characterized by symptoms associated with esophageal dysfunction, and histologically by predominantly inflammatory eosinophil infiltrate. **Objective:** The aim of this study was to describe the clinical, endoscopic and histopathological characteristics of children and adolescents diagnosed with EoE at the Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá between 2007 and 2017. **Methods:** This is a cross-sectional, descriptive and observational study that included patients under 18 years of age with histopathological diagnoses of EoE. **Results:** Forty-six patients were included, 31 were male, and the average age was 11.8 years (range 11 months - 18 years). Seventy percent presented abdominal pain, 37% presented heartburn, 28% suffered vomiting, 22% had nausea and dysphagia. The most common antecedents were asthma (41%), allergic rhinitis (37%), gastroesophageal reflux disease (22%) and atopic dermatitis (15%). The most frequent endoscopic finding consisted of whitish exudates found in 35% of the cases. Endoscopic suspicion of EoE was described in 50% of the cases. The histopathological study showed 15 to 40 eosinophils per high power field (HPF) in 52%, 41-60/HPF in 19.5%, and 61-80/HPF in 15.2%. Hyperplasia of the basal lamina was found in 95.6% of the cases. **Conclusions:** The majority of patients were adolescents (69%), the most frequent symptom was abdominal pain (70%), and 40% of cases had histories of atopy. Only 50% had endoscopic findings suggestive of EoE. This study is the first clinical and pathological analysis of EoE cases in children and adolescents in Colombia.

### Keywords

Eosinophilic esophagitis, eosinophils, pathology, children, adolescents, Colombia. (Source: Bireme).

## INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad emergente, inmunomediada y de crónica evolución que se caracteriza por infiltración de eosinófilos al epitelio esofágico, y en los casos no tratados resulta en fibrosis y disfunción esofágica (1, 2). Inicialmente considerada una entidad rara, actualmente es una de las condiciones más frecuentemente diagnosticadas en niños con problemas para la alimentación y en adultos con disfagia e impactación alimentaria (3).

La primera descripción clínica de EEO se reportó en 1968 (4). Inicialmente, se consideraba como una manifestación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); sin embargo, en la década de los noventa se identificaron casos de EEO en niños y adultos que presentaban otras manifestaciones y en quienes los síntomas y las alteraciones histológicas no mejoraban con la supresión de producción de ácido, ni con cirugía antirreflujo. Posteriormente, otros estudios (5-7) informaron la resolución de la EEO en respuesta al manejo con dieta, hallazgos que sugirieron que se trataba de una entidad única, no siempre relacionada con ERGE (2, 3).

Desde el 2000 se ha observado un exponencial aumento en la prevalencia de la EEO especialmente en países occidentales; actualmente, su incidencia anual se compara con la de la enfermedad de Crohn (8-11). No obstante, no es claro si la EEO es realmente una enfermedad nueva o simplemente de reciente reconocimiento (12).

La EEO se ha reportado en niños y adultos en todo el mundo, con una clara predominancia por el género masculino. Noel y colaboradores (13) reportaron una incidencia en niños en Ohio de 1/10 000 entre el 2000 y 2003, con una prevalencia de 4/10 000 para el 2003. Por su parte, Cherian y colaboradores (11) en 2006 en un estudio realizado en Australia informaron un aumento en la prevalencia de 0,05/10 000 en el año 1995 a 0,89/10 000 para el 2004.

Más recientemente, un estudio poblacional en Estados Unidos evaluó la prevalencia de esta entidad en más de 35 millones de registros clínicos generados entre 2008 y 2011. Se encontró que 16 405 pacientes tenían al menos un código diagnóstico para EEO, el 24 % era menor de 18 años y la prevalencia en menores de 20 años se calculó en 50,5/100 000 (14). En otro estudio que incluyó alrededor de 30 millones de registros clínicos generados entre 2010 y 2015, se encontraron 7840 casos de EEO, de los cuales 1250 correspondían a pacientes pediátricos (15,9 %), lo que indica una prevalencia de 25,1/100 000 (15).

Se ha hecho evidente que después de la publicación de las recomendaciones del primer consenso internacional sobre EEO, el reconocimiento y oportunidad de diagnóstico de esta patología entre la comunidad médica ha mejorado sustancialmente (16). Este consenso definió por primera vez

como criterio diagnóstico de EEO el hallazgo de más de 15 eosinófilos por CAP en el tejido esofágico (3, 16).

Tal como en el caso de otras enfermedades inmunomediadas, entre ellas el asma o el eccema, la EEO es considerada una enfermedad de evolución crónica (17, 18). Datos de estudios clínicos aleatorizados (19-21), así como cohortes prospectivas y retrospectivas (22, 23), han mostrado que la EEO no presenta tendencia a resolverse espontáneamente. Por una parte, en un estudio que realizó seguimiento a pacientes pediátricos durante un período de 14 años, solo el 2 % de los participantes tuvo remisión de la enfermedad (24). Por otra parte, no existe evidencia de transformación de la EEO en síndrome hipereosinofílico, comprometiendo otras áreas del tracto gastrointestinal (TGI) o causando neoplasia (25).

La sospecha de EEO inicia con la presencia de síntomas asociados con disfunción o fibrosis esofágica (2, 3). La presentación y evolución de la enfermedad va a cambiar según la edad del paciente (17). Usualmente, los niños presentan síntomas relacionados con disfunción esofágica, que pueden simular ERGE. Los infantes menores de 5 años pueden presentar falla en el desarrollo, dificultades en la alimentación y atoramiento con comidas sólidas. Los niños de 6 a 14 años presentan vómito, dolor abdominal y disfagia, mientras que los síntomas relacionados con el desarrollo de estenosis esofágica y fibrosis, como impactación alimentaria y disfagia, son más frecuentes en los mayores de 15 años (17, 26). Adicionalmente, es común que los pacientes con diagnóstico de EEO también padezcan de otras condiciones atópicas como rinitis, dermatitis, asma, alergias alimentarias mediadas por inmunoglobulina E (IgE) e historia familiar de atopia, entre otras (1, 3).

Para el diagnóstico, además de una completa historia clínica, herramientas como la endoscopia y el estudio histológico del tejido esofágico son fundamentales (3). La sensibilidad y especificidad de la endoscopia en el diagnóstico de EEO es del 15 %-48 % y 90 %-98 %, respectivamente (27). Los principales hallazgos endoscópicos reportados son la pérdida del patrón vascular normal de la mucosa, presencia de anillos corrugados, felinización de la mucosa (anillos concéntricos), exudados blancos, surcos longitudinales, estenosis esofágica, mucosa en papel crepé y anillos de constricción en los casos avanzados (2, 28).

El estudio histopatológico es actualmente el estándar de oro para el diagnóstico, aun cuando los eosinófilos en el esófago no son exclusivos de esta condición y no solo se encuentran asociados con la EEO, su conteo es fundamental en el diagnóstico (29, 30). Como se comentó, se ha establecido como punto de corte el hallazgo de  $\geq 15$  eosinófilos por CAP. Una vez se realiza el diagnóstico, el control de la inflamación esofágica es imperativo, no solo para aliviar los síntomas, sino también para prevenir complicaciones como la estenosis esofágica (2, 3).

El presente trabajo buscó describir y analizar retrospectivamente las características de presentación clínica y los hallazgos histopatológicos en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de EEO atendidos en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe (HUFSE) entre enero de 2007 y octubre de 2017.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se adelantó un estudio observacional descriptivo de corte transversal. Se inició con la revisión de las bases de datos de patología y endoscopia digestiva en busca de pacientes menores de 18 años con diagnóstico histológico de EEO (conteo de  $\geq 15$  eosinófilos por CAP) en el HUFSE entre enero de 2007 y octubre de 2017. Una vez se completó la revisión, el listado de pacientes se registró en Excel 2013. Posteriormente, se revisaron los reportes de los estudios de patología (conteo tisular de eosinófilos, evidencia de microabscesos, elongación papilar, cambios vasculares, acantosis, hiperplasia de la membrana basal, cambios fibróticos y eosinofilia gástrica y duodenal) y endoscopia (alteración del patrón vascular de la mucosa, presencia de exudados blanquecinos, presencia de anillos corrugados, anillos concéntricos, exudados blancos, surcos longitudinales, estenosis esofágica, mucosa en papel crepé y anillos de constricción).

Desde el sistema de historias clínicas del HUFSE se recolectó la información clínica pertinente (motivo de consulta, reporte de dolor abdominal, náuseas, emesis, halitosis, pirosis, disfagia, regurgitación, tos, diarrea, sensación de saciedad temprana, impactación alimentaria, entre otros). Con el *software* STATA 11.0 se realizó un análisis estadístico descriptivo de la población. El protocolo del estudio contó con la revisión y aval del comité de ética en investigación del HUFSE.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio se encontraron 46 pacientes con diagnóstico de EEO, la edad promedio fue 11,8 años (rango: 11 meses-18 años), 31 (67,39 %) eran de sexo masculino y la relación hombre: mujer fue de 2:1. Las características clínicas y antecedentes de la población se describen en la **Tabla 1**.

Los hallazgos endoscópicos esofágicos más frecuentemente encontrados fueron los exudados blanquecinos, con 16 casos (34,78 %), y los surcos longitudinales encontrados en 7 casos (15,21 %) (**Figura 1**). Considerando los antecedentes de síntomas digestivos asociados con enfermedad atópica, así como los hallazgos endoscópicos, en 23 pacientes se sospechó EEO (50 %), en 14 pacientes (30,43 %) se consideró esofagitis erosiva péptica y en 2 pacientes (4,34 %) se sospechó esofagitis por *Candida* spp (**Tabla 2**).

**Tabla 1.** Características generales y clínicas de los pacientes

Variable	Número n = 46	Porcentaje 100
Sexo		
Hombre	31	67,93
Mujer	15	32,07
Edad promedio	11,8 años	Rango: 11 meses-18 años
Características clínicas		
Dolor abdominal	32	69,56
Pirosis	17	36,95
Vómito	12	26,08
Náuseas	10	21,73
Disfagia	10	21,73
Hipo	6	13,04
Halitosis	6	13,04
Impactación de comida	4	8,69
Carraspeo	4	8,69
Diarrea	3	6,52
Tos	3	6,52
Regurgitación	2	4,34
Sensación de saciedad temprana	2	4,34
Pérdida de peso	1	
Falla en el crecimiento	1	
Antecedentes		
Asma	19	41,30
Rinitis alérgica	17	36,95
ERGE	10	21,73
Dermatitis atópica	7	15,21
Alergia alimentaria	6	13,04
Tiroiditis de Hashimoto	3	6,52
Otros desórdenes inmunomediados	3	6,52

**Tabla 2.** Hallazgos endoscópicos

Variable	Número n = 46	Porcentaje 100
Exudados blanquecinos	16	34,78
Surcos longitudinales	7	15,21
Cuerpo extraño	3	6,52
Características compatibles con gastritis	33	71,73
Ureasa para <i>Helicobacter pylori</i> positiva	5	10,86
Opinión del especialista		
Esofagitis eosinofílica	23	50
Esofagitis erosiva péptica	14	30,43
Esofagitis por <i>Candida</i> spp.	2	4,34

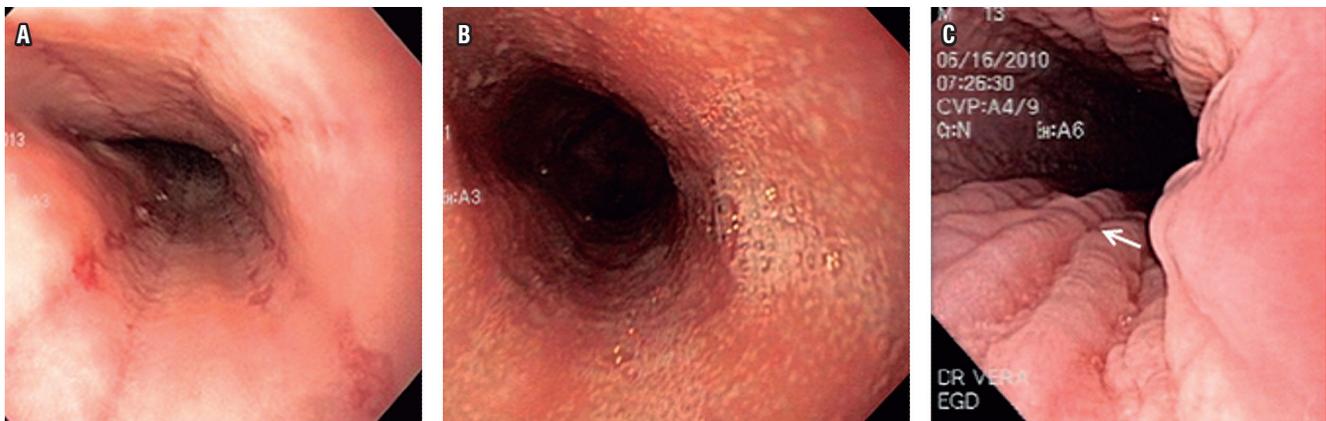
Con el estudio histológico del tejido esofágico, en 24 pacientes (52,17 %) se encontró un conteo de eosinófilos por CAP de 15 a 40, 41 a 60 en 9 pacientes (19,56 %), 61 a 80 en 7 pacientes (15,21 %), 81 a 100 en 1 paciente (2,17 %) y más de 100 eosinófilos por CAP en 5 pacientes (10,86 %). Los hallazgos histológicos adicionales más frecuentes fueron hiperplasia de la lámina basal en 44 pacientes (95,65 %), acantosis en 14 pacientes (30,43 %) y degranulación eosinofílica en 12 pacientes (26,08 %) (Figura 2, Tabla 3).

## DISCUSIÓN

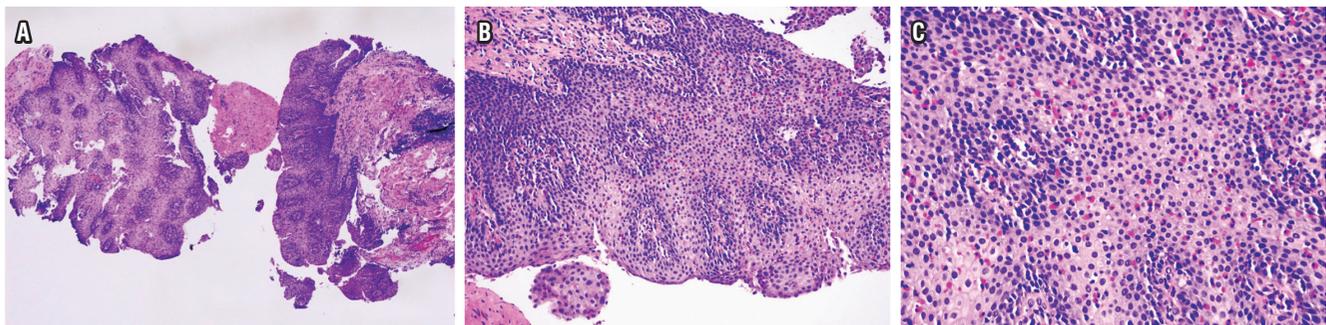
Durante las últimas décadas se han hecho grandes avances en el entendimiento de la epidemiología y patogenia de la EEO (23) y también ha sido evidente un notable aumento en su incidencia y prevalencia en todo el mundo, probablemente relacionado con el mejor reconocimiento de esta entidad (2, 16).

**Tabla 3.** Hallazgos histológicos

Variable	Número n= 46	Porcentaje 100
Conteo de eosinófilos por CAP:		
15 a 40	24	52,17
41 a 60	9	19,56
61 a 80	7	15,21
81 a 100	1	2,17
Más de 100	5	10,86
Hiperplasia de la lámina basal	44	95,65
Acantosis	14	30,43
Degranulación eosinofílica	12	26,08
Elongación papilar	8	17,39
Microabscesos	7	15,21
Infiltrado eosinofílico gástrico o duodenal	4	8,69
Hallazgos compatibles con gastritis crónica	31	67,39
Bacilos compatibles con <i>H. pylori</i>	10	32,25



**Figura 1.** Esofagoscopia. A. surcos longitudinales. B. Exudados blanquecinos. C. Erosiones.



**Figura 2.** A. H & E 4 X, muestra marcada acantosis, hiperplasia de células basales y papilomatosis. B. H & E 20 X, muestra aumento de la celularidad intraepitelial, predominantemente de eosinófilos. C. H & E 40 X, muestra infiltrado de eosinófilos con presencia de más de 80 por CAP.

La EEO se ha reportado en cualquier etapa de la vida, desde el período de lactancia hasta los casi 100 años de edad (30, 31). No obstante, la mayoría de los casos se diagnostica en niños, adolescentes y adultos menores de 50 años (10, 26). Existe una constante discrepancia entre sexos, siendo 3 a 4 veces más frecuente en hombres que en mujeres, y también es más frecuente en individuos de raza blanca (23, 32).

Un estudio multicéntrico (33) incluyó a 214 pacientes de varios países latinoamericanos entre ellos Colombia y encontró que el 71 % era de sexo masculino. En cuanto a la edad, el 2 % correspondía a lactantes, 16 % a preescolares, 35 % a adolescentes y 47 % a escolares. De manera similar, en la serie aquí descrita se encontró que la gran mayoría de pacientes era de sexo masculino; sin embargo, en contraste con los hallazgos de la cohorte latinoamericana (33), la edad al momento del diagnóstico más frecuente encontrada (69 %) fue la adolescencia (12 a 18 años).

De acuerdo con la evidencia acumulada, la historia natural de la EEO se caracteriza por 2 fases de presentación: una forma predominantemente inflamatoria (usualmente infantil), que puede evolucionar a una predominantemente fibrosante (de la adultez) (22). Esta información explica en parte las diferencias entre la presentación clínica de los niños frente a los adultos (1, 16, 17).

Entonces se propone que, en los niños, la inflamación eosinofílica en el esófago se manifiesta con placas o exudados blanquecinos, alteración de la vasculatura o edema de la mucosa, y surcos lineales, pero ausencia de anillos de constricción, lo que causa síntomas como dolor, pirosis y, en algunos casos, falla del crecimiento. Cuando los eventos patogénicos progresan, usualmente en ausencia de tratamiento adecuado, se desarrolla fibrosis y anillos de constricción, que generan un patrón clínico caracterizado por disfagia en la adolescencia y adultez, aunque los anillos fibrosos también pueden ser vistos en niños (1, 3, 26, 28). Los hallazgos del presente estudio se correlacionan con lo reportado, siendo el síntoma más frecuentemente encontrado el dolor abdominal; seguido por pirosis, síntoma que suele verse más comúnmente en adolescentes (17), quienes constituyen la mayoría de nuestra población.

La evidencia muestra que los pacientes con diagnóstico de EEO presentan una tasa de condiciones atópicas superior a la de individuos sin EEO (1, 3, 17). Se ha descrito que del 30 % al 50 % de los niños con EEO tienen asma, en comparación con el 10 % de la población sin asma; de forma similar, del 50 % al 75 % padecen de rinitis alérgica, en comparación con el 30 % de la población sin EEO. Entre el 10 % y 20 % de los infantes con EEO padecen de alergia alimentaria mediada por IgE (tipo urticaria y anafilaxis), en comparación con el 1 % a 5 % de los infantes normales (2, 17).

Son consistentes con estos datos las características de esta serie, en la que más del 40 % de los pacientes tenía antece-

dente de asma, el 37 % de rinitis alérgica y 13 % de alergia alimentaria. Adicionalmente, se encontraron antecedentes de otras condiciones inmunomediadas como tiroiditis de Hashimoto, vitiligo, angioedema y urticaria.

Con respecto a los hallazgos endoscópicos, las alteraciones más frecuentemente encontradas en esta serie fueron los exudados blanquecinos y los surcos longitudinales. Solamente en la mitad de los pacientes, considerando los hallazgos endoscópicos y las características clínicas, el especialista consideró a la EEO como diagnóstico endoscópico principal, lo cual demuestra la importancia de toma de biopsias.

La EEO es la única forma de enfermedad eosinofílica del TGI, a la cual se le ha definido un criterio objetivo para su diagnóstico. Se reconoce que los eosinófilos residen normalmente en la mucosa del TGI excepto en el esófago (34), por tanto, las enfermedades eosinofílicas son más fáciles de caracterizar en el esófago que en otra porción del TGI (35). Esto fue posible gracias a un estudio de seguimiento (25) en el cual se encuestó a un grupo de pacientes a quienes se les había encontrado eosinófilos en biopsias esofágicas practicadas 15 años atrás (durante la niñez). Inicialmente, se encontró que estos individuos, comparados con controles, reportaron más frecuentemente disfagia. Adicionalmente, los pacientes con un  $\geq 15$  eosinófilos por CAP reportaron más frecuentemente el diagnóstico médico de alergia alimentaria, antecedente de impactación alimentaria y necesidad de seguimiento por gastroenterología, en comparación con los pacientes cuyo conteo tisular de eosinófilos era  $< 15$ . También describen que aquellos pacientes con al menos 5 eosinófilos por CAP reportaron más frecuentemente impactación alimentaria en comparación con los controles, esto sugiere que un conteo inferior al adoptado (15 eosinófilos por CAP) tiene también significancia clínica. Los hallazgos de este estudio también demuestran que la intensidad de la infiltración eosinofílica epitelial se relaciona más frecuentemente con alteraciones tisulares en el epitelio y la lámina propia (25).

La presentación histológica de la EEO compromete todos los componentes tisulares representados en una biopsia. El epitelio puede verse acantósico debido a la expansión de la zona basal, la que puede corresponder a la totalidad del engrosamiento epitelial. La presencia de células inflamatorias intraepiteliales, en este caso eosinófilos, corresponde a la respuesta de células T ayudantes de tipo 2 (Th2) frente a los antígenos deglutidos (35). Además de la alteración numérica, los eosinófilos suelen presentarse con distribución anómala, en forma de exudado luminal y formación de microabscesos con exudado; o en el epitelio intacto, tapizando la superficie; o por el contrario, concentrarse más predominantemente en la lámina propia. Es posible observar degranulación de eosinófilos, posiblemente secundaria a disrupción celular mecánica (35). En contraste con la histología

de una lámina propia normal, en los casos de EEO, sus fibras suelen estar engrosadas y densas (36), puede verse comprometida por inflamación eosinofílica crónica (18) y algunas veces con numerosas células plasmáticas (35).

De este modo, los hallazgos histológicos más frecuentemente descritos entre los pacientes de esta cohorte fueron la hiperplasia de la lámina basal, acantosis y degranulación de eosinófilos. Otros cambios como la elongación papilar y la formación de microabscesos fueron menos frecuentes. De manera interesante, en 31 pacientes (67 %) la biopsia gástrica mostró características histológicas compatibles con gastritis crónica, y en 10 de los pacientes (32 %) se observaron bacilos compatibles con *H. pylori*.

Respecto al conteo de eosinófilos por CAP, más de la mitad de los pacientes presentó un conteo entre 15 y 40 eosinófilos y 7 pacientes (2 niñas y 5 niños) tuvieron un conteo igual o superior a 80 eosinófilos. Resulta interesante observar que 6 de ellos eran preadolescentes mayores de 12 años; además, este grupo incluye a los 3 pacientes con antecedente de tiroiditis de Hashimoto y todos ellos presentaban diagnóstico de alguna condición atópica o alergia alimentaria. A pesar de que no es posible realizar un análisis más profundo, este hallazgo permite inferir respecto a la influencia de la edad del diagnóstico en la severidad de la presentación, así como la relevancia del perfil clínico atópico o inmunomediado entre los pacientes con diagnóstico de EEO.

Adicionalmente, durante la última década el interés en el estudio de la etiología y patogenia de la EEO ha permitido conocer más sobre esta condición (2, 23). Múltiples factores de riesgo se han descrito; sin embargo, varios estudios han demostrado que la infección por *H. pylori* podría ser un factor protector frente a la eosinofilia esofágica y otras enfermedades atópicas (37).

Un estudio analizó más de 165 000 especímenes pareados de biopsias esofágicas y gástricas, y se encontró una fuerte asociación inversa entre *H. pylori* y la evidencia de eosinofilia esofágica; es decir, aquellos individuos con mayor riesgo de eosinofilia esofágica o diagnóstico de EEO tenían menor probabilidad de estar infectados con *H. pylori* (38). Este hallazgo también se ha descrito en otros estudios de pacientes con diagnóstico de EEO (39) y es consistente con el hecho de que la infección por esta bacteria se relaciona inversamente con el desarrollo de otras enfermedades atópicas como el asma y el eccema (40). Aún se desconoce el mecanismo por el cual esta condición puede ser un factor protector para EEO, pero se sugiere que se trata de una polarización al sistema inmune hacia una respuesta de las células T ayudantes de tipo 1 (Th1), mientras que la ausencia de infección favorece la respuesta de las células Th2, disminuyendo la tolerancia y, por tanto, la atopía (38).

Al particularizar las características de los 10 pacientes en quienes se evidenció al *H. pylori* en la biopsia gástrica, no

se encontró mayor diferencia en el conteo de eosinófilos (entre 20 y >100 por CAP) y al considerar el promedio (44,5 eosinófilos por CAP), este es muy similar al de la cohorte completa (41 eosinófilos por CAP). Con respecto a los antecedentes de atopía, en 3 de los 10 pacientes no se encontró ningún diagnóstico de enfermedad atópica.

El presente trabajo corresponde al primer análisis publicado de las características clínicas, endoscópicas e histopatológicas de la EEO en infantes y adolescentes adelantado en el país. Hallazgos como el predominio del sexo masculino son consistentes con lo descrito en otros países de Latinoamérica y el mundo; sin embargo, otros como la edad de los pacientes al momento del diagnóstico son disímiles frente a lo descrito en otras cohortes de pacientes.

Hubo también variación en la frecuencia de síntomas y hallazgos endoscópicos y patológicos. Fue claro que la presentación de la EEO es inespecífica, por lo que siempre es necesario un alto índice de sospecha, así como una buena correlación de los antecedentes clínicos, la sintomatología y el estudio endoscópico e histológico.

Hallazgos relacionados con las comorbilidades atópicas y otras condiciones inmunomediadas, así como la frecuencia de infección por *H. pylori* llaman la atención y demandan análisis más profundos que contribuyan a un mejor entendimiento de la forma de presentación de la EEO en Colombia.

## REFERENCIAS

1. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):3-20.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.040.
2. Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):159-74. doi: 10.1007/s12016-015-8501-z.
3. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1640-8. doi: 10.1056/NEJMra1502863.
4. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med*. 1968;68(6):1220-9.
5. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38(1):109-16.
6. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vöglin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124(33):1419-29.
7. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1503-12.
8. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County,

- Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1055-61. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.023.
9. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):418-9. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.006.
  10. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1349-1350.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.013.
  11. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):1000-4. doi: 10.1136/adc.2006.100974.
  12. Whitney-Miller CL, Katzka D, Furth EE. Eosinophilic esophagitis: a retrospective review of esophageal biopsy specimens from 1992 to 2004 at an adult academic medical center. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(6):788-92. doi: 10.1309/AJCPOMPXJFP7EB4P.
  13. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):940-1. doi: 10.1056/NEJM200408263510924.
  14. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(4):589-96.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.008.
  15. Mansoor E, Cooper GS. The 2010-2015 Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the USA: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci*. 2016;61(10):2928-2934. doi: 10.1007/s10620-016-4204-4.
  16. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1342-63. doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.017.
  17. Liacouras CA, Spergel J, Gobar LM. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):219-29. doi: 10.1016/j.gtc.2014.02.012.
  18. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):679-92. doi: 10.1038/ajg.2013.71.
  19. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1381-91. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.033.
  20. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2010;139(2):418-29. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.001.
  21. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1526-37, 1537.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.048.
  22. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1660-9.
  23. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):201-18. doi: 10.1016/j.gtc.2014.02.002.
  24. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(1):30-6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181788282.
  25. DeBrosse CW, Franciosi JP, King EC, Butz BK, Greenberg AB, Collins MH, et al. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):132-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.006.
  26. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Mousa H, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1422-30. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02073.x.
  27. Pierre R, Guisande A, Sifontes L, Sosa P, Ninomiya I, González L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la esofagitis eosinofílica en niños. Revisión de la literatura y recomendaciones basadas en la evidencia. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2015;45:263-71.
  28. Straumann A, Spichtin HP, Bucher KA, Heer P, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. *Digestion*. 2004;70(2):109-16. doi: 10.1159/000080934.
  29. Hurrell JM, Genta RM, Melton SD. Histopathologic diagnosis of eosinophilic conditions in the gastrointestinal tract. *Adv Anat Pathol*. 2011;18(5):335-48. doi: 10.1097/PAP.0b013e318229bfe2.
  30. Grin A, Streutker CJ. Esophagitis: old histologic concepts and new thoughts. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(6):723-9. doi: 10.5858/arpa.2014-0132-RA.
  31. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1316-21. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.016.
  32. Franciosi JP, Tam V, Liacouras CA, Spergel JM. A case-control study of sociodemographic and geographic characteristics of 335 children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):415-9. doi: 10.1016/j.cgh.2008.10.006.
  33. Pierre R, Vieira M, Vázquez-Frías R, Nimomiya I, Messere G, Daza W, et al. Estudio multicéntrico sobre la epidemiología de la esofagitis eosinofílica pediátrica en América Latina. *Rev Gen*. 2016;70:125-30.

34. DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol.* 2006;9(3):210-8. doi: 10.2350/11-05-0130.1.
35. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):257-68. doi: 10.1016/j.gtc.2014.02.007.
36. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(1):206-12. doi: 10.1016/j.jaci.2006.10.016.
37. Blaser MJ. Helicobacter pylori and esophageal disease: wake-up call? *Gastroenterology.* 2010;139(6):1819-22. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.037.
38. Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH, et al. Inverse association of esophageal eosinophilia with Helicobacter pylori based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1586-92. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.081.
39. Furuta K, Adachi K, Aimi M, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, et al. Case-control study of association of eosinophilic gastrointestinal disorders with Helicobacter pylori infection in Japan. *J Clin Biochem Nutr.* 2013;53(1):60-2. doi: 10.3164/jcfn.13-15.
40. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):821-7. doi: 10.1001/archinte.167.8.821.

# Características endoscópicas e histopatológicas de los pólipos colorectales resecados endoscópicamente en una institución universitaria de Bogotá D. C.

## Endoscopic and Histopathological Characteristics of Colorectal Polyps Resected Endoscopically at a University Institution in Bogotá D. C.

Robin Germán Prieto O.,<sup>1\*</sup> Fredy Orlando Mendivelso D.,<sup>2</sup> Germán David Carvajal P.,<sup>1</sup> José Nicolás Rocha R.,<sup>1</sup> Diego Mauricio Aponte M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clínica Universitaria Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>2</sup> Organización Sánitas. Bogotá D. C., Colombia.

\*Correspondencia: [rgprietoo@hotmail.com](mailto:rgprietoo@hotmail.com)

Fecha recibido: 18/07/18  
Fecha aceptado: 12/09/18

### Resumen

El cáncer colorrectal es una de las causas de mortalidad más importantes en los países occidentales. Desde cuando se estableció la progresión de adenoma a carcinoma, se ha considerado que los pólipos del colon son un factor de riesgo importante para desarrollar el cáncer colorrectal, por esta razón es importante el conocimiento, detección y resección, e investigación del tema. En Colombia no se han realizado estudios prospectivos que evalúen las características de los pólipos colorectales, razón por la cual se considera de gran importancia la realización de este estudio con el objetivo de determinar las características endoscópicas e histopatológicas de los pólipos colónicos encontrados y resecados mediante colonoscopia.

Se realizó un estudio observacional descriptivo, mediante el análisis de los pólipos resecados en pacientes del servicio de gastroenterología y endoscopia digestiva de la Clínica Universitaria Colombia. Se calculó un tamaño de muestra de forma probabilística (n = 306 pólipos resecados). En cuanto a la histología, y contrario a lo informado en la literatura, la mayoría de los pólipos detectados en nuestro estudio (170) fue de tipo adenomatoso (55,6 %). El mayor porcentaje de ellos (86 %) correspondió al tipo tubular, hallazgo acorde con lo mencionado en la literatura, la mayoría de ellos con displasia de bajo grado. Solo en 2 de nuestros pacientes se realizó el hallazgo de pólipos cuya histología diagnosticó la presencia de adenocarcinoma.

### Palabras clave

Pólipos, cáncer colorrectal, resección, histopatología.

### Abstract

Colorectal cancer is one of the most important causes of death in Western countries. Since the progression from adenoma to carcinoma was established, it has been considered that colon polyps are an important risk factor for development of colorectal cancer, hence the importance of knowledge and research about them as well as their detection and resection. In our country there had been no prospective evaluations of the characteristics of colorectal polyps, so we considered this study to determine the endoscopic and histopathological characteristics of colonic polyps found and resected through colonoscopy to be of great importance.

This descriptive and observational study includes analysis of polyps resected from patients in the Gastroenterology and Digestive Endoscopy service of the Clínica Universitaria Colombia. Sample size was calculated probabilistically (n = 306 resected polyps). Contrary to reports in the literature, most of the polyps detected in our study (170) were adenomatous (55.6%). The highest percentage (86%) were tubular which is consistent with the literature. Most of them had low grade dysplasia. Only two of our patients had polyps found whose histology indicated adenocarcinoma.

### Keywords

Polyps, colorectal cancer, resection, histopathology.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer colorrectal es una de las causas más importantes de morbilidad, con un aumento constante en la incidencia del mismo. Se ha establecido claramente la progresión de adenoma a carcinoma y se considera que los pólipos de colon son un factor de riesgo importante para desarrollar el cáncer colorrectal. Por esta razón es importante el conocimiento, detección, resección y análisis histopatológico del mismo (1). Los pólipos son masas dependientes de la mucosa, que protruyen hacia la luz (en este caso intestinal) y que pueden ser caracterizados por su apariencia macroscópica, tamaño, número y presencia o no de pedículo. Pueden dividirse en neoplásicos y no neoplásicos, y de acuerdo con la confirmación histológica del diagnóstico de los mismos, debe realizarse el seguimiento o tratamiento quirúrgico respectivo (2).

En los países desarrollados el cáncer colorrectal es el tercer cáncer más frecuente y constituye la segunda causa de muerte por cáncer. Se ha establecido una supervivencia a 5 años del 90 % cuando se diagnostica como enfermedad localizada, del 68 % cuando hay compromiso ganglionar y solo del 10 % cuando hay enfermedad metastásica. Bajo esta consideración y con el conocimiento de que el 90 % de los casos de cáncer colorrectal esporádico se generan en la secuencia adenoma-carcinoma, la implementación de programas de tamización y de detección temprana de las lesiones adenomatosas, así como la prevención a través de la polipectomía han generado que la mortalidad por cáncer colorrectal disminuya en los últimos años (3-5).

Los pólipos adenomatosos son comunes en adultos mayores de 50 años; sin embargo, solo unos pocos se van a convertir en adenocarcinomas. La histología y el tamaño de los mismos son las características que determinan su importancia clínica. Son considerados adenomas de alto riesgo neoplásico aquellos de histología tubular con más de 10 mm de tamaño, los de histología vellosa independiente del tamaño, la presencia de 3 o más adenomas y los que presentan displasia de alto grado (6, 7).

Los pólipos pequeños, es decir, aquellos con un tamaño  $\leq 5$  mm de diámetro, se han considerado clásicamente lesiones no neoplásicas; sin embargo, algunos estudios han demostrado que entre el 30 % y 50 % pueden corresponder a adenomas y hasta el 4,4 % puede presentar características de alto riesgo (8, 9).

Basados en estos datos, la estrategia universalmente adoptada hasta el momento es que todos los pólipos deben ser resecados y enviados a estudio histopatológico. Sin embargo, teniendo en cuenta que entre el 40 % y 50 % de las colonoscopias demuestran la presencia de pólipos, la resección y estudio de todos ellos generan un alto costo para los sistemas de salud, lo que ha llevado a la búsqueda de estrategias que

permitan identificar aquellas lesiones que deben ser analizadas en su histología y aquellas que no, con el fin de disminuir los costos sin aumentar el riesgo para el paciente (10). Por esta razón surge la estrategia de *resect and discard*, en la cual se plantea la posibilidad de, basados en el uso de tecnologías endoscópicas, diferenciar entre la histología hiperplásica y adenomatosa de los pólipos pequeños, y de este modo determinar la necesidad de enviar o no el espécimen a patología. Aunque esta estrategia parece prometedora, hasta el momento no hay datos suficientes en la literatura que permitan hacer una recomendación formal al respecto (11, 12).

## JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio se desconocen las características morfológicas de los pólipos en cuanto a su tamaño, al número de los mismos y a su correlación con los hallazgos histopatológicos. Este estudio prospectivo mostró las características de los pólipos colorrectales de nuestra población.

## OBJETIVOS

Determinar las características endoscópicas e histopatológicas de los pólipos colónicos encontrados y resecados mediante colonoscopia en pacientes tratados en nuestra institución. Evaluar la frecuencia y localización de los pólipos en la población de estudio y describir la incidencia de la patología maligna en nuestros pacientes a quienes se les realizó polipectomía.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo, mediante el análisis de los informes de colonoscopia y de los resultados de histopatología de los pólipos resecados completamente, por medio de polipectomía con asa o con pinza de biopsias realizadas en pacientes del servicio de gastroenterología de la Clínica Universitaria Colombia entre enero y marzo de 2016. Las colonoscopias y resección de los pólipos fueron realizadas por gastroenterólogos y médicos residentes del servicio de gastroenterología, según los protocolos de la institución.

### Población

El marco muestral fue constituido por la totalidad de pólipos resecados en el servicio y que se enviaron a estudio de histopatología. Los pólipos se extrajeron en pacientes adultos (edad  $\geq 18$  años) remitidos al servicio para realizar estudio de endoscopia ambulatoria. Se calculó un tamaño de muestra de forma probabilística ( $n = 306$  pólipos rese-

cados) y se excluyeron muestras sin reporte de patología y sin datos clínicos.

## Análisis estadístico

El análisis de los datos incluyó medidas de frecuencia y de tendencia central. La distribución de normalidad de las variables de interés se evaluó mediante los gráficos P-P y Q-Q y la prueba de Shapiro-Wilks. Los datos categóricos se analizaron mediante las pruebas no paramétricas de U de Mann-Whitney, chi cuadrado ( $\chi^2$ ) de independencia y prueba exacta de Fisher. La prueba no paramétrica  $\chi^2$  se utilizó para identificar la relación entre los hallazgos macroscópicos y los antecedentes clínicos relevantes con los hallazgos de displasia en el estudio de histopatología, siempre y cuando se cumplieran los supuestos de Cochrane para la prueba (menos del 20 % de las celdas deben tener valores esperados <5 y ninguna celda debe tener valor esperado <1). Se calcularon intervalos de confianza (IC) 95 % para cada estimador. Los valores de *p* para el contraste de hipótesis se consideraron significativos cuando *p* < 0,05. Los datos se analizaron con el *software* licenciado STATA/V. 13.0.

## Control de calidad de la información

Para el desarrollo de este estudio se tuvieron en cuenta sesgos de información, selección y mala clasificación tanto diferencial como no diferencial, lo que permitió contar con información adecuada para el desarrollo del mismo.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo de investigación se rigió por los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y las buenas prácticas de investigación, y fue aprobado por los comités de investigación y de ética de Fundación Universitaria Sánitas.

## RESULTADOS

El tamaño de la muestra se completó luego de 2 meses y 7 días, período en el que se realizaron 1808 colonoscopias en nuestra institución. En total, 306 pólipos reseca- dos mediante polipectomía endoscópica de colon y recto (resección completa con pinza de biopsia o con asa de poli- pectomía) se incluyeron en el estudio y se originaron en procedimientos realizados a 214 pacientes (115 mujeres y 99 hombres). La edad promedio de los pacientes fue 61,07 años (rango: 19 a 88). El promedio de pólipos reseca- dos por paciente fue de 1,4 (mínimo 1 y máximo 8). El dolor abdominal (32,71 %) y el antecedente de pólipos fueron

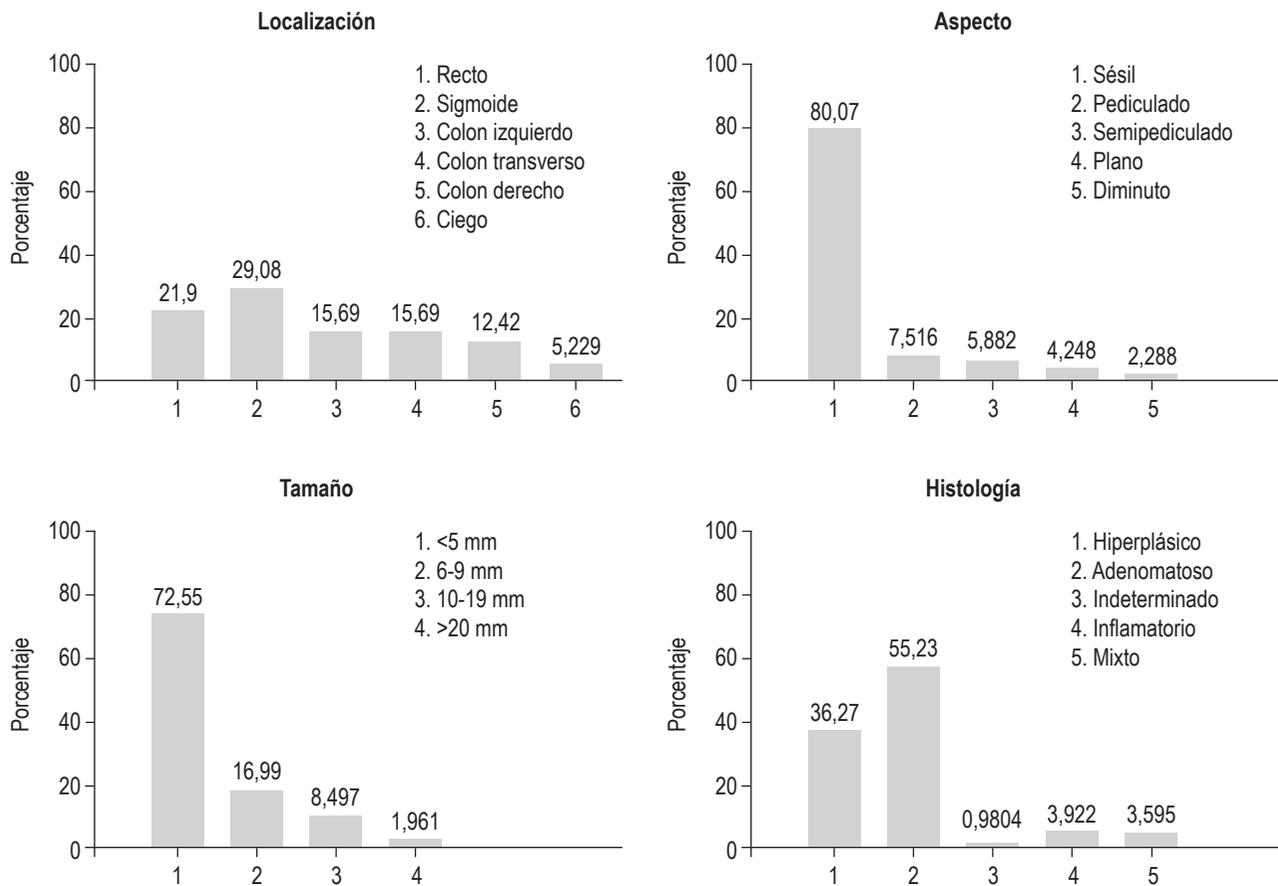
las principales indicaciones para realizar el estudio de colo- noscopia en los pacientes incluidos en el estudio (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Valor	
Pacientes	214	
Sexo: M:F	99:155	
Edad en años, media (mínima-máxima)	61,07 (19-88)	
Número de pólipos reseca- dos	306	
Indicaciones de la colonoscopia	n (%)	IC 95 %
Dolor abdominal	70 (32,71)	26,78-39,25
Antecedente de pólipo	48 (22,43)	17,36-28,48
Otra indicación	22 (10,28)	6,88-15,07
Sangre oculta (+)	21 (9,81)	6,50-14,53
Rectorragia	14 (6,54)	3,93-10,68
Síndrome de intestino irritable	11 (5,14)	2,89-8,96
Estreñimiento	11 (5,14)	2,89-8,96
Tamizaje por antecedente familiar de cáncer	11 (5,14)	2,89-8,96
Tamizaje	9 (4,21)	2,22-7,79
Diarrea crónica	7 (3,27)	1,59-6,59
Pérdida de peso	5 (2,34)	1,00-5,35
Diarrea	3 (1,40)	0,47-4,04
Cambio de hábito intestinal	3 (1,40)	0,47-4,04
Enfermedad diverticular del colon	3 (1,40)	0,47-4,04
Antecedente personal de cáncer	2 (0,93)	0,25-3,34
Melenas	1 (0,47)	0,08-2,59
Anemia	1 (0,47)	0,08-2,59

Los hallazgos macroscópicos de los estudios de colo- noscopia mostraron que los pólipos reseca- dos en su mayoría estaban localizados en el colon sigmoide- s (*n* = 89, 29,08 %; IC 95 %: 24,28-34,41), seguido por el recto (*n* = 67, 21,90 %; IC 95 %: 17,63-26,86). Con menos frecuencia se reseca- ron en el ciego (*n* = 16, 5,23 %; IC 95 %: 3,24-8,32). El aspecto morfológico identificado con mayor frecuencia en los pólipos reseca- dos fue el pólipo sésil (*n* = 245, 80,07 %; IC 95 %: 75,23-84,16). El tamaño <5 mm fue el más fre- cuente dentro de los pólipos reseca- dos (*n* = 222, 72,55 %; IC 95 %: 67,29-77,25). El reporte de histología adeno- matosa fue el informado con mayor frecuencia dentro de las 306 muestras procesadas (*n* = 169, 55,23 %; IC 95 %: 49,63-60,70) (**Figura 1**).

La resección de pólipos se realizó principalmente mediante pinza (*n* = 255, 83,33 %; IC 95 %: 78,75-87,09). Algunos indicadores acerca de las condiciones de calidad con que se realizó la colonoscopia en los 214 pacientes muestran que el procedimiento fue incompleto en el 3,74 %



**Figura 1.** Hallazgos endoscópicos e histológicos de los 306 pólipos resecados.

de los mismos debido especialmente a dificultad técnica o estenosis en el 2,80 % de los pacientes. Otros factores relacionados con la calidad del procedimiento no superaron el 1 %. Dentro de las muestras de tejido reportadas con histología adenomatosa ( $n = 169$ ) o mixta ( $n = 11$ ), la displasia de bajo grado ( $n = 173$ , 96,11 %; IC 95 %: 92,19-98,10) y el tipo tubular ( $n = 148$ , 82,22 %; IC 95 %: 75,98-87,12) fueron los hallazgos más relevantes (**Tabla 2**).

Las condiciones clínicas más frecuentemente encontradas en este grupo de pacientes sometidos a polipectomía endoscópica fueron la presencia de hemorroides internas (37,85 %), divertículos en recto y sigmoides (24,30 %), hemorroides externas (20,09 % y pandiverticulosis (11,21 %), entre otras.

El análisis bivariado mediante la aplicación de pruebas no paramétricas ( $\chi^2$  y Fisher) permitió identificar la relación entre algunas características demográficas y clínicas con la presencia de diferentes grados de displasia, de tal manera que se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la localización del pólipo ( $p = 0,000$ ), tamaño del pólipo ( $p = 0,002$ ), antecedente personal de pólipos ( $p =$

0,004), antecedente de síndrome de intestino irritable ( $p = 0,001$ ) y rectorragia ( $p = 0,013$ ). Otras variables de interés no presentaron asociación estadísticamente significativa.

## DISCUSIÓN

El cáncer colorrectal es una de las causas de mortalidad más importantes en los países occidentales, observándose un incremento en el número de casos en las últimas décadas. Desde hace más de 70 años cuando se estableció la progresión de adenoma a carcinoma, se ha considerado que los pólipos de colon son un factor de riesgo importante para desarrollar el cáncer colorrectal. De ahí la importancia de su conocimiento, detección y resección, e investigación en el tema (13).

Un pólipo gastrointestinal puede caracterizarse por su apariencia macroscópica, tamaño, número y por la presencia o no de pedículo. Los pólipos colorrectales pueden dividirse en neoplásicos y no neoplásicos (14).

Los pólipos hiperplásicos son las lesiones no neoplásicas más comunes del colon. Histológicamente tienen

**Tabla 2.** Características de la colonoscopia y reportes de histopatología

Variable	n (%)	IC 95 %
<b>Técnica de resección</b>		
Pinza	255 (83,33)	78,75-87,09
Diatérmica	31 (10,13)	7,22-14,02
Asa fría	18 (5,88)	3,75-9,10
Mucosectomía	1 (0,33)	0,05-1,82
Sin dato	1 (0,33)	0,05-1,82
Total	306 (100,00)	
<b>Calidad del procedimiento*</b>		
Incompleto	8 (3,74)	1,90-7,20
Mala preparación	2 (0,93)	0,25-3,34
Asa o estenosis	6 (2,80)	1,29-5,98
Inflamación	0 (0,00)	-
Intolerancia	0 (0,00)	-
<b>Displasia**</b>		
Bajo grado	173 (96,11)	92,19-98,10
Alto grado	5 (2,78)	1,19-6,33
Cáncer	1 (0,56)	0,09-3,07
Indeterminado	1 (0,56)	0,09-3,07
<b>Tipo**</b>		
Tubular	148 (82,22)	75,98-87,12
Túbulo veloso	23 (12,78)	8,66-18,44
Otro	8 (4,44)	2,26-8,52
Veloso	1 (0,56)	0,09-3,07

\*214 procedimientos de colonoscopia realizados, 8 de estos fueron incompletos. \*\* De 180 pólipos con informe de histología adenomatosa o mixto, estos fueron los grados de displasia y el tipo de adenoma encontrados.

componentes celulares normales y no presentan displasia. Son lesiones pequeñas (usualmente <5 mm), en su mayoría inocuas, que se pueden encontrar a lo largo de todo el colon, siendo particularmente frecuentes en el recto y en el sigmoide. Su prevalencia aumenta con la edad, siendo hasta de un 30 % en mayores de 50 años. Dado que no suelen generar síntomas, son generalmente hallados incidentalmente en las colonoscopias (15).

Los pseudopólipos inflamatorios corresponden a áreas inflamadas de la mucosa que se proyectan sobre el nivel de la mucosa adyacente. Usualmente son resultado de una respuesta inflamatoria localizada o difusa, como es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal. Estos pólipos no se consideran precursores de cáncer colorrectal (2, 15).

Los pólipos adenomatosos son tumores neoplásicos epiteliales benignos, casi siempre asintomáticos. Morfológicamente se clasifican en sésiles, pediculados y planos. La importancia clínica de los pólipos adenomatosos radica en su potencial variable de malignidad. En algunos casos se manifiestan por

la presencia de sangrado digestivo evidente o sangre oculta en heces. La secuencia adenoma-carcinoma es bien conocida y se acepta que el 80 % al 90 % de todos los cánceres colorrectales se originan en adenomas (16).

La prevalencia de los adenomas colónicos aumenta en forma directamente proporcional con la edad. De acuerdo con la literatura, aproximadamente el 12 %-30 % de las personas tienen adenomas a partir de la quinta década de vida; de estos, cerca del 25 % se considera lesiones de alto riesgo de malignización (17). La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los adenomas en:

- Tubular (menos del 25 % de arquitectura vellosa): 80 %-86 %.
- Túbulo-veloso (entre el 25 % y el 75 % de arquitectura vellosa): 8 %-16 %.
- Veloso (al menos 75 % de arquitectura vellosa): 3 %-16 % (18).

Por definición, todos los adenomas tienen algún grado de displasia, frecuentemente de bajo grado. La displasia de los adenomas se clasifica como displasia de bajo grado (leve a moderada) o de alto grado (severa, incluye el carcinoma *in situ*) (18).

Solo el 5 % de los adenomas está en riesgo de transformación maligna. La probabilidad de displasia de alto grado y de transformación carcinomatosa aumenta con el tamaño del pólipo (especialmente cuando es >1 cm), tienen componente veloso, son múltiples o la edad al momento del diagnóstico es >60 años. Se considera que un pólipo es de histología avanzada cuando tiene un tamaño >10 mm, su componente veloso es >25 % y cuando presenta displasia de alto grado (19).

En cuanto a la histología, y contrario a lo informado en la literatura, la mayoría de los pólipos detectados en nuestro estudio (170) fue de tipo adenomatoso (55,6 %). El mayor porcentaje de ellos (86 %) correspondió al tipo tubular, hallazgo acorde con lo mencionado en la literatura; la mayoría de ellos con displasia de bajo grado.

Los adenomas serrados son un subtipo de pólipo adenomatoso que muestra epitelio displásico con un patrón de crecimiento similar al del pólipo hiperplásico. Son ligeramente más comunes en el colon izquierdo (20, 21). En nuestro estudio se encontraron pólipos serrados en 3 casos, lo que corresponde al 0,98 % de la muestra.

El tamaño de los pólipos ha mostrado estar relacionado con su potencial de malignización. Algunos estudios han mostrado que los pólipos pequeños (<5 mm) tienen una estructura adenomatosa en un 30 % a 50 % de los casos, mientras que los adenomas pequeños (<10 mm) generan malignidad en un 1,3 % de los casos; esta tasa aumenta hasta un 10 % en presencia de un alto componente veloso y hasta un 27 % en presencia de displasia significativa. Los

adenomas entre 10 mm y 2 cm tienen un riesgo del 5 % de tener un carcinoma en el momento de su resección, y en los >20 mm hay un riesgo entre el 10 % y el 20 %. El grado de displasia es un factor de riesgo de malignidad, independiente del tamaño (22).

La detección temprana del cáncer colorrectal es fundamental para mejorar las opciones terapéuticas y reducir su mortalidad. En términos de prevención secundaria, la resección de pólipos adenomatosos de manera endoscópica reduce la incidencia del cáncer colorrectal. Por esta razón, el tratamiento aceptado hasta el momento para los pólipos colorrectales, independientemente de su tamaño, arquitectura o grado de displasia, es la resección completa (1, 23).

La colonoscopia es la estrategia de tamización preferida en cáncer colorrectal. La incidencia de esta enfermedad ha mostrado reducciones de hasta 90 % en pacientes en quienes se realizaron polipectomías, en comparación con pacientes en 3 grupos de referencia: 2 cohortes en los que los pólipos colorrectales no fueron reseccionados y un registro de la población general. La colonoscopia puede completarse con mínimo riesgo en más del 95 % de los casos. La tamización con colonoscopia ha mostrado ser costo-efectiva (24).

Recientemente se han descrito estrategias en las que se pretende predecir el potencial de malignidad del pólipo y de esta manera determinar si el mismo puede ser reseccionado y descartado (estrategia *predict, resect and discard*). Este tipo de estrategia se emplea en especial en los pólipos diminutos, es decir, <5 mm, y con menor frecuencia en pólipos pequeños (entre 6 y 9 mm); sin embargo, aún son motivo de intenso debate (25, 26).

Solo en 2 de nuestros pacientes se realizó el hallazgo de pólipos cuya histología diagnosticó la presencia de adenocarcinoma, ambas mujeres, una de ellas de 43 años con un pólipo de 20 mm; la otra, de 77 años con un pólipo <5 mm.

Con este trabajo se identifican las características de los pólipos reseccionados en nuestros pacientes, resaltando el hallazgo de que más del 50 % de los pólipos reseccionados en nuestra institución corresponde al tipo adenomatoso. Y que en un caso se reseccionó un pólipo de tan solo 5 mm, con un informe histopatológico que evidenció la presencia de patología neoplásica, por lo cual se considera de gran importancia en nuestra población la resección de los pólipos encontrados durante las colonoscopias, los cuales deben ser enviados a estudio histopatológico y no deben ser descartados.

### Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflicto de ninguna naturaleza para el desarrollo de la investigación y declaran que los recursos de financiación del proyecto provienen

en su totalidad de aportes de los autores del proyecto de investigación.

### REFERENCIAS

1. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorf-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687-96. doi: 10.1056/NEJMoa1100370.
2. IJspeert JE, Medema JP, Dekker E. Colorectal neoplasia pathways: state of the art. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25(2):169-82. doi: 10.1016/j.giec.2014.11.004.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
4. Piñeros M, Murillo RH, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C. Incidencia de cáncer en Colombia: importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas. *Rev Colomb Cancerol*. 2004;8(1):5-14.
5. Rex DK, Lehman GA, Hawes RH, Ulbright TM, Smith JJ. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests. *Gastroenterology*. 1991;100(1):64-7.
6. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1872-85. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.012.
7. Paggi S, Rondonotti E, Amato A, Terruzzi V, Imperiali G, Mandelli G, et al. Resect and discard strategy in clinical practice: a prospective cohort study. *Endoscopy*. 2012;44(10):899-904. doi: 10.1055/s-0032-1309891.
8. Fossi S, Bazzoli F, Ricciardiello L, Nicolini G, Zagari RM, Pozzato P, et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas in first-degree asymptomatic relatives of patients with colon cancer. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(5):1601-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03784.x.
9. Rex DK, Khan AM, Shah P, Newton J, Cummings OW. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk African Americans. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(5):524-7.
10. Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, Smith JJ, Pound DC, Hawes RH, et al. Colonic neoplasia in asymptomatic persons with negative fecal occult blood tests: influence of age, gender, and family history. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(6):825-31.
11. Vu HT, Sayuk GS, Gupta N, Hollander T, Kim A, Early DS. Patient preferences of a resect and discard paradigm. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(2):381-384.e1. doi: 10.1016/j.gie.2015.01.042.
12. Wilson AI, Saunders BP. New paradigms in polypectomy: resect and discard, diagnose and disregard. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25(2):287-302. doi: 10.1016/j.giec.2014.12.001.

13. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1603-7. doi: 10.1056/NEJM200011303432203.
14. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(12):1272-8. doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.032.
15. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet.* 1996;348(9040):1467-71. doi: 10.1016/S0140-6736(96)03430-7.
16. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988;319(9):525-32. doi: 10.1056/NEJM198809013190901.
17. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M; Italian Multicentre Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut.* 2001;48(6):812-5.
18. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol.* 2010;16(25):3103-11.
19. Richter JM, Campbell EJ, Chung DC. Interval colorectal cancer after colonoscopy. *Clin Colorectal Cancer.* 2015;14(1):46-51. doi: 10.1016/j.clcc.2014.11.001.
20. Bordaçahar B, Barret M, Terris B, Dhooge M, Dreanic J, Prat F, et al. Sessile serrated adenoma: from identification to resection. *Dig Liver Dis.* 2015;47(2):95-102. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.006.
21. Abdeljawad K, Vemulapalli KC, Kahi CJ, Cummings OW, Snover DC, Rex DK. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(3):517-24. doi: 10.1016/j.gie.2014.04.064.
22. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2012;143(3):844-857. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.001.
23. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1977-81. doi: 10.1056/NEJM199312303292701.
24. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med.* 2011;154(1):22-30. doi: 10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00004.
25. Kessler WR, Imperiale TF, Klein RW, Wielage RC, Rex DK. A quantitative assessment of the risks and cost savings of forgoing histologic examination of diminutive polyps. *Endoscopy.* 2011;43(8):683-91. doi: 10.1055/s-0030-1256381.
26. Hassan C, Pickhardt PJ, Rex DK. A resect and discard strategy would improve cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(10):865-9, 869.e1-3. doi: 10.1016/j.cgh.2010.05.018.

# Intervencionismo endoscópico en la pancreatitis crónica

## Endoscopic Intervention in Chronic Pancreatitis

Rodrigo Castaño Llano,<sup>1\*</sup> Everson L. A. Artifon.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cirugía gastrointestinal y endoscopia. Jefe de Posgrado de Cirugía General, Universidad Pontificia Bolivariana. Profesor titular del grupo de gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Cirugía y endoscopia del Instituto de Cancerología, Clínica las Américas. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Profesor del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo (FMUSP). Coordinador de la unidad de endoscopia biliopancreática, FMUSP. Vicepresidente de la Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva (SIED; 2017-2018) Sao Paulo, Brasil.

\*Correspondencia: rcastanoll@hotmail.com.

Fecha recibido: 02/04/18  
Fecha aceptado: 30/07/18

### Resumen

La pancreatitis crónica es un trastorno irreversible y progresivo del páncreas caracterizado por inflamación, fibrosis y cicatrización. Las funciones exocrinas y endocrinas se pierden, lo que a menudo conduce al dolor crónico. La etiología es multifactorial, aunque el alcoholismo es el factor de riesgo más importante en los adultos. Si se sospecha pancreatitis crónica, la tomografía computarizada con contraste es la mejor modalidad de diagnóstico por imágenes. Aunque los narcóticos y los antidepresivos proporcionan el mayor alivio del dolor, más de la mitad de los pacientes eventualmente requiere una intervención por endoscopia o cirugía. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es una alternativa eficaz para una variedad de terapias en el tratamiento de enfermedades benignas y malignas del páncreas. En los últimos 50 años, la endoterapia ha evolucionado hasta convertirse en la terapia de primera línea en la mayoría de las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas del páncreas. A medida que avanza este campo, es importante que los gastroenterólogos mantengan un conocimiento adecuado de la indicación del procedimiento, mantengan el volumen de procedimiento suficiente para manejar la endoterapia pancreática compleja y comprendan enfoques alternativos a las enfermedades pancreáticas, incluidos el tratamiento médico, la terapia guiada por ecografía endoscópica, el manejo de las estenosis sintomáticas y cálculos, las intervenciones sobre el plexo celíaco y el drenaje de los pseudoquistes pancreáticos.

### Palabras clave

Pancreatitis crónica, colangiografía endoscópica, cálculos pancreáticos, estenosis pancreática, pseudoquiste pancreático, bloqueo de plexo celíaco.

### Abstract

Chronic pancreatitis is an irreversible and progressive disorder of the pancreas characterized by inflammation, fibrosis and scarring. Exocrine and endocrine functions are lost often leading to chronic pain. Its etiology is multifactorial, although alcoholism is the most important risk factor in adults. If chronic pancreatitis is suspected, computed tomography with contrast is the best imaging modality. Although narcotics and antidepressants provide the greatest pain relief, more than half of all patients eventually require intervention by endoscopy or surgery.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an effective alternative for a variety of therapies for treating benign and malignant diseases of the pancreas. In the last 50 years, endoscopic treatment has evolved to become the first-line therapy for most acute and chronic inflammatory diseases of the pancreas. As this field progresses, it has become important for gastroenterologists to keep their knowledge of indications for this procedure up-to-date and to perform a sufficient volume of procedures to allow them to manage complex pancreatic endoscopic therapy. Keeping up-to-date should include an understanding of alternative approaches to pancreatic diseases including medical treatment, therapy guided by endoscopic ultrasound, management of symptomatic stenoses and stones, interventions on the celiac plexus, and drainage of pancreatic pseudocysts.

### Keywords

Chronic pancreatitis, endoscopic cholangiography, pancreatic stones, pancreatic stenosis, pancreatic pseudocyst, celiac pleural block.

## INTRODUCCIÓN

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad diagnosticada cada vez más frecuentemente en la práctica médica. Se estima que la incidencia de la PC varía entre 5 y 14,4 casos por 100 000 habitantes (1, 2). El dolor abdominal intratable y las anomalías morfológicas asociadas en el sistema pancreatobiliar son los principales factores determinantes del tratamiento endoscópico intervencionista en la PC (3). Los mecanismos de dolor en PC son múltiples y la evidencia experimental reciente sugiere que la hipertensión ductal pancreática puede activar células estrelladas pancreáticas, que a su vez pueden generar estrés oxidativo e inflamación subsecuente (4). Uno de los orígenes del dolor surge de la sumatoria de inflamación crónica y estrés oxidativo induciendo nocicepción, alodinia mecánica e hiperalgesia inflamatoria, neuropatía pancreática y neuroplasticidad periférica y central (5). En algunos pacientes, existen anomalías estructurales dentro del ducto o del parénquima pancreático que pueden ser responsables o que pueden perpetuar este proceso. Dichas anomalías son a menudo el objetivo para la intervención endoscópica o quirúrgica; sin embargo, su corrección no siempre se traduce en mejoría clínica, lo que subraya la naturaleza multimodal del síndrome de dolor de estos pacientes. La descompresión se puede realizar utilizando abordajes endoscópicos y quirúrgicos, con un enfoque endoscópico recomendado actualmente como la modalidad de primera línea por la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) (6).

Es obligatorio realizar una evaluación morfológica metódica del Wirsung o conducto principal pancreático (CPP) para valorar la magnitud de la enfermedad y las alteraciones anatómicas locales que sugieran neoplasia antes de indicar la terapia endoscópica. Se debe descartar cáncer de páncreas, especialmente en pacientes mayores de 50 años, de sexo femenino, de raza blanca, con ictericia e insuficiencia exocrina manifiesta, y con ausencia de calcificaciones pancreáticas (7). El tamaño y distribución de los cálculos ductales pancreáticos pueden evaluarse mejor mediante tomografía axial computarizada (TAC), aunque la ecografía transabdominal también proporciona una evaluación bastante buena. La presencia de estenosis ductal pancreática, estenosis biliares y variantes anatómicas como el páncreas *divisum* se identifican mejor con la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM). La CPRM también es ventajosa con respecto al ultrasonido endoscópico (USE) y la TAC para diferenciar un pseudoquistes pancreático (PP) de una necrosis (*walled-off necrosis*) peri- o intrapancreática, en pacientes con PC que cursan con exacerbación aguda reciente (8).

La PC es responsable por un extenso uso de los cuidados de salud y está asociada con un costo socioeconómico

desproporcionadamente alto (9). El manejo clínico de esta enfermedad es a menudo retardador porque frecuentemente involucra la prescripción de opiáceos para el control del dolor, los cuales son altamente regulados y se asocian con numerosos efectos colaterales y problemas de dependencia. Los abordajes actuales de la terapia endoscópica para PC están dirigidos para el alivio de cálculos que obstruyan el ducto pancreático, estenosis del ducto pancreático, drenaje de PP, bloqueo del plexo celiaco (BPC) y estenosis biliares benignas. Cada una de estas técnicas y su contribución en el tratamiento de PC serán revisadas.

## INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA TERAPIA ENDOSCÓPICA EN PC

El dolor intratable es la indicación más común para la terapia endoscópica pancreática en pacientes con PC y la modalidad de elección depende de la morfología:

- Los cálculos pequeños se pueden extraer mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con esfinterotomía pancreática, mediante el uso de balones y canastilla de Dormia. Los cálculos de más de 5 mm pueden fragmentarse mejor mediante litotricia extracorpórea con ondas de choque (LEOC) con o sin *stent* ductal pancreático (10).
- Actualmente, la LEOC ha sido recomendada como la primera opción por la ESGE (6).
- Las contraindicaciones para la LEOC son los múltiples cálculos a lo largo del Wirsung, cálculos aislados en la región de la cola, múltiples restricciones de Wirsung, presencia de ascitis de moderada a masiva, pseudoquistes de páncreas y masa de la cabeza pancreática (11).
- Las estenosis ductales pancreáticas pueden tratarse mediante esfinterotomía pancreática y *stent* con o sin dilatación.
- Los PP deben tratarse en presencia de infección, hemorragia intraquistes sintomática, obstrucción biliar, obstrucción de la salida gástrica, saciedad precoz, dolor abdominal, pérdida de peso y aumento del tamaño del pseudoquiste. Se ha sugerido que el tratamiento profiláctico del pseudoquiste asintomático se puede considerar en presencia de compresión de los vasos principales, fístula pancreaticopleural, tamaño de pseudoquiste >5 cm que no disminuye después de 6 semanas y espesor de la pared del pseudoquiste >5 mm (12).
- El USE encuentra un lugar en el drenaje del CPP dilatado utilizando técnicas *rendezvous* cuando el acceso transpapilar no es posible (13).
- Tratamiento del dolor refractario a la intervención estándar; puede intentarse con BPC guiado por USE (14).

## TERAPIA ENDOSCÓPICA PARA LOS CÁLCULOS DUCTALES PANCREÁTICOS

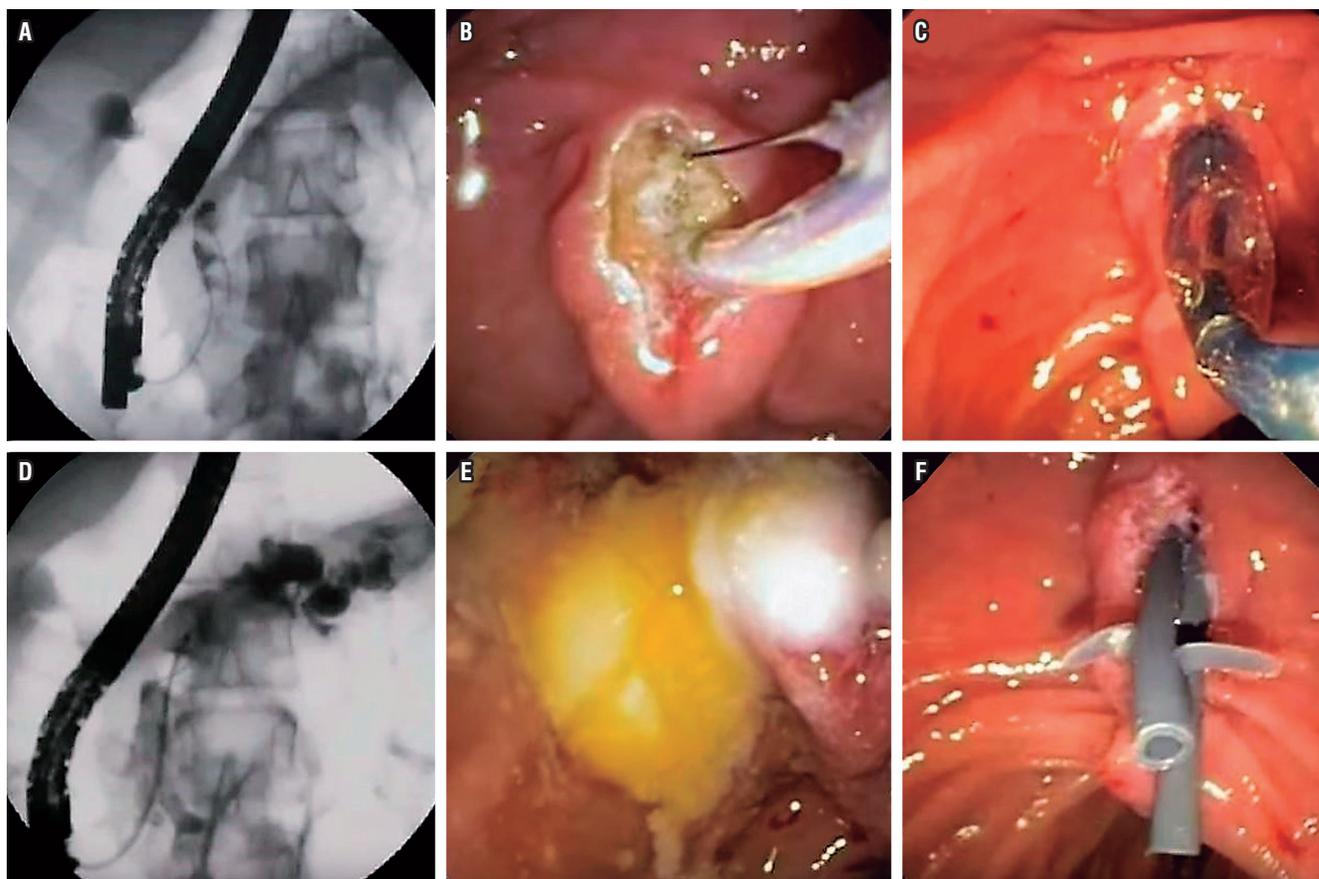
Los cálculos del ducto pancreático son concreciones bio-minerales que pueden obstruir los ductos pancreáticos. Esto puede resultar en incremento de la presión del ducto pancreático activando un proceso inflamatorio que provoca fibrosis. El objetivo de la terapia endoscópica en pacientes con enfermedad calculosa es aliviar la obstrucción con la remoción de los cálculos (15) (**Figura 1**).

Con los años, las técnicas para fragmentar y eliminar los cálculos ductales pancreáticos han evolucionado (16). Estas técnicas pueden requerir un acceso intraductal como la litotricia mecánica, litotricia electrohidráulica y litotricia guiada por láser; o una intervención extracorpórea como la LEOC.

La litotricia mecánica intraductal, que se realiza mediante un litotriptor mecánico por vía endoscópica, es técnicamente desafiante con una alta tasa de complicaciones y

actualmente rara vez se usa. La litotricia electrohidráulica se realiza bajo visualización pancreatoscópica directa utilizando un sistema endoscópico madre-hijo y tiene la ventaja de suministrar energía a un área focalizada de los cálculos (17). Aunque haya modificaciones técnicas que evolucionan con el tiempo, como el uso de un solo operador del SpyGlass y litotricia con láser de holmio, los estudios en la literatura son limitados (18). Además, la disponibilidad por costos y experticia de los operadores de estas técnicas impide la utilización generalizada.

La LEOC es actualmente la modalidad de primera línea para tratar cálculos ductales pancreáticos obstructivos grandes (>5 mm) dolorosos, particularmente para aquellos localizados en las regiones de cabeza y cuerpo (6). El objetivo es reducir los cálculos a fragmentos menores de 3 mm. Las piedras fragmentadas generalmente se eliminan con una CPRE y esfinterotomía pancreática después de la LEOC. Un *stent* ductal pancreático concomitante se puede utilizar en presencia de una estenosis local.



**Figura 1.** Manejo de cálculos en el CPP en paciente con PC. **A.** La pancreatografía muestra varios cálculos en la cabeza. **B.** Esfinterotomía del pancreático. **C.** Dilatación con balón de la esfinterotomía. **D.** Paso de balón de extracción. **E.** Cálculos pancreáticos extraídos. **F.** Paso de 2 *stents* pancreáticos de 7 Fr por 10 cm.

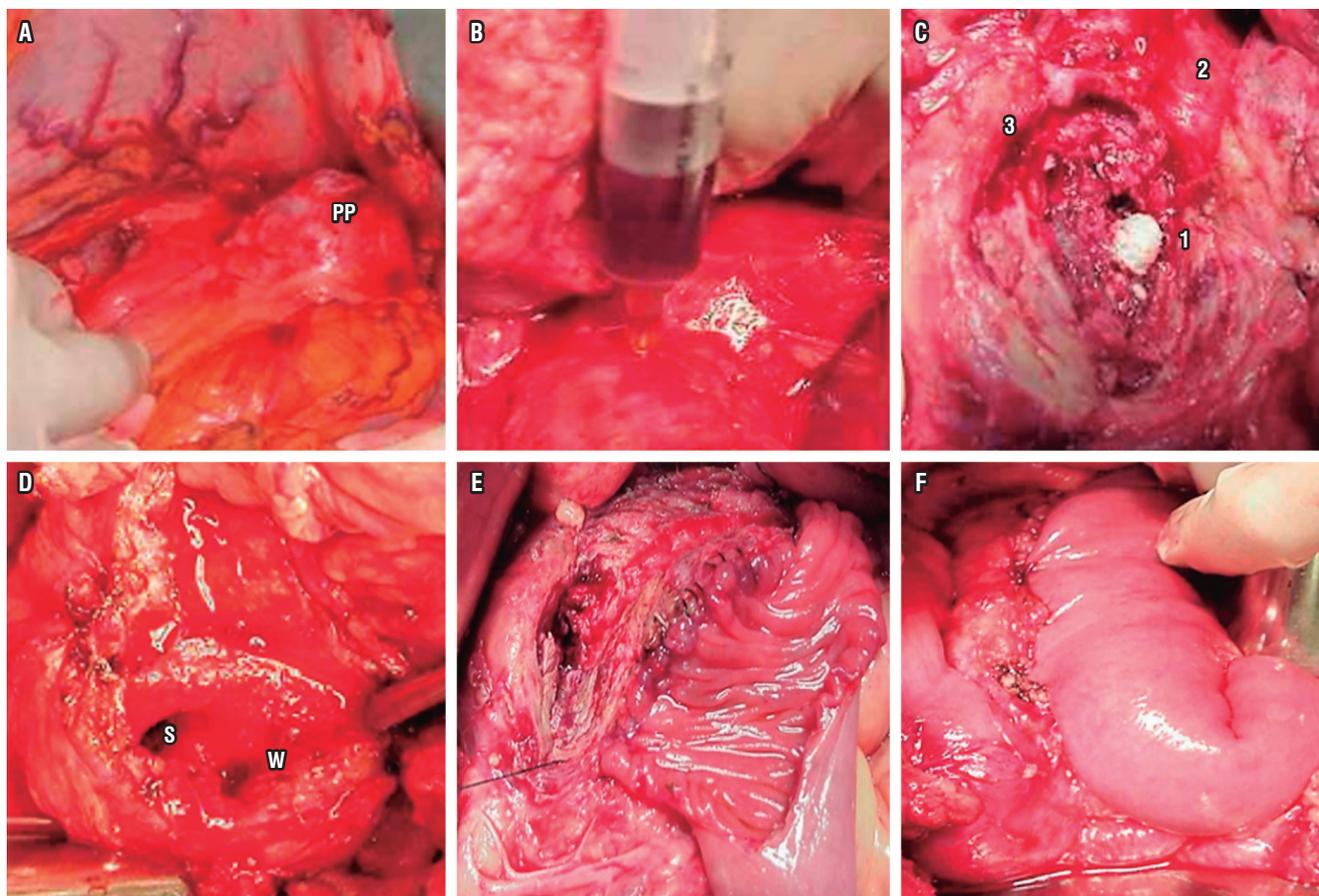
Para los cálculos radiotransparentes, una esfinterotomía pancreática previa a la LEOC con colocación de un tubo de drenaje nasopancreático puede ayudar a orientar con precisión la LEOC (10). En presencia de cálculos ductales múltiples, el cálculo que se encuentra más cerca del orificio del CPP debe ser el objetivo principal. Los cálculos intraductales aislados localizadas en la cola no necesitan tratamiento con LEOC, porque es poco probable que estas concreciones den como resultado una presión ductal ascendente suficiente como para causar dolor. Además, los intentos de fragmentar los cálculos ductales en la cola podrían provocar una lesión esplénica colateral.

La cirugía derivativa es una alternativa para el manejo del dolor y lograr la descompresión de los ductos, y se compara favorablemente con la endoterapia sin LEOC. Sin embargo, debido a la morbilidad asociada con la cirugía, como la cirugía de Frey (Figura 2), esta se reserva generalmente

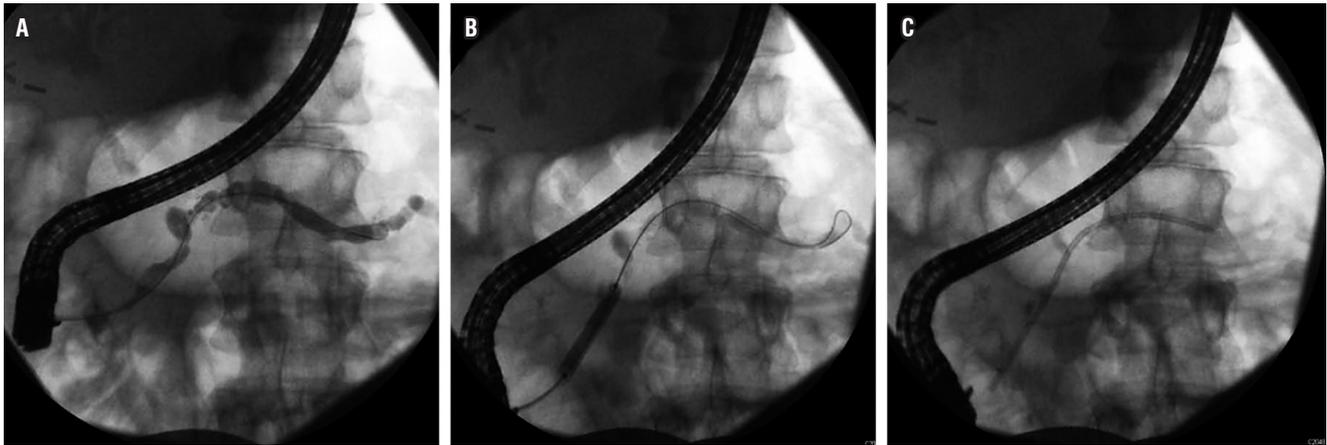
para pacientes en quienes han fallado los tratamientos no quirúrgicos (19).

### TERAPIA ENDOSCÓPICA PARA LAS ESTENOSIS DEL DUCTO PRINCIPAL

Se observan estenosis en el CPP principal hasta en el 18 % de los pacientes con PC y la prioridad es descartar malignidad. Similar al principio y a los problemas creados por cálculos obstructivos, se piensa que esta estenosis contribuye a los síntomas porque causa hipertensión ductal pancreática; entonces, la terapia es dirigida a mejorar estos segmentos estrechos para descomprimir al sistema ductal. El abordaje usualmente involucra la esfinterotomía pancreática, seguida por la dilatación de la estenosis y la colocación de un *stent* en el ducto pancreático (Figura 3). El alivio inmediato y sostenido del dolor con este tratamiento



**Figura 2.** Cirugía de Frey en la PC. **A.** Abordaje del PP en la transcavidad. **B.** Punción de la cara anterior del cuerpo pancreático para ubicar el conducto pancreático principal. **C.** Cálculos (1) en el Wirsung abierto (2), se aprecia otro cálculo en el Santorini (3). **D.** Wirsung abierto (W) y conducto de Santorini (S) en la cabeza pancreática. **E.** Anastomosis parcial del asa yeyunal aislada a la cara anterior del páncreas. **F.** Anastomosis terminada en 2 planos.



**Figura 3.** Manejo de estenosis benigna con dilatación y *stent* en un paciente con PC. **A.** Estenosis en la cabeza del páncreas. **B.** Dilatación con balón de la estenosis. **C.** Paso del *stent* pancreático.

se ha reportado en 65 %-95 % y 32 %-68 % de los pacientes, respectivamente (20).

Actualmente, la colocación de un solo *stent* de polietileno de 10 Fr con cambios sucesivos por 1 año, incluso en ausencia de síntomas, es el tratamiento de primera línea de la estenosis dominante del CPP (6).

A pesar de que los *stents* de plástico rectos o con cola de cerdo se han usado ampliamente para tratar las estenosis de los ductos pancreáticos, aún no existe un *stent* ideal. Hasta el momento, se han realizado varias modificaciones en la tecnología del *stent* pancreático, del tipo S, con *flaps* laterales, de diámetro o celdas irregulares (*bumpy stent*), o incluso biodegradables (21). Sin embargo, los diferentes *stents* se han probado en modelos animales o en ensayos clínicos a corto plazo con tamaños de muestra pequeños. Los datos sobre la validación de estos resultados y los datos a largo plazo sobre la eficacia y la seguridad deben esperarse antes de que estos *stents* se puedan utilizar de forma rutinaria.

Una técnica en estudio para tratar las estenosis del ducto principal que persisten más allá de los 12 meses después del manejo con un único *stent* plástico es el despliegue de múltiples *stents* de plástico colocados lado a lado simultáneamente (22).

En un estudio colaborativo multicéntrico internacional se demostró que el drenaje del ducto pancreático por USE en las estenosis pancreáticas después de una CPRE fallida es un procedimiento seguro, mínimamente invasivo con respecto a la cirugía e incluso más efectivo (23).

### TERAPIA ENDOSCÓPICA PARA PP

Los PP son colecciones de jugo pancreático encapsulado, con una pared inflamatoria bien definida, que se desarro-

llan en el 20 %-40 % de los pacientes con PC. A diferencia de los PP de origen agudo, los de la PC raramente remiten espontáneamente. La intervención está indicada cuando los síntomas abdominales persisten (p. ej. dolor abdominal, náuseas, vómitos, saciedad precoz y pérdida de peso), obstrucción de la salida gástrica o biliar, o infección. Algunos tratamientos se han propuesto para colecciones asintomáticas persistentes que son grandes o que tienen una pared gruesa (reconociendo que ser asintomático no es común para quistes >6 cm) y aquellos que pueden estar asociados con fístula, cambios del ducto pancreático principal o con cálculos del ducto pancreático. El drenaje endoscópico de los pseudoquistes se puede realizar mediante abordajes transmurales y transpapilares (24).

Es importante evaluar la anatomía ductal anormal, incluidas las fugas ductales y si existe o no comunicación con el pseudoquiste, con una CPRM o CPRE previa al tratamiento. Un aumento en el tamaño del pseudoquiste en las imágenes sugiere comunicación ductal con el pseudoquiste. La presencia de obstrucción ductal debe manejarse antes de la terapia endoscópica para que la terapia de los pseudoquistes logre una mayor tasa de éxito y de este modo evitar la recurrencia. De forma similar, los pseudoaneurismas arteriales, si se detectan, deben embolizarse antes de realizar la terapia endoscópica porque la mortalidad asociada con hemorragia por pseudoaneurismas cercanos a los pseudoquistes es alta (25).

El drenaje transpapilar durante la CPRE es más útil para pseudoquistes pequeños, solitarios y comunicantes situados en relación con la cabeza y el cuerpo del páncreas. Este tipo de drenaje también se ha mostrado factible y útil en PP grandes y múltiples, sin mostrar unos resultados mejores o inferiores al drenaje transmural (26).

El drenaje transmural se puede realizar creando una comunicación entre el pseudoquiste y el estómago (cistogastrostomía) o el duodeno (cistoduodenostomía). Después de la punción, se deben colocar al menos 2 *stents* de plástico con doble cola de cerdo a través de la punción para mantener abierta la abertura entre el pseudoquiste y el estómago/duodeno. El *stent* no debe retirarse antes de 2 meses de la inserción y una imagen de corte transversal debe realizarse obligatoriamente para evaluar la resolución del quiste antes de la remoción del *stent* (27).

Si hay evidencia de imágenes de un CPP seccionado, el *stent* debe mantenerse *in situ* indefinidamente para lograr los mejores resultados. Un intento por pasar con el *stent* la ruptura del conducto, si es posible, también se asocia con un buen éxito a largo plazo (28).

Antes del uso de USE en el drenaje del pseudoquiste, la presencia de una compresión en la pared gástrica o duodenal era esencial, y a través de ella se realizaba la punción/drenaje. Bajo guía ecoendoscópica lineal, el drenaje se puede realizar incluso para pseudoquistes no abultados que se encuentran incluso más allá de la luz gástrica o duodenal con resultados superiores (29). El USE también puede ayudar a delimitar un área avascular para la punción, lo que es de ayuda adicional en pacientes con colaterales vasculares extensas secundarias a hipertensión portal. El USE ofrece una ayuda adicional para distinguir los pseudoquistes de las neoplasias quísticas (30).

## TERAPIA ENDOSCÓPICA EN LA ESTENOSIS BILIAR POR PC

La estenosis biliar benigna se encuentra en muchos pacientes con PC. Su rango de prevalencia estimada es amplio, probablemente basado en el contexto clínico en el cual se ha estudiado, pero puede estar presente en el 3 %-46 % (31). En general, se presentan como una estrechez circunferencial fibrocalcificada que usualmente se desarrolla dentro de la porción pancreática del ducto biliar común, esto hace posible la obstrucción biliar que se desarrolla de la compresión extrínseca relacionada con el edema pancreático o la colección de fluido. Cuando las estenosis son identificadas es importante excluir malignidad. Los pacientes pueden experimentar dolor, náuseas, pérdida de peso, ictericia, prurito y el 10 % puede progresar y desarrollar colangitis o cirrosis biliar (32).

Una indicación clara de intervención endoscópica en PC es la colangitis; sin embargo, su indicación como un procedimiento preventivo es menos clara. Existen numerosas observaciones de pacientes con colestasis por estenosis biliar benigna relacionada con PC manejadas exitosamente sin drenaje biliar, aunque no está claro cómo predecir quié-

nes van a progresar o a desarrollar otras complicaciones y si es posible que la fibrosis hepática regrese después del drenaje biliar exitoso. La principal indicación para la intervención endoscópica se ha adoptado de la conducta quirúrgica y, además de la presencia de síntomas, se incluyen la cirrosis biliar secundaria, cálculos en el ducto biliar común, progresión de la estenosis biliar basada en el incremento de la dilatación proximal ductal biliar, ictericia persistente (más de 1 mes) o fosfatasa alcalina mayor de 2 a 3 veces el límite superior normal (6).

## USE DESPUÉS DE UNA CPRE FALLIDA

El desarrollo del USE de matriz lineal ha permitido nuevos enfoques para el drenaje del sistema pancreatobiliar cuando falla la CPRE convencional.

Después de la descripción inicial de Harada (33), varios estudios evaluaron la viabilidad y la eficacia del drenaje pancreatobiliar dirigido por USE. El principio fundamental es perforar el CPP guiado por el USE a través de la pared gástrica o duodenal con una aguja de calibre grande. Una vez que se logra el acceso exitoso al Wirsung, el drenaje ductal se puede realizar mediante técnicas de *rendezvous* o la ruta transmural (34). En vista del desafío técnico planteado por los procedimientos de *rendezvous* guiados por USE y la alta frecuencia de las complicaciones, actualmente se recomienda solo para pacientes seleccionados en centros de atención terciaria con la infraestructura y experiencia adecuadas (35).

## BPC GUIADO POR ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

El BPC es una opción de tratamiento dirigido a la disrupción de la vía aferente de transmisión del dolor desde el páncreas (36). Típicamente, implica inyectar el plexo celiaco con una mezcla de anestésico local y un corticosteroide (esto es distinto de la neurólisis del plexo celiaco con inyección de etanol, lo cual *no debe* usarse en el tratamiento de la enfermedad pancreática benigna) (37). Los esteroides son utilizados como un sustituto del etanol para prolongar el efecto del tratamiento. La combinación de bupivacaína y triamcinolona fue también el régimen seleccionado en el mayor estudio prospectivo sobre BPC guiado por USE (38).

El BPC puede realizarse por vía percutánea; sin embargo, el procedimiento guiado por USE tiene mejores resultados y menor riesgo de complicaciones, como la paraplejia, que se asocia con la técnica percutánea (14). En vista de la dudosa eficacia (alivio del dolor de corta duración, si es que hay alguno) y complicaciones frecuentes, el BPC debe mantenerse como terapia de rescate o puente para los pacientes que no responden a la terapia médica y endoscó-

pica convencional y no son candidatas quirúrgicas ideales (39). Aunque la neurólisis ganglionar celiaca guiada por USE con alcohol absoluto está justificada en el cáncer de páncreas, debe evitarse en PC, ya que la fibrosis resultante de la inyección de alcohol podría dificultar técnicamente la cirugía posterior.

Ensayos aleatorios comparativos han demostrado que el BPC guiado por USE es superior a el BPC guiado con el fluoroscopio o al BPC guiado por TAC en términos tanto del alivio del dolor como de la preferencia del paciente. El número de pacientes que puede esperarse que experimente mejoría del dolor es alrededor de 50 %-60 % con BPC guiada por USE, pero un problema mayor es que la mejoría del dolor no es usualmente persistente y muchos pacientes pierden el beneficio luego de varios meses. Algunos pacientes pueden responder al BPC secuencial, pero esta estrategia de manejo no está probada y acumula un riesgo con cada intervención (12).

## COMPLICACIONES

A pesar de que los procedimientos de litotricia intraductal mecánica y electrohidráulica están asociados con un mayor riesgo de complicaciones, la LEOC es un procedimiento relativamente seguro. Las complicaciones habituales de LEOC incluyen pancreatitis aguda (PA), lesión esplénica, petequias cutáneas, hemorragia, calle de piedras y la perforación, siendo la PA la más importante y frecuente. En un estudio reciente que involucró 1470 procedimientos,

por una parte, la LEOC informó una tasa de complicaciones general de 6,7 %. El estudio documentó una *odds ratio* (OR) de 1,28 para el desarrollo de complicaciones post-LEOC en presencia de páncreas *divisum* y el intervalo entre el diagnóstico de PC, respectivamente. Por otra parte, el género masculino surgió como un posible factor de protección independiente contra las complicaciones moderadas a graves, con un OR de 0,19 (40).

Los problemas comunes encontrados con los *stents* pancreáticos incluyen la migración y la obstrucción. La duración de la permeabilidad de los *stents* pancreáticos suele oscilar entre 6 y 12 meses (41).

Las complicaciones del drenaje endoscópico del pseudoquistes incluyen hemorragia, infección y fuga retroperitoneal, respectivamente, observadas en aproximadamente 4 % de los pacientes, aunque la mortalidad suele ser baja (0,5 %) (42). Las complicaciones, como la hemorragia y la ruptura, son menores en el método transpapilar, pero el riesgo de infección es mayor.

Las complicaciones del BPC comúnmente incluyen diarrea transitoria, exacerbación del dolor, hipotensión, ocasionalmente infecciones, y raramente la muerte (43).

## RESULTADOS

### Litotricia extracorpórea con ondas de choque (LEOC)

La eficacia de la LEOC suele medirse en términos de fragmentación completa de cálculos, eliminación de cálculos y

**Tabla 1.** Estudios del siglo XXI que muestran los resultados de la LEOC con o sin colangiografía endoscópica retrógrada para aliviar el dolor y aclarar cálculos del conducto pancreático principal en la PC

Autor/año	n	Meses	Tratamiento	Alivio inicial-% (alivio total-%)	Aclaramiento (%)
Brand, 2000 (45)	48	7	LEOC + CPRE	82	44
Kozarek, 2002 (46)	40	30	LEOC + CPRE	80	SD
Fernbacher, 2004 (47)	125	29	LEOC + CPRE	(48)	64
Delahaye, 2004 (48)	56	173	LEOC + CPRE	85 (45)	48
Iniu, 2005 (49)	237	44	LEOC + CPRE	91	73
	318		LEOC		70
Dumonceau, 2007 (50)	29	52	LEOC + CPRE	52	SD
	26		LEOC		SD
Seven, 2012 (51)	120	51	LEOC + CPRE	51	SD
Tandan, 2013 (52)	636	96	LEOC + CPRE	96	77
Vaysse, 2016 (53)	91	6	LEOC + CPRE	76	SD
	41		LEOC		
Korpela, 2016 (10)	83	53	LEOC + CPRE	89 (73)	SD

SD: sin dato.

alivio del dolor. Recientemente, se ha demostrado que los cálculos solitarios y de baja densidad son predictores independientes del aclaramiento completo por LEOC (44). La **Tabla 1** enumera los estudios que informaron la eliminación completa de los cálculos del conducto y alivio del dolor en respuesta a LEOC con o sin CPRE.

Tandan ha demostrado recientemente un alivio completo del dolor en 68,7 % y 60,3 % de los pacientes en seguimiento intermedio (2-5 años) y a largo plazo (>5 años), respectivamente, después de la LEOC en una cohorte de 636 pacientes (52). Se observó el aclaramiento completo de los conductos en 77,5 % y 76 % de los pacientes en los grupos de seguimiento intermedio y a largo plazo, respectivamente. Aunque el 14,1 % de pacientes en el grupo de seguimiento intermedio y el 22,8 % en el grupo a largo plazo tuvieron recurrencia de cálculos, solo el 3,8 % de los pacientes en el seguimiento intermedio, mientras que ninguno en el seguimiento a largo plazo, requirió repetición de LEOC. Este estudio sugirió que, si la LEOC se inicia desde el principio, es probable que el alivio del dolor persista durante un tiempo más prolongado.

Seven y colaboradores (51), en un estudio con 120 pacientes, mostraron alivio del dolor en 85 % de los pacientes después de un seguimiento medio de 4,3 años. Se observó alivio completo del dolor en el 50 % de los pacientes y hubo una mejoría significativa en los puntajes de calidad de vida (escala visual analógica [EVA] 7,3 [2,7] frente a 3,7 [2,4];  $p < 0,001$ ). La proporción de pacientes sin dolor seguidos durante 4 años fue significativamente más alta que

aquellos que se sometieron a cirugía (61 % frente a 21 %;  $p = 0,009$ ). El período de seguimiento más prolongado en este estudio fue por más de 7 años.

Se ha demostrado que el uso de secretina antes de LEOC da como resultado una mayor eliminación de cálculos en el estudio realizado por Choi y colaboradores (54). En este estudio, la administración intravenosa de 16 µg de secretina antes de la LEOC resultó en 63 % de aclaramiento de cálculos en comparación con 46 % cuando la secretina no fue usada. La regresión logística múltiple sugirió que el uso de la secretina y la colocación de *stent* pancreático previo a la LEOC son predictores independientes de la depuración completa o casi total del CPP.

### Stent del conducto pancreático para estenosis

La **Tabla 2** recopila los estudios más importantes del siglo XXI que han evaluado el papel del *stent* ductal pancreático para las estenosis del CPP.

El éxito clínico a largo plazo después de la colocación de un *stent* en la estenosis del CPP se mide por la ausencia de dolor al año después de la extracción del *stent*. No es necesario un *stent* adicional si se demuestra la salida del contraste previo a la anastomosis en 1 a 2 minutos y el paso fácil de un catéter 6 Fr a través de la estenosis (11).

El *stent* pancreático es técnicamente exitoso en 85 % a 98 % de los casos y se asocia con alivio inmediato del dolor en 65 % a 95 % de los pacientes, y se mantiene en 32 % a 68 % en el seguimiento de hasta 14 a 58 meses (66). En un

**Tabla 2.** Estudios del siglo XXI con manejo por colangiografía endoscópica de las estenosis pancreáticas con *stents* en pacientes con PC

Autor/año	n	Meses	Tipo de <i>stent</i>	Alivio de estenosis/ dolor (%)	Necesidad de cirugía (%)
Morgan, 2003 (55)	25	SD	Plástico	70/65	SD
Vitale, 2004 (56)	89	43	Plástico	SD/68	12
Eleftherladis, 2005 (57)	100	69	Plástico	SD/62	4
Ishihara, 2006 (58)	20	21	Plástico	40/90	SD
Weber, 2007 (59)	17	24	Plástico	SD/83	SD
Park, 2008 (60)	13	SD	Metálico	100/SD	SD
Moon, 2010 (61)	32	SD	Metálico	100/SD	0
Seza, 2011 (62)	20	36	Plástico	SD/85	0
Giacino, 2012 (63)	10	19	Metálico	100/60	0
Weber, 2013 (64)	17	60	Plástico	SD/57	7
Ogura, 2016 (65)	13	8	Metálico	85/92	0
Cahen, 2017 (21)	19	12	Reabsorbible	58/52	10
Serie actual	11	48	Plástico	45/45	36

SD: sin dato.

estudio reciente de 17 pacientes que se sometieron a endoprótesis pancreática, el 57 % permaneció completamente libre de dolor (sin recaída) luego de 5 años (64).

Se ha demostrado que en las estenosis pancreáticas la colocación de *stents* plásticos múltiples tiene tasas de éxito técnico y funcional de 100 % y 94,7 %, respectivamente, junto con el alivio del dolor en 84,2 %. La migración y reintervención del *stent* se observaron en 10,5 % y 15,8 %, respectivamente (67).

El uso de *stents* metálicos se asoció con el 100 % de éxito técnico y funcional. Aunque el 85,2 % de los pacientes no presentó dolor en el seguimiento a corto plazo, se observaron complicaciones en el 26,8 %, la migración del *stent* en el 8,2 % y la reintervención en el 9,8 % de pacientes (66). Actualmente, se recomienda el uso de *stents* metálicos solo en ensayos clínicos con intercambios planificados dentro de 1 año porque la permeabilidad de estos *stents* en el CPP se limita a esa duración.

### Drenaje de pseudoquistes pancreáticos

Aunque la morbilidad relacionada con el procedimiento y la recurrencia del pseudoquiste son similares con el drenaje endoscópico y quirúrgico a largo plazo, la mortalidad relacionada con el procedimiento es significativamente menor con el drenaje endoscópico (0,2 % frente a 2,5 %). Otras variables que se han encontrado significativamente mejores con la terapia endoscópica en comparación con la cirugía incluyen el costo, la duración de la estadía en el hospital y la calidad de vida hasta 3 meses después del drenaje (68).

Se ha encontrado que tanto el drenaje transpapilar como el transmural de los PP tienen un éxito similar a largo plazo, mientras que el primero tiene una morbilidad menor (1,8 % frente a 15,4 %;  $p < 0,008$ ). Aunque el drenaje transmural del pseudoquiste puede realizarse mediante drenaje convencional y guiado por USE, la tasa de éxito es mayor con el drenaje guiado por USE porque no requiere la presencia de una compresión intraluminal. Los resultados son más favorables para el pseudoquiste localizado en la cabeza del páncreas (11) (**Figura 4**).

El fracaso terapéutico para el drenaje endoscópico del PP se encontró independientemente asociado con la colocación de un único *stent* (recto) y la duración del *stent* de menos de 6 semanas en un estudio retrospectivo. Un ensayo aleatorizado controlado reciente ha demostrado que la recurrencia del pseudoquiste se asoció con la remoción temprana del *stent* (69).

La mayoría de los estudios ha evaluado el papel de la terapia endoscópica en el drenaje de pseudoquiste resultante tanto de PA como de PC. Ahora se reconoce cada vez más, después de la revisión de la clasificación de Atlanta (70), que los PP son poco comunes en PA (71). Es probable que

muchos de los llamados pseudoquistes en pacientes con PA en esos estudios fueran realmente una necrosis amurallada. Por lo tanto, los resultados obtenidos de los estudios con drenaje de pseudoquiste son actualmente mejores si solo se consideran los pacientes con PC con verdaderos PP.

### Estenosis biliar por PC

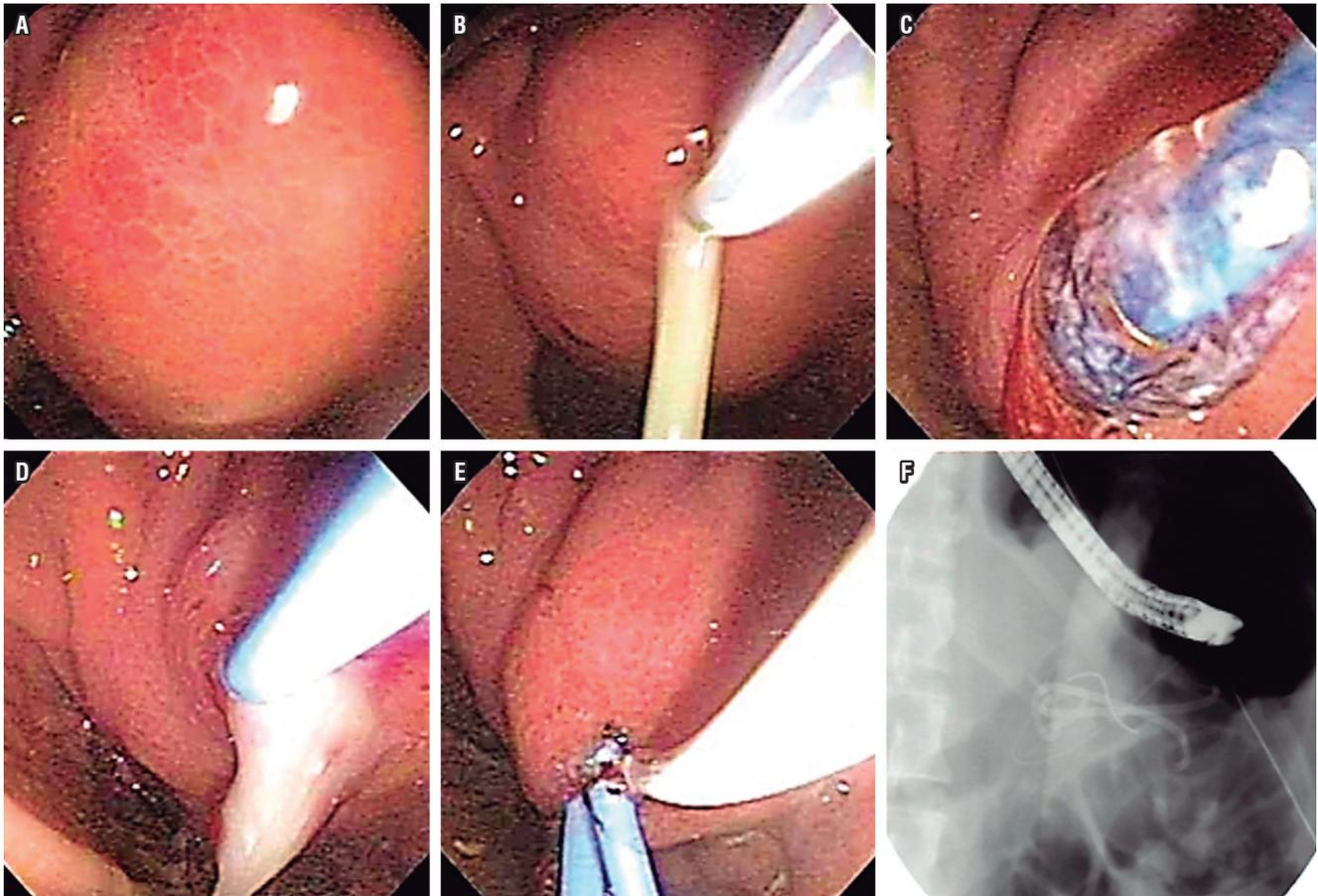
El manejo endoscópico de la estenosis biliar benigna en la PC usualmente involucra la colocación de un *stent* biliar mediante la CPRE. La dilatación sola con balón se realiza poco porque estas estenosis no se resuelven fácilmente y la reestenosis con recaída clínica no es infrecuente después de la remoción del *stent*. La opción actual es la de colocar uno o varios *stents* plásticos o colocar un *stent* metálico autoexpandible (SMA). El promedio de éxito a largo plazo (usualmente definido como resolución de la estenosis) con la colocación de *stent* plástico biliar endoscópico puede estar alrededor del 37 % a los 32 meses (72). En la misma revisión, el rango de permeabilidad del SMA fue de 37 % a 100 % sobre una media de seguimiento de 45 meses. En una revisión sistemática amplia que presentó una comparación entre estos 2 abordajes, el éxito clínico fue mayor con los SMA no cubiertos (80 %) que con un solo *stent* plástico (36 %), pero los estudios seleccionados no presentan datos suficientes sobre el uso de *stents* múltiples (73). Sin embargo, otras experiencias han mostrado alta proporción de éxito con múltiples *stents* plásticos; la opinión de expertos favorece este abordaje inicial y no apoya el uso rutinario de SMA biliar para esta indicación (6). Unos de los mayores problemas con la colocación de *stent* biliar son la obstrucción y la infección (**Figura 5**).

La frecuencia con la que deben ser programados los pacientes para intercambio de *stent* con el fin de prevenir este problema es también una pregunta habitual (como es variable la adherencia del paciente a esta recomendación). A menudo, a los pacientes se les plantea retornar en intervalos de 3 a 4 meses, pero la baja proporción de oclusión con múltiples *stents* plásticos puede permitir la prolongación del intervalo de cambio (74). Tampoco existe un consenso sobre el momento en el que la terapia endoscópica debe ser realizada antes de considerar la cirugía, y este interrogante debería ser discutido multidisciplinariamente.

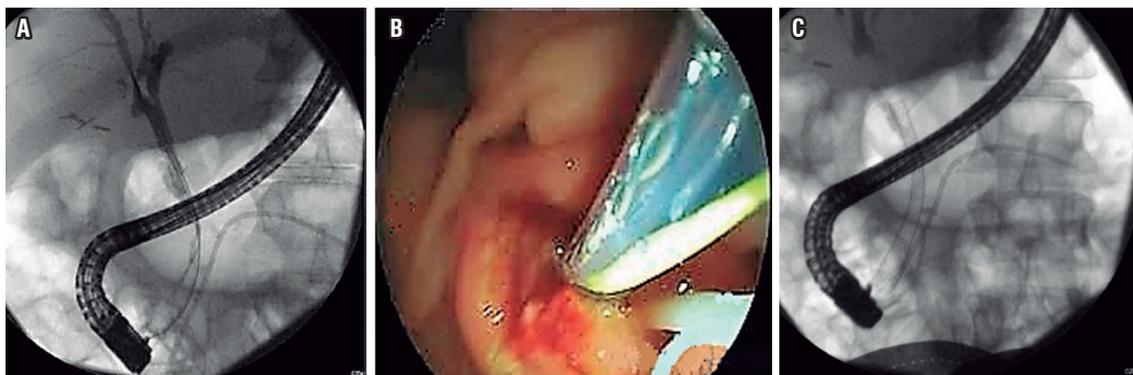
Finalmente, las estenosis biliares benignas pueden encontrarse en muchos pacientes con PC, pero un paso temprano importante es la exclusión de malignidad. Estas estenosis tienen potencial para causar numerosos síntomas y provocar ictericia, colangitis y cirrosis biliar secundaria. La decisión de aplicar terapia se basa usualmente en el desarrollo de los síntomas o con la meta de prevenir infección y cirrosis.

Ambas opciones, endoscópica y quirúrgica, están disponibles, pero se necesitan comparaciones directas. Las estenosis en su mayoría son recurrentes y pueden requerir varios tratamientos endoscópicos con balón dilatador

y colocación de *stents* durante 1-2 años antes de alcanzar un desenlace más duradero. La selección óptima del *stent* continúa siendo evaluada, pero los resultados con el uso de *stents* múltiples plásticos es equivalente a los SMA. El



**Figura 4.** Drenaje endoscópico de PP en PC. **A.** PP que abomba en el antro gástrico. **B.** Punción con aguja de precorte con salida de pus. **C.** Dilatación transmural con balón hasta 10 mm. **D.** Paso de primer catéter cola de cerdo 7 Fr. **E.** Paso del segundo catéter cola de cerdo. **F.** Aspecto fluoroscópico del doble drenaje.



**Figura 5.** Manejo endoscópico de la estenosis biliar por PC. **A.** Colangiograma con estenosis biliar distal. **B.** Paso endoscópico de *stent* biliar metálico. **C.** *Stent* biliar metálico expandido y *stent* plástico en el páncreas.

intercambio de los *stents* también debe realizarse cada pocos meses y la pobre adherencia a estos cambios de *stents* aumenta los riesgos de eventos adversos (75).

### Acceso guiado por USE y drenaje después de una CPRE fallida

Un estudio reciente de Shah y colaboradores (76) reportó una tasa de éxito hasta del 75 % para el procedimiento pancreático de *rendezvous* guiado por USE. Otro estudio multicéntrico español de 125 pacientes mostró un éxito técnico y clínico global de 67,2 % y 63,2 %, respectivamente, para el acceso biliopancreático guiado por USE (77). En otro estudio de Ergun y colaboradores (78) se obtuvieron reducciones significativas en la puntuación del dolor y el diámetro del CPP, se observaron en el seguimiento a largo plazo (mediana: 38 meses [rango: 3-120]) de los pacientes que se sometieron con éxito a un drenaje guiado por USE.

### BPC guiado por ecografía endoscópica

El papel del BPC, sea percutáneo o guiado por USE, para el alivio del dolor en PC ha sido controvertido (14). Incluso si es benéfico, el efecto es de corta duración, con 55 % de pacientes que muestra mejoría después de 4 a 8 semanas y se reduce a 26 % y 10 % después de 12 y 24 semanas, respectivamente (38). Los resultados son aún más pobres para los pacientes menores de 45 años que se han sometido a cirugía pancreática previa (37).

### CONCLUSIONES

La PC es una enfermedad desafiante cuyo síntoma primario es el dolor. Las razones más comúnmente descritas para la intervención endoscópica son los cálculos que obstruyen el ducto pancreático, estenosis del ducto pancreático, PP, bloqueo del plexo nervioso celíaco y el tratamiento de estenosis biliar benigna. La terapia endoscópica tiene un rol en cada uno de estos desórdenes y su capacidad se ha expandido o se ha refinado con el desarrollo de nuevas tecnologías como el USE, que permite abordajes extraanatómicos.

En resumen:

- El síntoma primario de PC es el dolor.
- Los cálculos del ducto pancreático deben removerse si es posible endoscópicamente; no obstante, el dolor no siempre responde a la remoción de los cálculos.
- Las estenosis del ducto pancreático principal pueden ser manejadas con *stent*, pero siempre la malignidad debe ser excluida.
- El BPC en PC es raramente efectiva para el manejo del dolor a largo plazo.

- Los pseudoquistes deben ser intervenidos solo si se piensa que causan dolor u obstrucción intestinal.
- La compresión del ducto biliar común se trata con *stents* a largo plazo.

### REFERENCIAS

1. Domínguez Muñoz JE, Lucendo Villarín AJ, Carballo Álvarez LF, Tenías JM, Iglesias García J. Spanish multicenter study to estimate the incidence of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(7):411-6. doi: 10.17235/reed.2016.4056/2015.
2. Lizarazo-Rodríguez JI. Fisiopatología de la pancreatitis crónica. *Rev Col Gastroenterol.* 2008;23:290-8.
3. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2016;387(10031):1957-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0.
4. Yang D, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(5):396-403. doi: 10.1097/MOG.0000000000000377.
5. Talukdar R, Reddy DN. Pain in chronic pancreatitis: managing beyond the pancreatic duct. *World J Gastroenterol.* 2013;19(38):6319-28. doi: 10.3748/wjg.v19.i38.6319.
6. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Dominguez-Munoz JE, Poley JW, Arvanitaki M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2012;44(8):784-800. doi: 10.1055/s-0032-1309840.
7. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1366-1372. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
8. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(9):3820-3844. doi: 10.1007/s00330-016-4720-9.
9. Hall TC, Garcea G, Webb MA, Al-Leswas D, Metcalfe MS, Dennison AR. The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(3):203-7. doi: 10.1111/jep.12117.
10. Korpela T, Udd M, Tenca A, Lindström O, Halttunen J, Myrskysalo S, et al. Long-term results of combined ESWL and ERCP treatment of chronic calcific pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(7):866-71. doi: 10.3109/00365521.2016.1150502.
11. Talukdar R, Reddy DN. Pancreatic Endotherapy for Chronic Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015;25(4):765-77. doi: 10.1016/j.giec.2015.06.010.
12. Adler JM, Gardner TB. Endoscopic Therapies for Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1729-1737. doi: 10.1007/s10620-017-4502-5.
13. Okuno N, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Kuwahara T, Fujita A, et al. Advanced technique for the treatment of chronic calculous pancreatitis using endoscopic ultra-

- sound-guided pancreatic duct drainage. *Endoscopy*. 2017;49(8):E197-E199. doi: 10.1055/s-0043-110666.
14. Moura RN, De Moura EG, Bernardo WM, Otoch JP, Bustamante FA, Albers DV, et al. Endoscopic-ultrasound versus percutaneous-guided celiac plexus block for chronic pancreatitis pain. A systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Peru*. 2015;35(4):333-41.
  15. Kim YH, Jang SI, Rhee K, Lee DK. Endoscopic treatment of pancreatic calculi. *Clin Endosc*. 2014;47(3):227-35. doi: 10.5946/ce.2014.47.3.227.
  16. Tandan M, Talukdar R, Reddy DN. Management of Pancreatic Calculi: An Update. *Gut Liver*. 2016;10(6):873-880. doi: 10.5009/gnl15555.
  17. Ang TL. Chronic pancreatitis with pancreatic duct stricture and calculi treated by fully covered self-expandable metal stent placement and intraductal pancreatoscopy-guided laser lithotripsy. *Endoscopy*. 2017;49(6):E145-E146. doi: 10.1055/s-0043-105570.
  18. Bekkali NL, Murray S, Johnson GJ, Bandula S, Amin Z, Chapman MH, et al. Pancreatoscopy-Directed Electrohydraulic Lithotripsy for Pancreatic Ductal Stones in Painful Chronic Pancreatitis Using SpyGlass. *Pancreas*. 2017;46(4):528-530. doi: 10.1097/MPA.0000000000000790.
  19. Castaño R, Puerta JD, Ruiz M, Hoyos S. Cirugía de Frey para la pancreatitis crónica. *Rev Col Cirugía*. 2003;18:139-47.
  20. Talukdar R, Nageshwar Reddy D. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(5):484-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000091.
  21. Cahen DL, van der Merwe SW, Laleman W, Poley JW, Bruno MJ. A biodegradable non-covered self-expandable stent to treat pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis: a proof of principle. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(2):486-491. doi: 10.1016/j.gie.2017.08.018.
  22. Ohyama H, Mikata R, Ishihara T, Sakai Y, Sugiyama H, Yasui S, et al. Efficacy of multiple biliary stenting for refractory benign biliary strictures due to chronic calcifying pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2017;9(1):12-18. doi: 10.4253/wjge.v9.i1.12.
  23. Tyberg A, Sharaiha RZ, Kedia P, Kumta N, Gaidhane M, Artifon E, et al. EUS-guided pancreatic drainage for pancreatic strictures after failed ERCP: a multicenter international collaborative study. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(1):164-169. doi: 10.1016/j.gie.2016.07.030.
  24. Hao L, Pan J, Wang D, Bi YW, Ji JT, Xin L, et al. Risk factors and nomogram for pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis: A cohort of 1998 patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(7):1403-1411. doi: 10.1111/jgh.13748.
  25. Pang TC, Maher R, Gananadha S, Hugh TJ, Samra JS. Peripancreatic pseudoaneurysms: a management-based classification system. *Surg Endosc*. 2014;28(7):2027-38. doi: 10.1007/s00464-014-3434-9.
  26. Amin S, Yang DJ, Lucas AL, Gonzalez S, DiMaio CJ. There Is No Advantage to Transpapillary Pancreatic Duct Stenting for the Transmural Endoscopic Drainage of Pancreatic Fluid Collections: A Meta-Analysis. *Clin Endosc*. 2017;50(4):388-394. doi: 10.5946/ce.2016.091.
  27. Ge PS, Weizmann M, Watson RR. Pancreatic Pseudocysts: Advances in Endoscopic Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(1):9-27. doi: 10.1016/j.gtc.2015.10.003.
  28. Larsen M, Kozarek RA. Management of Disconnected Pancreatic Duct Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2016;14(3):348-59. doi: 10.1007/s11938-016-0098-7.
  29. Guo J, Saftoiu A, Vilmann P, Fusaroli P, Giovannini M, Mishra G, et al. A multi-institutional consensus on how to perform endoscopic ultrasound-guided peri-pancreatic fluid collection drainage and endoscopic necrosectomy. *Endosc Ultrasound*. 2017;6(5):285-291. doi: 10.4103/eus.eus\_85\_17.
  30. Alali A, Mosko J, May G, Teshima C. Endoscopic Ultrasound-Guided Management of Pancreatic Fluid Collections: Update and Review of the Literature. *Clin Endosc*. 2017;50(2):117-125. doi: 10.5946/ce.2017.045.
  31. Oza VM, Kahaleh M. Endoscopic management of chronic pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2013;5(1):19-28. doi: 10.4253/wjge.v5.i1.19.
  32. Saluja SS, Kalayarasan R, Mishra PK, Srivastava S, Chandrasekar S, Godhi S. Chronic pancreatitis with benign biliary obstruction: management issues. *World J Surg*. 2014;38(9):2455-9. doi: 10.1007/s00268-014-2581-4.
  33. Harada N, Kouzu T, Arima M, Asano T, Kikuchi T, Isono K. Endoscopic ultrasound-guided pancreatography: a case report. *Endoscopy*. 1995;27(8):612-5. doi: 10.1055/s-2007-1005769.
  34. Chapman CG, Waxman I, Siddiqui UD. Endoscopic Ultrasound (EUS)-Guided Pancreatic Duct Drainage: The Basics of When and How to Perform EUS-Guided Pancreatic Duct Interventions. *Clin Endosc*. 2016;49(2):161-7. doi: 10.5946/ce.2016.011.
  35. Shimamura Y, Mosko J, Teshima C, May GR. Endoscopic Ultrasound-Guided Pancreatic Duct Intervention. *Clin Endosc*. 2017;50(2):112-116. doi: 10.5946/ce.2017.046.
  36. Sabbagh LC, Aponte D, Cañadas R, Torres M, Álvarez E, Prieto R, et al. Guía de práctica clínica para el uso de ultrasonido endoscópico en pancreatitis crónica, lesiones quísticas y sólidas del páncreas en adultos. *Rev Col Gastroenterol* 2015;30(Supl 1):97-104.
  37. Sey MS, Schmaltz L, Al-Haddad MA, DeWitt JM, Calley CS, Juan M, et al. Effectiveness and safety of serial endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for chronic pancreatitis. *Endosc Int Open*. 2015;3(1):E56-9. doi: 10.1055/s-0034-1377919.
  38. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):409-16. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03551.x.

39. Fusaroli P, Caletti G. Is there a role for celiac plexus block for chronic pancreatitis? *Endosc Int Open*. 2015;3(1):E60-2. doi: 10.1055/s-0034-1391392.
40. Li BR, Liao Z, Du TT, Ye B, Zou WB, Chen H, et al. Risk factors for complications of pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy*. 2014;46(12):1092-100. doi: 10.1055/s-0034-1377753.
41. Samuelson A, Zeligman B, Russ P, Austin GL, Yen R, Shah RJ. Pancreatic Duct Changes in Patients With Chronic Pancreatitis Treated With Polyethylene and Sof-Flex Material Stents: A Blinded Comparison. *Pancreas*. 2016;45(2):281-5. doi: 10.1097/MPA.0000000000000471.
42. Zerem E, Hauser G, Loga-Zec S, Kunosić S, Jovanović P, Crnkić D. Minimally invasive treatment of pancreatic pseudocysts. *World J Gastroenterol*. 2015;21(22):6850-60. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6850.
43. Gimeno-García AZ, Elwassief A, Paquin SC, Sahai AV. Fatal complication after endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis. *Endoscopy*. 2012;44 Suppl 2 UCTN:E267. doi: 10.1055/s-0032-1309709.
44. Ohyama H, Mikata R, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Sugiyama H, et al. Efficacy of stone density on noncontrast computed tomography in predicting the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for patients with pancreatic stones. *Pancreas*. 2015;44(3):422-8. doi: 10.1097/MPA.0000000000000277.
45. Brand B, Kahl M, Sidhu S, Nam VC, Sriram PV, Jaecle S, et al. Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3428-38. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03190.x.
46. Kozarek RA, Brandabur JJ, Ball TJ, Gluck M, Patterson DJ, Attia F, et al. Clinical outcomes in patients who undergo extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(4):496-500. doi: 10.1067/mge.2002.128105.
47. Farnbacher MJ, Schoen C, Rabenstein T, Benninger J, Hahn EG, Schneider HT. Pancreatic duct stones in chronic pancreatitis: criteria for treatment intensity and success. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(4):501-6. doi: 10.1067/mge.2002.128162.
48. Delhaye M, Arvanitakis M, Verset G, Cremer M, Devière J. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(12):1096-106.
49. Inui K, Tazuma S, Yamaguchi T, Ohara H, Tsuji T, Miyagawa H, et al. Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy: results of a multicenter survey. *Pancreas*. 2005;30(1):26-30.
50. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, Vahedi K, Delhaye M, Hittelet A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut*. 2007;56(4):545-52. doi: 10.1136/gut.2006.096883.
51. Seven G, Schreiner MA, Ross AS, Lin OS, Gluck M, Gan SI, et al. Long-term outcomes associated with pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(5):997-1004. e1. doi: 10.1016/j.gie.2012.01.014.
52. Tandan M, Reddy DN, Talukdar R, Vinod K, Santosh D, Lakhtakia S, et al. Long-term clinical outcomes of extracorporeal shockwave lithotripsy in painful chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(5):726-33. doi: 10.1016/j.gie.2013.05.012.
53. Vaysse T, Boytchev I, Antoni G, Croix DS, Choury AD, Laurent V, et al. Efficacy and safety of extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(11):1380-5. doi: 10.1080/00365521.2016.1209688.
54. Choi EK, McHenry L, Watkins JL, Sherman S, Fogel EL, Coté GA, et al. Use of intravenous secretin during extracorporeal shock wave lithotripsy to facilitate endoscopic clearance of pancreatic duct stones. *Pancreatol*. 2012;12(3):272-5. doi: 10.1016/j.pan.2012.02.012.
55. Morgan DE, Smith JK, Hawkins K, Wilcox CM. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):821-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07381.x.
56. Vitale GC, Cothron K, Vitale EA, Rangnekar N, Zavaleta CM, Larson GM, et al. Role of pancreatic duct stenting in the treatment of chronic pancreatitis. *Surg Endosc*. 2004;18(10):1431-4. doi: 10.1007/s00464-003-8933-z.
57. Eleftherladis N, Dinu F, Delhaye M, Le Moine O, Baize M, Vandermeeren A, et al. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2005;37(3):223-30.
58. Ishihara T, Yamaguchi T, Seza K, Tadenuma H, Saisho H. Efficacy of s-type stents for the treatment of the main pancreatic duct stricture in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(6):744-50. doi: 10.1080/00365520500383597.
59. Weber A, Schneider J, Neu B, Meining A, Born P, Schmid RM, et al. Endoscopic stent therapy for patients with chronic pancreatitis: results from a prospective follow-up study. *Pancreas*. 2007;34(3):287-94. doi: 10.1097/mpa.0b013e3180325ba6.
60. Park DH, Kim MH, Moon SH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Feasibility and safety of placement of a newly designed, fully covered self-expandable metal stent for refractory benign pancreatic ductal strictures: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc*. 2008;68(6):1182-9. doi: 10.1016/j.gie.2008.07.027.
61. Moon SH, Kim MH, Park DH, Song TJ, Eum J, Lee SS, et al. Modified fully covered self-expandable metal stents with antimigration features for benign pancreatic-duct strictures in advanced chronic pancreatitis, with a focus on the safety profile and reducing migration. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(1):86-91. doi: 10.1016/j.gie.2010.01.063.

62. Seza K, Yamaguchi T, Ishihara T, Tadenema H, Tawada K, Saisho H, et al. A long-term controlled trial of endoscopic pancreatic stenting for treatment of main pancreatic duct stricture in chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(112):2128-31. doi: 10.5754/hge09346.
63. Giacino C, Grandval P, Laugier R. Fully covered self-expanding metal stents for refractory pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2012;44(9):874-7. doi: 10.1055/s-0032-1309774.
64. Weber A, Schneider J, Neu B, Meining A, Born P, von Delius S, et al. Endoscopic stent therapy in patients with chronic pancreatitis: a 5-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2013;19(5):715-20. doi: 10.3748/wjg.v19.i5.715.
65. Ogura T, Onda S, Takagi W, Kitano M, Sano T, Okuda A, et al. Placement of a 6 mm, fully covered metal stent for main pancreatic head duct stricture due to chronic pancreatitis: a pilot study (with video). *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(5):722-8. doi: 10.1177/1756283X16651855.
66. Shen Y, Liu M, Chen M, Li Y, Lu Y, Zou X. Covered metal stent or multiple plastic stents for refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology*. 2014;14(2):87-90. doi: 10.1016/j.pan.2013.12.005.
67. Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, Pandolfi M, Gabbriellini A, Spada C, et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy*. 2006;38(3):254-9. doi: 10.1055/s-2005-921069.
68. Varadarajulu S, Bang JY, Sutton BS, Trevino JM, Christein JD, Wilcox CM. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145(3):583-90. e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.046.
69. Arvanitakis M, Delhaye M, Bali MA, Matos C, De Maertelaer V, Le Moine O, et al. Pancreatic-fluid collections: a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(4):609-19. doi: 10.1016/j.gie.2006.06.083.
70. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
71. Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, Gil S, Sempere L, Martínez J, et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):311-6. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.042.
72. Arslanlar S, Jain R. Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10(5):369-75.
73. van Boeckel PG, Vleggaar FP, Siersema PD. Plastic or metal stents for benign extrahepatic biliary strictures: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:96. doi: 10.1186/1471-230X-9-96.
74. Lawrence C, Romagnuolo J, Payne KM, Hawes RH, Cotton PB. Low symptomatic premature stent occlusion of multiple plastic stents for benign biliary strictures: comparing standard and prolonged stent change intervals. *Gastrointest Endosc*. 2010;72(3):558-63. doi: 10.1016/j.gie.2010.05.029.
75. Khan MA, Baron TH, Kamal F, Ali B, Nollan R, Ismail MK, et al. Efficacy of self-expandable metal stents in management of benign biliary strictures and comparison with multiple plastic stents: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2017;49(7):682-694. doi: 10.1055/s-0043-109865.
76. Shah JN, Marson F, Weilert F, Bhat YM, Nguyen-Tang T, et al. Single-operator, single-session EUS-guided antegrade cholangiopancreatography in failed ERCP or inaccessible papilla. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(1):56-64. doi: 10.1016/j.gie.2011.08.032.
77. Vila JJ, Pérez-Miranda M, Vazquez-Sequeiros E, Abadia MA, Pérez-Millán A, González-Huix F, et al. Initial experience with EUS-guided cholangiopancreatography for biliary and pancreatic duct drainage: a Spanish national survey. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(6):1133-41. doi: 10.1016/j.gie.2012.08.001.
78. Ergun M, Aouattah T, Gillain C, Gigot JF, Hubert C, Deprez PH. Endoscopic ultrasound-guided transluminal drainage of pancreatic duct obstruction: long-term outcome. *Endoscopy*. 2011;43(6):518-25. doi: 10.1055/s-0030-1256333.

# Neoplasias quísticas pancreáticas: enfoque diagnóstico

## Diagnostic Approach to Cystic Pancreatic Neoplasms

Raquel Herranz Pérez,<sup>1</sup> Felipe de la Morena López,<sup>2</sup> Cecilio Santander Vaquero.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico gastroenterólogo del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

<sup>2</sup> Médico Gastroenterólogo del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

<sup>3</sup> Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

Fecha recibido: 04/04/18  
Fecha aceptado: 20/06/18

### Resumen

Los quistes pancreáticos comprenden una amplia variedad de lesiones cada vez más frecuentemente diagnosticadas debido tanto al empleo creciente de técnicas de imagen como al envejecimiento de la población. Entre ellas, las neoplasias quísticas mucinosas son especialmente relevantes por su potencial de malignización. Aunque la ecografía abdominal, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética suelen ser las pruebas diagnósticas de imagen iniciales, muchas veces los hallazgos morfológicos no son suficientes para su diferenciación. La ecoendoscopia se ha convertido en la mejor prueba para su caracterización ya que permite realizar estudio morfológico y también del líquido obtenido mediante punción, aunque su precisión diagnóstica para la detección de quistes de estirpe mucinosa y de malignidad sigue siendo baja. La importancia de la adecuada caracterización radica tanto en la detección precoz de las lesiones preneoplásicas y malignas como en evitar cirugías innecesarias. La indicación de ecoendoscopia, de tratamiento quirúrgico y de seguimiento varía entre las distintas guías de práctica clínica estando actualmente en duda especialmente el tratamiento y seguimiento de las neoplasias quísticas mucinosas papilares intraductales de rama lateral por el menor riesgo de degeneración y su asociación con el cáncer de páncreas.

### Palabras clave

Neoplasias quísticas pancreáticas, neoplasia quística mucinosa, análisis molecular, ecoendoscopia.

### Abstract

Cystic pancreatic lesions comprise a wide variety of lesions that are being increasingly diagnosed due to the more frequent use of imaging techniques and the aging of the population. Among these lesions, mucinous cystic neoplasms are especially relevant because of their malignant potential. Although abdominal ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging are usually the initial diagnostic imaging tests, morphological findings are often not enough for their differentiation. Endoscopic ultrasound has become the best test for their characterization because it allows morphological study and fluid analysis obtained by puncture of the lesion, although its diagnostic accuracy for the detection of mucinous and malignant cysts remains low. The importance of proper characterization is the early detection of preneoplastic as well as malignant lesions and to avoid unnecessary surgery. Clinical practice guidelines differ about the indications for endoscopic ultrasound, surgical treatment and follow-up of these lesions. Questions specially remains in the management of side-branch intraductal papillary neoplasm because of their lower risk of degeneration and their association with pancreatic cancer.

### Keywords

Pancreatic cystic neoplasms, mucinous cystic neoplasm, molecular analysis, endoscopic ultrasound.

## INTRODUCCIÓN

Como resultado del aumento de resonancias magnéticas (RM) y tomografías axiales computarizadas (TAC) abdominales que se realizan actualmente se ha experimentado un aumento en el número de quistes pancreáticos diagnosticados, que a su vez son de menor tamaño, identificándose en un 3 % de los TAC y hasta un 20 % de las RM realizadas por otros motivos (1, 2). Adicionalmente, múltiples estudios han demostrado que la prevalencia de estas lesiones aumenta con la edad (3, 4), lo cual implica un consecuente aumento del número de quistes pancreáticos con el envejecimiento actual de la población. En un reciente estudio prospectivo de cohortes poblacionales tras la realización de colangiografía por resonancia magnética (colangio-RM) se llegaron a encontrar quistes pancreáticos hasta en el 49,1 % de la población del estudio, aunque se estableció un bajo punto de corte (tamaño: 2 mm) (3). No obstante, la mayor parte de estas lesiones se diagnostican de forma incidental y generalmente son inferiores a 10 mm (3, 5, 6). Este aumento en el número de quistes diagnosticados puede generar un elevado grado de preocupación tanto en pacientes como en médicos debido al potencial de malignización de algunos de ellos y a que no siempre se llega al diagnóstico de certeza, lo que genera en ocasiones la realización de múltiples pruebas costosas, en ocasiones invasivas, e incluso su resección de forma innecesaria que conlleva una no despreciable morbimortalidad.

Las lesiones quísticas pancreáticas engloban una amplia variedad de lesiones incluyendo las lesiones neoplásicas y no neoplásicas (**Tabla 1**). Dentro del grupo de las no neoplásicas la más frecuente es el pseudoquiste y es importante diferenciarlo de aquellas lesiones neoplásicas, como las neoplasias quísticas pancreáticas (NQP) verdaderas con las que en ocasiones es difícil la diferenciación exclusivamente por criterios morfológicos. Además, tan solo alrededor del 4 % de los quistes asintomáticos será pseudoquistes, siendo la mayoría NQP (7).

La importancia de la correcta identificación de estas lesiones quísticas radica en el potencial de malignidad que presentan algunas de estas, como son la neoplasia quística pseudopapilar, las neoplasias sólidas con degeneración quística y los quistes de estirpe mucinosa, englobándose dentro de esta última categoría la NQM y la neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN). Las IPMN pueden ser de conducto principal (MD-IPMN), de rama lateral (BD-IPMN) o mixtas. No todas las neoplasias mucinosas presentan el mismo potencial de degeneración. Según publicaciones recientes, las NQM presentan un potencial de malignidad que oscila entre el 10 % y el 17 % (8, 9), las MD-IPMN del 38 %-68 % (8, 10, 11), las BD-IPMN del 12 %-47 % (8, 10) y del 8 %-20 % para las neoplasias sólidas pseudopapilares (8). En cambio, los quistes serosos, los

quistes simples y los linfoepiteliales se consideran quistes benignos (8), aunque anecdóticamente hay quistes serosos en los que se ha descrito progresión a malignidad (12).

El cáncer de páncreas es una de las causas más frecuentes de muerte relacionada con cáncer y tiene mal pronóstico en el momento del diagnóstico con una supervivencia a 5 años <10 % si se tienen en cuenta todos los tumores, y del 25 % si se consideran solo aquellas lesiones localizadas (13), presentando una mortalidad anual que casi iguala a su morbilidad. Tan solo un 20 %-25 % de los cánceres de páncreas van a ser candidatos a tratamiento quirúrgico al diagnóstico y un 80 % de estas presentarán recurrencia a pesar de la cirugía, por lo que el diagnóstico y tratamiento precoces son fundamentales, siendo de gran importancia la identificación de las lesiones precursoras de adenocarcinoma pancreático, que son las neoplasias pancreáticas intraepiteliales (PanIN) y las NQP (14). Se estima que las lesiones precursoras requieren una media de 11,7 años para evolucionar a malignidad y tardan otros 6,8 años adicionales en metastatizar (15), por lo que teóricamente existe un espacio temporal (ventana diagnóstica) suficiente para detectar estas lesiones de forma precoz. No obstante, en términos generales, el riesgo de malignidad de las NQP detectadas de forma incidental es bajo y representan un 1 %-5 % del total de neoplasias pancreáticas malignas (16).

**Tabla 1.** Clasificación de las lesiones quísticas pancreáticas

Tipo de quiste	Lesión
No neoplásicos	Pseudoquistes Quistes de retención Quistes verdaderos o epiteliales Quistes linfoepiteliales
Quistes neoplásicos	NQP NQS NQM IPMN BD-IPMN MD-IPMN IPMN mixto Neoplasia sólida pseudopapilar Neoplasias sólidas con componente quístico

NQP: neoplasia quística pancreática; NQS: neoplasia quística serosa; NQM: neoplasia quística mucinosa; IPMN: neoplasia mucinosa papilar intraductal; BD-IPMN: neoplasia mucinosa papilar intraductal de rama lateral; MD-IPMN: neoplasia mucinosa papilar intraductal de rama principal.

## DIAGNÓSTICO

Ante el hallazgo de un quiste pancreático el primer paso debe ser diferenciar entre pseudoquiste y NQP fundamentalmente mediante la combinación de historia clínica, antecedentes de pancreatitis, características por imagen y análisis

del líquido citológico y bioquímico. Es importante tener en cuenta que los pacientes con neoplasias quísticas pueden presentar pancreatitis y que otros sin antecedente aparente de pancreatitis aguda pueden presentar pseudoquistes (17). El siguiente objetivo diagnóstico debe ser diferenciar entre NQP, detectar las que presentan potencial de malignización (mucinosas y neoplasia sólida pseudopapilar); y, por último, determinar aquellas con sospecha de malignidad.

La aproximación diagnóstica de los quistes pancreáticos está en continua evolución. La mayor parte se detectan de forma incidental en una prueba de imagen radiológica realizada por otros motivos (TAC o RM). La RM es la prueba radiológica de elección para el diagnóstico y seguimiento de las NQP dado que, por su mayor resolución espacial, ofrece mayor sensibilidad para la identificación de lesiones sólidas pancreáticas de pequeño tamaño y, con la secuencia de colangio-RM, permite detectar lesiones quísticas de menor tamaño, definir mejor la afectación del conducto pancreático principal (CPP), la comunicación con este, la presencia de nódulos murales y de septos (18). En cambio, la TAC es de elección para aquellos con sospecha de comportamiento maligno o enfermedad avanzada, detectando la posible invasión local de estructuras y de metástasis (17). No obstante, la precisión para diferenciar entre los distintos tipos de quistes y el riesgo de malignidad solo por criterios clínicos y morfológicos es subóptima dado que las diferentes lesiones pueden presentar características similares, siendo la precisión diagnóstica para determinar el tipo de quiste del 40 %-95 % para la RM/colangio-RM y del 40 %-81 % para la TAC (18).

La ecoendoscopia (ultrasonido endoscópico [USE]) permite valorar los criterios morfológicos y la realización de punción y análisis del líquido (19). Las características endosonográficas que se han relacionado con malignidad son el tamaño superior a 3 cm, la presencia de componente sólido, el engrosamiento mural, la dilatación del Wirsung, el cambio abrupto del calibre del CPP, atrofia distal de la glándula pancreática y la presencia de linfadenopatías (1, 10). Pero al igual que con otras técnicas de imagen, las características endosonográficas no son suficientes como predictor individual de malignidad. El tamaño >3 cm se asocia con baja sensibilidad y especificidad (74 % y 49 % respectivamente) para el diagnóstico de neoplasia avanzada (14), y se ha descrito malignidad en lesiones de tamaño inferior (20). La elastografía por ecoendoscopia es una técnica complementaria que, aunque no ha demostrado utilidad en la evaluación de las lesiones quísticas pancreáticas, podría ser empleada para la evaluación de lesiones sólidas pancreáticas (5).

La punción-aspiración con aguja fina guiada por USE (USE-PAAF) es una técnica segura que permite realizar el estudio morfológico de la lesión y la punción-aspiración de su contenido. En un estudio reciente de Kashab y colabora-

dores se concluyó que la realización de USE-PAAF añadida al TAC o a la RM aumenta la precisión para el diagnóstico de neoplasia en lesiones quísticas en un 36 % y 54 %, respectivamente (21). Al permitir optimizar el diagnóstico y, por tanto, modificar el manejo de estos pacientes, la USE-PAAF se ha convertido en la técnica de elección en el diagnóstico de lesiones pancreáticas (19).

Con el líquido obtenido es posible realizar el estudio citológico, bioquímico y molecular que permitirá definir el tipo de quiste y, en el caso de la citología, detectar la presencia de malignidad (**Tabla 2**). La citología ofrece un bajo rendimiento diagnóstico con una sensibilidad inferior al 50 % en quistes mucinosos debido a la obtención frecuente de una muestra acelular o paucicelular (22); sin embargo, es de gran utilidad cuando proporciona un diagnóstico específico (1, 23), y existen estrategias para aumentar su rendimiento como es el empleo de contraste para visualizar el posible componente sólido y dirigir sobre este la obtención de la muestra, evitando áreas de moco o detrito (24).

De forma generalizada se recomienda complementar el estudio del líquido mediante el vaciado completo y la obtención del contenido para realizar análisis bioquímico determinando niveles de amilasa, CEA y, según la evidencia reciente, también de glucosa (25, 26). Unos niveles bajos de amilasa (<250 U/L) excluyen el diagnóstico de pseudoquiste con una especificidad del 98 % (22), mientras que niveles elevados orientan hacia IPMN o pseudoquiste, aunque al haberse encontrado valores de amilasa elevados en NQP sin comunicación con el CPP sus niveles no se consideran clínicamente relevantes para el diagnóstico diferencial entre diferentes tipos de NQP (27). Los niveles de CEA contribuyen a diferenciar lesiones mucinosas de no mucinosas, pero el punto de corte óptimo no ha sido establecido. El más empleado es 192 ng/mL con una sensibilidad del 73 %, especificidad del 84 % y precisión diagnóstica del 79 % (26). Los niveles de CEA han demostrado superioridad respecto a otros marcadores tumorales estudiados como el CA 19,9, CA 72,4 o el CA 15,3. Recientemente se han publicado estudios que describen que los quistes de estirpe mucinosa contienen niveles inferiores de glucosa que aquellos no mucinosos (25), siendo esta determinación especialmente útil debido a su bajo coste. En concreto, en el estudio de Zikos y colaboradores obtuvieron una sensibilidad y especificidad para la detección de quistes mucinosos con su determinación en laboratorio del 95 % y 57 % respectivamente, y del 88 % y 78 % respectivamente con glucómetro, con 50 mg/dL como punto de corte (25). No obstante, ni los niveles de glucosa ni los de CEA se han relacionado con malignidad. Finalmente, conviene resaltar que a pesar del empleo de criterios morfológicos y del análisis citológico y bioquímico, el diagnóstico en ocasiones sigue siendo subóptimo (28).

**Tabla 2.** Características generales de los quistes pancreáticos más frecuentes

Parámetros	Pseudoquistes	IPMN (BD y MD)	NQM	NQS
Epidemiología	Antecedentes de pancreatitis, abuso de alcohol Hombres de edad media	NQP más frecuente Pacientes >50 años, sin claras diferencias entre ambos sexos	Casi exclusivo de mujeres Edad media: 40-50 años	Generalmente mujeres Edad media: >60 años
Localización	Frecuentes en cola pancreática Tamaño variable	Frecuentes en cabeza pancreática A veces multifocales	En cuerpo y cola pancreáticas Lesiones únicas	Sin predisposición de lugar
Morfología	Generalmente quistes uniloculares, peripancreáticos, con detritos en su interior Cambios inflamatorios en el parénquima circundante	MD: dilatación difusa o segmentaria del CPP sin causa obstructiva BD: espacios quísticos separados por septos internos y comunicados con el CPP, a veces multifocales	Generalmente quistes únicos, a veces con septos y en ocasiones nódulos murales y calcificaciones	Frecuentemente microquístico; menos frecuentes: oligo/macroquísticos 20 %-30 % cicatriz central estrellada
USE	Lesión unilocular no septada, anecoica, con detritos internos (no nódulos); pared gruesa Cambios de pancreatitis aguda/crónica	MD: dilatación segmentaria o difusa del CPP con posibles nódulos o crecimiento papilar en su interior BD: dilatación de ramas secundarias con <i>imagen en racimo de uvas</i> , comunicación con el CPP, posibles nódulos murales	Lesiones macroquísticas, a veces septadas Ocasionalmente calcificación periférica en <i>cáscara de huevo</i> (asociada con malignidad) Sin dilatación del CPP	Múltiples quistes de pequeño tamaño en <i>panal de abeja</i> , septos internos hipervasculares, contornos en ocasiones mal definidos, dificultad para ver cicatriz central
Citología	Detrito, células inflamatorias, histiocitos <i>Sin</i> células epiteliales	Tinción positiva para mucina, células mucinosas epiteliales con atipia variable, escasamente celular	Estroma de tipo ovárico, células productoras de mucina con atipia variable, tinción positiva para mucina	Células cuboidales, tinción positiva para glucógeno Bajo rendimiento diagnóstico
Bioquímica	Baja viscosidad, a veces marrónáceo Amilasa elevada (>250 U/L) Glucosa elevada CEA bajo (<5 ng/mL)	Viscoso, <i>string sign</i> Amilasa elevada Glucosa baja (<50 mg/dL) CEA elevado (>192 ng/mL)	Viscoso, <i>string sign</i> Amilasa generalmente baja Glucosa baja CEA elevado (>192 ng/mL)	Baja viscosidad, a veces hemático Amilasa baja Glucosa elevada CEA bajo (<5 ng/mL)
Marcadores moleculares	Sin presencia de mutaciones	Mutaciones en KRAS, GNAS y RNF43 Orientan a malignidad: TP53, PIK3CA, PTEN, CDKN2A y SMAD4	Mutaciones en KRAS y RNF43	Mutación en VHL

CEA: antígeno carcinoembrionario.

Otro punto importante es seleccionar de entre todos los pacientes diagnosticados de quistes pancreáticos aquellos que deben ser estudiados mediante USE o USE-PAAF. Varias guías como la International Association of Pancreatology (IAP) en 2012 (10) (conocida como *guía de Fukuoka*), la Guía Europea sobre NQP (6) en 2013 y, posteriormente, la American Gastroenterological Association (AGA) (23) en 2015 (**Tabla 3**), por medio de parámetros como el tamaño del quiste, la presencia de componente sólido y de la afectación del conducto pancreático principal, han tratado de identificar aquellas NQP que se benefi-

ciarían de mayor investigación empleando ecoendoscopia y punción para obtener una muestra para análisis del líquido y realizan recomendaciones de seguimiento y de tratamiento quirúrgico (1). Recientemente, tras una reunión en Sendai de la IAP realizada en 2016 y debido principalmente a las restricciones en el seguimiento de las NQP propuestas por la AGA, se llevó a cabo una actualización de las recomendaciones emitidas en la guía de 2012, publicada en 2017, en la que prestan especial interés a la importancia de la presencia de nódulos murales, y se recomienda la cirugía en caso de certeza de nódulo >5 mm en la USE por ser un hallazgo

**Tabla 3.** Recomendaciones de realizar USE-PAAF diagnóstica

Guía de Fukuoka 2012 sobre NQP mucinosas (actualizada 2017)	Guía europea, 2013	Guía AGA, 2015	Guía ESGE, 2017
<p>Presencia de hallazgos sospechosos:</p> <p>Clinicos: pancreatitis</p> <p>Imagen: tamaño <math>\geq 3</math> cm, nódulo mural con realce <math>&lt; 5</math> mm, conducto pancreático principal 5-9 mm, nódulo mural sin realce, engrosamiento parietal, cambio abrupto del calibre del conducto pancreático principal con atrofia pancreática distal, linfadenopatías, aumento del CA 19,9 sérico, crecimiento del quiste <math>&gt; 5</math> mm/2 años</p>	<p>Emplean la USE como técnica complementaria a la TAC o RM.</p> <p>Consideran que la USE-PAAF puede aportar información en algunos casos, pero no lo recomiendan de forma sistemática.</p>	<p>Deben presentar <i>al menos</i> 2 criterios sugestivos de malignidad por imagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tamaño <math>\geq 3</math> cm</li> <li>Presencia de componente sólido</li> <li>Dilatación del conducto pancreático principal <math>\geq 5</math> mm</li> </ul> <p>O presencia de cambios significativos durante el seguimiento.</p>	<p>Se recomienda realizar USE-PAAF si el diagnóstico preciso puede modificar el manejo del paciente, salvo en lesiones <math>\leq 10</math> mm sin estigmas de alto riesgo.</p>

AGA: American Gastroenterological Association; ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy.

claramente relacionado con malignidad, además de mantener la recomendación de continuar el seguimiento de las IPMN (29).

Sin embargo, los resultados con el empleo de estas guías son subóptimos y han sido criticados por múltiples autores, especialmente las recomendaciones de la AGA acerca de interrumpir el seguimiento (19, 30, 31). El tratamiento y seguimiento de las BD-IPMN está especialmente poco aclarado (9, 19, 30, 32, 33). En esta línea, Lekkerkerker y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron a 115 pacientes que fueron sometidos a resección de los quistes y evaluaron el porcentaje de cirugías innecesarias y la ausencia de detección de malignidad si se hubiesen empleado las principales guías de práctica clínica. Se concluyó que las guías IAP y la europea conllevan mayor número de cirugías innecesarias, mientras que si se hubiesen seguido las recomendaciones de la AGA se habría evitado la cirugía en un 28 %, aunque un 12 % de las lesiones con displasia de alto grado o invasivas no se habría detectado, lo que demuestra una pérdida de sensibilidad de la AGA para la detección de malignidad (9).

La progresión de células pancreáticas ductales normales a células tumorales se caracteriza por el acúmulo de mutaciones genéticas. El análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) se ha investigado con el fin de contribuir en la diferenciación entre quistes mucinosos (pre malignos) de aquellos no mucinosos y para detectar malignidad (28). Diversos estudios han demostrado que existen mutaciones asociadas con un determinado tipo de quistes y que, por tanto, podrían ayudar en su adecuada caracterización (34, 35). Las IPMN se asocian con mutaciones en KRAS, GNAS

y RNF43; las NQM se asocian con mutaciones en KRAS y RNF43, pero no en GNAS; las NQS pueden presentar mutaciones en VHL; y las neoplasias sólidas pseudopapilares se caracterizan por mutaciones en CTNNB1, pero no en KRAS, GNAS, RNF43 ni en VHL. Además, las mutaciones en TP53, PIK3CA, PTEN, CDKN2A y SMAD4 son típicas de neoplasia avanzada en el seno de un quiste de estirpe mucinosa, por lo que el análisis molecular podría ayudar tanto en la caracterización de quistes como en la identificación de quistes con presencia de malignidad (34, 35). Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan la determinación de KRAS y GNAS para la identificación de neoplasias de estirpe mucinosa en aquellos casos en los que existan dudas diagnósticas y en los que su adecuada caracterización pueda modificar el tratamiento (5, 18). Para el resto de marcadores son necesarios más estudios aunque es posible que, debido a los resultados preliminares, pueda implementarse en un futuro su uso en casos concretos.

Otra herramienta de la que se dispone actualmente, que no aumenta los efectos adversos y que podría mejorar el diagnóstico es el empleo de contrastes ecográficos (USE-CEH). Estos permiten detectar las estructuras vascularizadas (tabiques y nódulos), mientras que el contenido del quiste (moco, detrito) va a permanecer invisible. Va a ser de utilidad para diferenciar nódulos murales de acúmulos de mucina o de detrito, y para diferenciar los tumores quísticos de los pseudoquistes, puesto que los últimos presentan ausencia de captación en todas las fases salvo aquellos pseudoquistes recientes en los que la cápsula puede realzar (36). La adecuada detección de nódulos murales es subóptima con TAC, RM y USE (37); en diversos estu-

dios se ha demostrado una mejoría en su detección con USE-CEH (38), siendo este punto de especial relevancia puesto que es uno de los criterios para tomar la decisión de tratamiento quirúrgico en pacientes con IPMN o NQM al haberse relacionado con malignidad (10, 29, 38). En un estudio reciente de 70 pacientes en el que se disponía de pieza quirúrgica se evaluó la precisión de la USE y USE-CEH realizadas de forma preoperatoria y encontraron que la USE-CEH es superior frente a la USE en modo B para determinar si la presencia de nódulo mural se asocia con malignidad (respectivamente, sensibilidad: 97 % frente a 97 %; especificidad: 75 % frente a 40 %; precisión: 84 % frente a 64 %) (38). Además, se concluyó que los nódulos murales con una altura  $\geq 4$  mm detectados con USE-CEH se asociaban con malignidad (*Odds ratio* [OR]: 56); mientras que, en caso de medirse con USE convencional, el tamaño debe ser mayor ( $\geq 8$  mm, OR: 15).

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Mientras que la cirugía está indicada en casos sintomáticos, en aquellos con malignidad o quistes de alto riesgo de malignización la dificultad radica en detectar correctamente dichos pacientes. Los pseudoquistes y las NQS pre-

sentan un potencial de malignidad nulo o muy bajo, por lo que el tratamiento de estas lesiones queda reservado a los casos sintomáticos y aquellos en los que existan dudas diagnósticas (12). Las guías de Fukuoka, europea y AGA recomiendan el tratamiento quirúrgico de las NQM, la neoplasia sólida pseudopapilar, de los MD-IPMN e IPMN mixtos debido al riesgo de malignidad siempre que el paciente sea candidato quirúrgico (6, 10, 23). Sin embargo, existen diferencias en el umbral para la recomendación de tratamiento quirúrgico en el caso de las BD-IPMN (**Tabla 4**) (1). En el caso de las IPMN multifocales se recomienda evaluar y recomendar el tratamiento atendiendo a las características individuales de cada lesión (39).

La indicación de seguimiento va a depender del tipo de quiste e implica la evaluación del tamaño y de la morfología en busca de parámetros precoces que sugieran una posible malignización mediante RM o USE. Los intervalos recomendados de seguimiento son variables según las diferentes guías. La guía de Fukuoka recomienda seguimiento con RM o USE con periodicidad variable en función del tamaño de los quistes, e interrumpir el seguimiento en NQM y NQS resecaos en ausencia de neoplasia invasiva. En cambio, la AGA recomienda interrumpir el seguimiento de los quistes pancreáticos tras 5 años en ausencia de cam-

**Tabla 4.** Indicaciones de tratamiento quirúrgico según las principales guías

Diagnóstico	Guía Fukuoka, 2012	Guía europea, 2013	AGA, 2015
NQM	Cirugía	Cirugía	Cirugía
NQS	No referida en la guía	Sintomáticos y dudas diagnósticas	Solo si después de USE-PAAF presentan hallazgos preocupantes o malignidad en citología
Neoplasia sólida pseudopapilar	No referida en la guía	Cirugía	Cirugía
IPMN de conducto principal	Cirugía	Cirugía	Cirugía*
IPMN mixto	Cirugía	Cirugía	Cirugía*
BD-IPMN	Indicaciones absolutas: Ictericia Nódulo con realce CPP $\geq 10$ mm Citología positiva para malignidad  Indicaciones relativas: Tamaño $\geq 3$ cm en pacientes jóvenes Engrosamiento mural Conducto pancreático principal 5-9 mm o cambio abrupto del calibre con atrofia distal Nódulo sin realce Pancreatitis recurrente	Indicaciones absolutas: Ictericia, diabetes, pancreatitis aguda Nódulo mural CPP $> 6$ mm Tamaño $\geq 4$ cm  Indicaciones relativas: Aumento rápido del tamaño Aumento del CA 19,9	Componente sólido y conducto pancreático principal $\geq 5$ mm (por RM y USE)  Hallazgos preocupantes por USE (confirmación de nódulo mural) o citología positiva para malignidad

\*Aunque requiere, además de la dilatación del CPP, confirmación de nódulo sólido o de citología positiva para malignidad.

bios y de aquellas NQM, NQS e IPMN reseca­das sin dis­plasia de alto grado ni carcinoma in­vasivo (10, 30).

Es importante conocer que la simple presencia de una IPMN implica un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas que el de la población general (7, 13, 31), habiéndose descrito un riesgo hasta 19,6 veces superior (2). Según estudios realizados, varios autores han informado que en pacientes intervenidos de IPMN existe riesgo de desarrollar nuevas IPMN, de recurrencia de IPMN y de desarrollar adenocarcinoma pancreático metacrónico en el páncreas remanente (40). Además, este riesgo de adenocarcinoma pancreático se mantiene tras más de 5 años de seguimiento (31), por lo que se recomienda mantener el seguimiento a largo plazo (7). Por ello, múltiples autores han criticado la guía de la AGA y proponen un abordaje alternativo a estas guías incluyendo el descenso del umbral para la realización de USE-PAAF y la determinación de marcadores moleculares (19, 33).

## CONCLUSIONES

Las NQP son un hallazgo frecuente en pruebas de imagen. La importancia de su caracterización radica en el potencial de malignidad que presentan algunas de ellas. Inicialmente, se debe excluir el diagnóstico de pseudoquistes y diferenciar entre neoplasias de estirpe mucinosa (IPMN y NQM) y serosa (NQS). En muchos casos, el diagnóstico por criterios clínicos y morfológicos no va a ser definitivo, por lo que es necesario realizar USE-PAAF con análisis citológico y bioquímico, planteándose el análisis molecular en centros especializados y como una herramienta que en el futuro próximo pueda contribuir a identificar en casos dudosos los quistes mucinosos y a detectar la presencia de malignidad. Una vez se han diagnosticado MD-IPMN, IPMN mixto o NQM se recomienda realizar tratamiento quirúrgico en aquellos casos en los que sea posible. El manejo de los BD-IPMN se realiza en función de los criterios de alarma propuestos por las guías de práctica clínica. Las NQS no precisan tratamiento salvo en casos sintomáticos o en aquellos en los que existan dudas diagnósticas. Actualmente se recomienda no interrumpir el seguimiento de los IPMN incluso después de haber sido sometidos a resección quirúrgica por el riesgo de desarrollar nuevas IPMN o adenocarcinoma pancreático a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. Chiang AL, Lee LS. Clinical approach to incidental pancreatic cysts. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1236-45. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1236.

2. Munigala S, Gelrud A, Agarwal B. Risk of pancreatic cancer in patients with pancreatic cyst. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):81-6. doi: 10.1016/j.gie.2015.10.030.
3. Kromrey ML, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch MM, Ittermann T, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):138-45. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313127.
4. ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR, Chandrasekhara V, Acosta RD, Bruining DH, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):1-9. doi: 10.1016/j.gie.2016.04.014.
5. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy*. 2017;49(7):695-714. doi: 10.1055/s-0043-109021.
6. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, Klöppel G, Werner J, McKay C, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013;45(9):703-11. doi: 10.1016/j.dld.2013.01.010.
7. Chernyak V, Flusberg M, Haramati LB, Rozenblit AM, Bellin E. Incidental pancreatic cystic lesions: is there a relationship with the development of pancreatic adenocarcinoma and all-cause mortality? *Radiology*. 2015;274(1):161-9. doi: 10.1148/radiol.14140796.
8. Basar O, Brugge WR. Pancreatic cyst guidelines: Which one to live by? *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):1032-1035. doi: 10.1016/j.gie.2016.11.003.
9. Lekkerkerker SJ, Besselink MG, Busch OR, Verheij J, Engelbrecht MR, Rauws EA, et al. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):1025-1031. doi: 10.1016/j.gie.2016.09.027.
10. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol*. 2012;12(3):183-97. doi: 10.1016/j.pan.2012.04.004.
11. Sugimoto M, Elliott IA, Nguyen AH, Kim S, Muthusamy VR, Watson R, et al. Assessment of a Revised Management Strategy for Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Involving the Main Pancreatic Duct. *JAMA Surg*. 2017;152(1):e163349. doi: 10.1001/jamasurg.2016.3349.
12. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multi-national study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut*. 2016;65(2):305-12. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309638.
13. Choi SH, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS. Progression of Unresected Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms

- of the Pancreas to Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(10):1509-1520.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2017.03.020.
14. Singh H, McGrath K, Singhi AD. Novel Biomarkers for Pancreatic Cysts. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1796-1807. doi: 10.1007/s10620-017-4491-4.
  15. Overbeek KA, Cahen DL, Canto MI, Bruno MJ. Surveillance for neoplasia in the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(6):971-986. doi: 10.1016/j.bpg.2016.10.013.
  16. Xu MM, Sethi A. Imaging of the Pancreas. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(1):101-16. doi: 10.1016/j.gtc.2015.10.010.
  17. Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(4):375-88. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.057.
  18. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018;67(5):789-804. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316027.
  19. Singhi AD, Zeh HJ, Brand RE, Nikiforova MN, Chennat JS, Fasanella KE, et al. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(6):1107-1117.e2. doi: 10.1016/j.gie.2015.12.009.
  20. Goh BK, Thng CH, Tan DM, Low AS, Wong JS, Cheow PC, et al. Evaluation of the Sendai and 2012 International Consensus Guidelines based on cross-sectional imaging findings performed for the initial triage of mucinous cystic lesions of the pancreas: a single institution experience with 114 surgically treated patients. *Am J Surg.* 2014;208(2):202-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.09.031.
  21. Khashab MA, Kim K, Lennon AM, Shin EJ, Tignor AS, Amateau SK, et al. Should we do EUS/FNA on patients with pancreatic cysts? The incremental diagnostic yield of EUS over CT/MRI for prediction of cystic neoplasms. *Pancreas.* 2013;42(4):717-21. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182883a91.
  22. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(3):383-9.
  23. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P; Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2015;148(4):819-22. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.015.
  24. Fernández-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology.* 2010;139(3):708-13. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.025.
  25. Zikos T, Pham K, Bowen R, Chen AM, Banerjee S, Friedland S, et al. Cyst Fluid Glucose is Rapidly Feasible and Accurate in Diagnosing Mucinous Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):909-14. doi: 10.1038/ajg.2015.148.
  26. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004;126(5):1330-6.
  27. Nakai Y, Isayama H, Itoi T, Yamamoto N, Kogure H, Sasaki T, et al. Role of endoscopic ultrasonography in pancreatic cystic neoplasms: where do we stand and where will we go? *Dig Endosc.* 2014;26(2):135-43. doi: 10.1111/den.12202.
  28. Springer S, Wang Y, Dal Molin M, Masica DL, Jiao Y, Kinde I, et al. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1501-10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.041.
  29. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol.* 2017;17(5):738-753. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007.
  30. Lennon AM, Ahuja N, Wolfgang CL. AGA Guidelines for the Management of Pancreatic Cysts. *Gastroenterology.* 2015;149(3):825. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.062.
  31. Date K, Ohtsuka T, Nakamura S, Mochidome N, Mori Y, Miyasaka Y, Oda Y, et al. Surveillance of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm with and without pancreatotomy with special reference to the incidence of concomitant pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery.* 2018;163(2):291-299. doi: 10.1016/j.surg.2017.09.040.
  32. Basar O, Brugge WR. Which guidelines should be used for branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms? *Gastrointest Endosc.* 2016;84(3):446-9. doi: 10.1016/j.gie.2016.04.044.
  33. Ridditid W, DeWitt JM, Schmidt CM, Roch A, Stuart JS, Sherman S, et al. Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a large single-center study to assess predictors of malignancy and long-term outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(3):436-45. doi: 10.1016/j.gie.2016.02.008.
  34. Jones M, Zheng Z, Wang J, Dudley J, Albanese E, Kadayifci A, et al. Impact of next-generation sequencing on the clinical diagnosis of pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):140-8. doi: 10.1016/j.gie.2015.06.047.
  35. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, Khalid A, Zeh HJ, Chennat JS, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut.* 2018;67(12):2131-2141. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313586.
  36. Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound imaging: basic principles, present situation and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15549-63. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15549.
  37. Farrell JJ, Fernández-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions.

- Gastroenterology. 2013;144(6):1303-15. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.073.
38. Kamata K, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Miyata T, Yamao K, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts. *Endoscopy*. 2016;48(1):35-41. doi: 10.1055/s-0034-1393564.
39. Farrell JJ. Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2015;9(5):571-89. doi: 10.5009/gnl15063.
40. Miyasaka Y, Ohtsuka T, Tamura K, Mori Y, Shindo K, Yamada D, et al. Predictive Factors for the Metachronous Development of High-risk Lesions in the Remnant Pancreas After Partial Pancreatectomy for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Ann Surg*. 2016;263(6):1180-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001368.

# Conceptos emergentes: injuria hepática inducida por productos herbales (HILI). Revisión de tema

## Emerging Concepts: Herb-Induced Liver Injury (HILI)

Doaney Girón Peláez,<sup>1</sup> Hernando Marulanda Fernández,<sup>2</sup> William Otero Regino.<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Médica de la Universidad Libre, epidemióloga clínica de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Residente de ginecología y obstetricia, FUCS. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>2</sup> Internista, especialista en gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>3</sup> Profesor Titular de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Gastroenterólogo Clínica Fundadores, Bogotá D. C., Colombia.

\*Correspondencia: waoteror@gmail.com.

Fecha recibido: 07/05/18  
Fecha aceptado: 15/09/18

### Resumen

Las terapias consideradas alternativas son un grupo de intervenciones que incluyen el uso de suplementos herbarios y dietéticos bajo la falsa premisa de ofrecer un gran beneficio sobre la salud del paciente sin tener que someterse al riesgo de presentar efectos adversos, ya que se tratan de productos *naturales*. En Colombia, los remedios naturistas son una práctica común, pero la frecuencia de uso todavía es desconocida. A nivel mundial existe una gran preocupación al respecto, ya que se ha establecido con claridad la asociación existente con injuria hepática debido a su uso, lo cual ha motivado a introducir un concepto nuevo en medicina denominado *injuria hepática inducida por productos herbales* (HILI).

### Palabras clave

Remedios naturales, hepatotoxicidad, estrés oxidativo, homeopatía, HILI.

### Abstract

Alternative therapies are considered to be a group of interventions that include the use of herbal and dietary supplements under the false premise that they offer great benefits to patients' health without having adverse effects since they are "natural" products. In Colombia, naturopathic remedies are common, but their frequency of use is still unknown. Throughout the world there is great concern about these alternatives since hepatic injuries derived from their use have been clearly established. This has led to a new concept in medicine called HILI, an English language acronym for herb-induced liver injury.

### Keywords

Natural remedies, hepatotoxicity, oxidative stress, homeopathy, HILI.

## INTRODUCCIÓN

Las preparaciones herbales se utilizan desde el Antiguo Egipto y, desde entonces, sus formulaciones se han mantenido por siglos de forma empírica y por tradición oral (1). Los productos a base de plantas están disponibles en forma de raíces, semillas, hojas, tés, polvos, aceites, cremas, cápsulas e incluso inyectables (2). En las últimas 2 décadas su uso se ha incrementado a nivel mundial de manera exponencial, y en la actualidad se estima que más de 60 millones

de personas los utilizan con costos que superan los 30 000 millones de dólares (3). Este impresionante mercado se debe fundamentalmente a que médicos y pacientes consideran que los remedios *naturales* están completamente libres de efectos secundarios por ser *naturales*.

Al respecto, con frecuencia se le explica a los pacientes que, aunque la gasolina proviene del petróleo (que es un producto natural), este último no se puede utilizar en los vehículos automotores porque primero debe ser sometido a complejos procesos de purificación para extraer la gaso-

lina (que es el producto final). Así mismo, si en los componentes de las plantas existen sustancias benéficas, estas deber ser extraídas y purificadas para separarlas de otras sustancias tóxicas que también podrían estar presentes.

Es muy preocupante que se ignore el potencial hepatotóxico de esas sustancias, ya sea por un efecto directo o por interacción con otras sustancias o con medicamentos (4). Más de 1000 productos naturistas se han asociado con hepatotoxicidad y la lista continúa creciendo. Por su magnitud, se introdujo el término *injuria hepática inducida por productos herbales* (HILI), el cual es diferente a *injuria hepática inducida por drogas* (DILI) (5). La Red de Lesión Hepática Inducida por Drogas de los Estados Unidos encontró que aproximadamente el 15 % al 20 % de los casos reportados de lesión hepática inducida por medicamentos corresponden realmente al uso de productos naturistas (5, 6). Datos globales revelan que la HILI aumentó de 7 % a 20 % entre 2004 y 2013 (7). Sin embargo, no existen datos precisos de su frecuencia, debido a que los pacientes no reportan su uso, se automedican o son prescritos por personas sin formación (8). Es por esto que la hepatotoxicidad asociada con el uso de estos remedios muchas veces no se sospecha, se desconoce y puede pasar desapercibida. (9).

Por el gran peligro de esas sustancias y la preocupación al respecto se impulsó la creación del portal <http://www.livertox.nih.gov/>, que es una base de datos, con actualización permanente, en la cual se muestra en orden alfabético los diferentes productos implicados en el daño hepático y también los posibles mecanismos implicados en el mismo.

En la **Tabla 1** se muestran algunos de los productos más populares que se encuentran en esa lista.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la verdadera incidencia de lesión hepática inducida por medicamentos naturistas y suplementos dietéticos, y los datos encontrados probablemente subestiman la realidad (10). La agencia de farmacovigilancia de Estados Unidos (EE. UU.) determinó que la incidencia anual en ese país es de 2,7 casos por cada 100 000 adultos (11). En un estudio de Corea que incluyó 371 casos reportados por 17 hospitales entre 2005 y 2007, la tasa de incidencia de pacientes con HILI que requirieron hospitalización fue de 5,8 pacientes por año (12). En Islandia hay datos confiables que muestran que la incidencia de HILI es de 3 casos por cada 100 000 personas (13). En el registro español se reportaron cifras más bajas, pero crecientes de HILI, oscilando entre el 2 % en 1998 y el 6 % en 2016 (14).

En Alemania, un estudio que incluyó 51 hospitales de Berlín entre 2002 y 2011 reveló que 10 de los 198 casos de hepatotoxicidad se atribuyeron a productos naturales, lo cual corresponde al 5 % de los casos (15). En China, en una revisión que incluyó a 21 789 pacientes, los remedios naturales ocuparon el segundo lugar como causa de lesión hepática, solamente seguidos por los fármacos antituberculosos (16). En América Latina, los datos preliminares de la Red LATIN DILI mostraron que el 10 % de los casos de lesiones hepáticas agudas se atribuyó a productos naturis-

**Tabla 1.** Ejemplos de productos herbales que causan hepatotoxicidad

Producto	Tóxico	Tipo de lesión
Aloe vera	Antraquinonas, alantoína	Hepatitis aguda
Cáscara sagrada	Antraquinonas, antraceno	Colestasis
Té verde	Galato de epigallocatequina	Hepatitis aguda, colestasis, insuficiencia hepática aguda, hígado graso
Aceite de clavo	Eugenol	Hepatitis aguda
Noni	Antraquinonas	Hepatitis aguda, insuficiencia hepática aguda
Aceite Pennyroyal	Mentofurano	Insuficiencia hepática aguda
<i>Saw palmetto</i>	En estudio	Hepatitis crónica, cirrosis
Isoflavona de soya	Daidzeína, equol	Necrosis hepatocelular
Valeriana	Alquilantes	Hepatitis aguda y crónica, cirrosis
<i>Passiflora</i>	Flavonoides, cianogénicos	Hepatitis aguda, colestasis
Extracto de Kava	Kavalactonas	Hepatitis aguda
Productos Herbalife	Múltiples compuestos	Hepatitis aguda, colestasis, insuficiencia hepática aguda

tas, configurándose un problema de salud pública a nivel mundial (17).

## FACTORES DE RIESGO PARA HEPATOTOXICIDAD

A diferencia de las medicinas convencionales, las preparaciones basadas en hierbas contienen diversos ingredientes en concentraciones desconocidas (18). El aumento inusitado de su consumo se puede atribuir a diversos factores que incluyen, entre otros, los siguientes: insatisfacción de los pacientes con el tratamiento médico y sus efectos adversos; y el fácil acceso a estos productos, ya que además de su bajo costo, no se requiere una fórmula médica para su adquisición (19).

El hígado es el principal órgano blanco involucrado en el desarrollo de toxicidad por remedios naturistas, esto se explica por los procesos metabólicos que allí ocurren (20). Esta alteración presenta un curso insidioso, caracterizado por un desenlace clínico variable e inespecífico. Hay varios casos reportados en los cuales algunos de ellos requirieron trasplante de hígado y otros murieron (5).

A diferencia de lo que se cree en la población general e incluso en algunos sectores de sociedades pseudocientíficas, las plantas tienen ingredientes activos o producen metabolitos secundarios que son tóxicos (21). El riesgo es aún mayor cuando se utilizan preparaciones que mezclan diferentes productos naturistas (22). Otras variables determinantes en el desarrollo de lesión y posterior daño hepático son el consumo excesivo, en dosis altas, o la toma de sustancias que omiten en la etiqueta su composición (23). Menos del 10 % de los productos a base de compuestos naturistas está verdaderamente estandarizado con el conocimiento de sus componentes activos (24). Adicional a todos estos factores mencionados, al interior de las compañías que fabrican remedios naturistas existe la creencia de que los metales pesados como el plomo, el mercurio, el cadmio o el arsénico podrían mejorar la efectividad de los productos y son utilizados frecuentemente como parte de sus ingredientes (25).

## PATOGÉNESIS Y CLASIFICACIÓN

La hepatotoxicidad es la reacción adversa más frecuente a los remedios naturistas y ocurre en individuos susceptibles (26). Las alteraciones generalmente son transitorias y autolimitadas, aunque se han descrito casos de enfermedad hepática crónica e insuficiencia hepática aguda (27). Clínicamente son similares a las producidas por medicamentos (28). Ambas categorías de daño hepático tienen en común que son originadas por sustancias químicas de productos naturales o sintetizadas, las cuales son extrañas

al organismo y requieren ser metabolizadas para su eliminación (29). En muchas de esas preparaciones hay 2 componentes biológicos principales que están asociados con el daño hepático, los alcaloides y los flavonoides (30). Su interacción con las diferentes isoformas del citocromo P-450 desencadenan actividades inflamatorias y oxidativas como la principal vía de injuria hepática (31).

Dependiendo del mecanismo involucrado existen 2 tipos de HILI: la idiosincrática, caracterizada por ser impredecible, de curso largo y dependientes de la dosis; y la intrínseca, que se desarrolla como una reacción predecible a una dosis terapéutica o sobredosis con cortos períodos de latencia y alta incidencia entre los consumidores de productos naturistas (32).

La instauración de la HILI en relación con la temporalidad de su instauración también puede ser aguda o crónica dependiendo de que la alteración o daño hepático tenga una evolución menor a 6 meses o mayor a 6 meses, respectivamente (33). Desde el punto de vista bioquímico, el daño puede ser predominantemente hepatocelular (elevación de aminotransferasas), colestásico (elevación de fosfatasa alcalina) o mixto (34).

Una consideración importante en el manejo de la HILI es que la posibilidad y el porcentaje de individuos en quienes la lesión se vuelve crónica es más alto que el daño hepático inducido por drogas (DILI) (35).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de la enfermedad es variable, su presentación clínica es inespecífica, los síntomas predominantes son gastrointestinales e incluyen náuseas, vómitos y dolor abdominal; pueden ocurrir alteraciones asintomáticas del perfil hepático hasta casos severos con injuria hepática aguda, insuficiencia hepática fulminante (36) o complicaciones derivadas de enfermedad hepática avanzada o cirrosis (37). Cuando los pacientes dejan de usar el producto, los signos clínicos comienzan a disminuir con posterior normalización del perfil hepático (38). En una serie de 27 casos de HILI por medicamentos naturistas, el patrón de daño hepático fue el siguiente: 82 % hepatocelular, 11 % colestásico, y mixto en el 7 % (39).

## DIAGNÓSTICO

La HILI es un diagnóstico de exclusión que implica una alta sospecha clínica, seguida de una evaluación del perfil hepático para establecer el tipo de lesión (19). Sus manifestaciones clínicas e histopatológicas son similares a las demás causas de enfermedad hepática aguda o crónica (**Tabla 2**) (40), las cuales deberán ser descartadas dependiendo de las características del paciente.

**Tabla 2.** Causas de enfermedad hepática aguda o crónica

<b>Virales</b>	VHA, VHB, VHC, VHD y VHE; VEB
<b>Autoinmunes</b>	Hepatitis autoinmune, CBP, hepatopatía relacionada con IgG4
<b>Enfermedades hepáticas hereditarias metabólicas</b>	Hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de $\alpha$ 1-antitripsina
<b>Enfermedad hepática alcohólica</b>	
<b>NAFLD/NASH</b>	
<b>Enfermedad vascular hepática</b>	Síndrome de Budd-Chiari, síndrome de obstrucción sinusoidal
<b>Enfermedad biliar</b>	Obstrucción biliar extra- o intrahepática (cálculos); tumores de la vía biliar, pancreáticos o hepáticos

CBP: colangitis biliar primaria; NAFLD: enfermedad del hígado graso no alcohólica; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; VEB: virus de Epstein-Barr; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHD: virus de la hepatitis D; VHE: virus de la hepatitis E.

Las características que sugieren hepatotoxicidad inducida por remedios homeópatas incluyen la ausencia de enfermedad antes de ingerir el medicamento naturista, el desarrollo de la enfermedad o de las alteraciones bioquímicas después de comenzar su uso y la mejoría que ocurre después de retirar el producto (41). No existe un estándar de oro, ni pruebas específicas, ni biomarcadores séricos para confirmar un diagnóstico de lesión hepática inducida por remedios naturistas. Se han validado varias herramientas de diagnóstico, pero todavía es difícil probar la causalidad relacionada con un fármaco específico; por ende, se debe procurar descartar otras causas de enfermedad hepática (20).

**Tabla 3.** Escala de causalidad de reacciones adversas

<b>Criterios</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>No sabe</b>	<b>Total*</b>
¿Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0	
¿Apareció la reacción adversa después de que se administró el medicamento implicado?	+2	-1	0	
¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
¿Existen causas alternativas que pudieran ocasionar esta reacción?	-1	+2	0	
¿Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	-1	+1	0	
¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0	
¿Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	+1	0	0	
¿Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamentos similares?	+1	0	0	
¿Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	

\*La relación de causalidad de una reacción adversa está determinada por el puntaje total, el cual puede obtener un valor entre 4 y +13, considerándose probada o definida un puntaje >9; probable, 5-8; posible, 1-4 puntos; o dudosa 0 o menos. Tomado de: Naranjo CA, du Souich P, Busto UE. Métodos en farmacología clínica. OPS; 1992.

Es imperativo que en la anamnesis se pregunte específicamente sobre el consumo de tales sustancias, ya que los pacientes no las reconocen como medicamentos y usualmente las consideran *tan inofensivas* que es innecesario mencionarlas. Además, no es infrecuente que los pacientes estén tomando múltiples preparaciones, lo que hace imposible la identificación de un solo tóxico causal (42). Además, se ha encontrado que, en el curso agudo del daño hepático, el paciente *motu proprio* incrementa las dosis de los mismos para ayudar a *tratar* los nuevos síntomas (43).

Se han desarrollado varias escalas que intentan codificar la causalidad de la toxicidad del fármaco con criterios objetivos. Las más conocidas son la de Naranjo (Tabla 3) y el método de evaluación de la causalidad de Roussel Uclaf (RUCAM; disponible en <http://www.rcc.eu/scores/RUCAM.html>). Los estudios que han comparado estos modelos sugieren que la escala RUCAM puede tener mejor capacidad discriminativa. Aunque estas escalas no han sido validadas en el ámbito de los medicamentos herbales, con frecuencia son utilizadas como una ayuda clínica (44).

## BIOPSIA HEPÁTICA

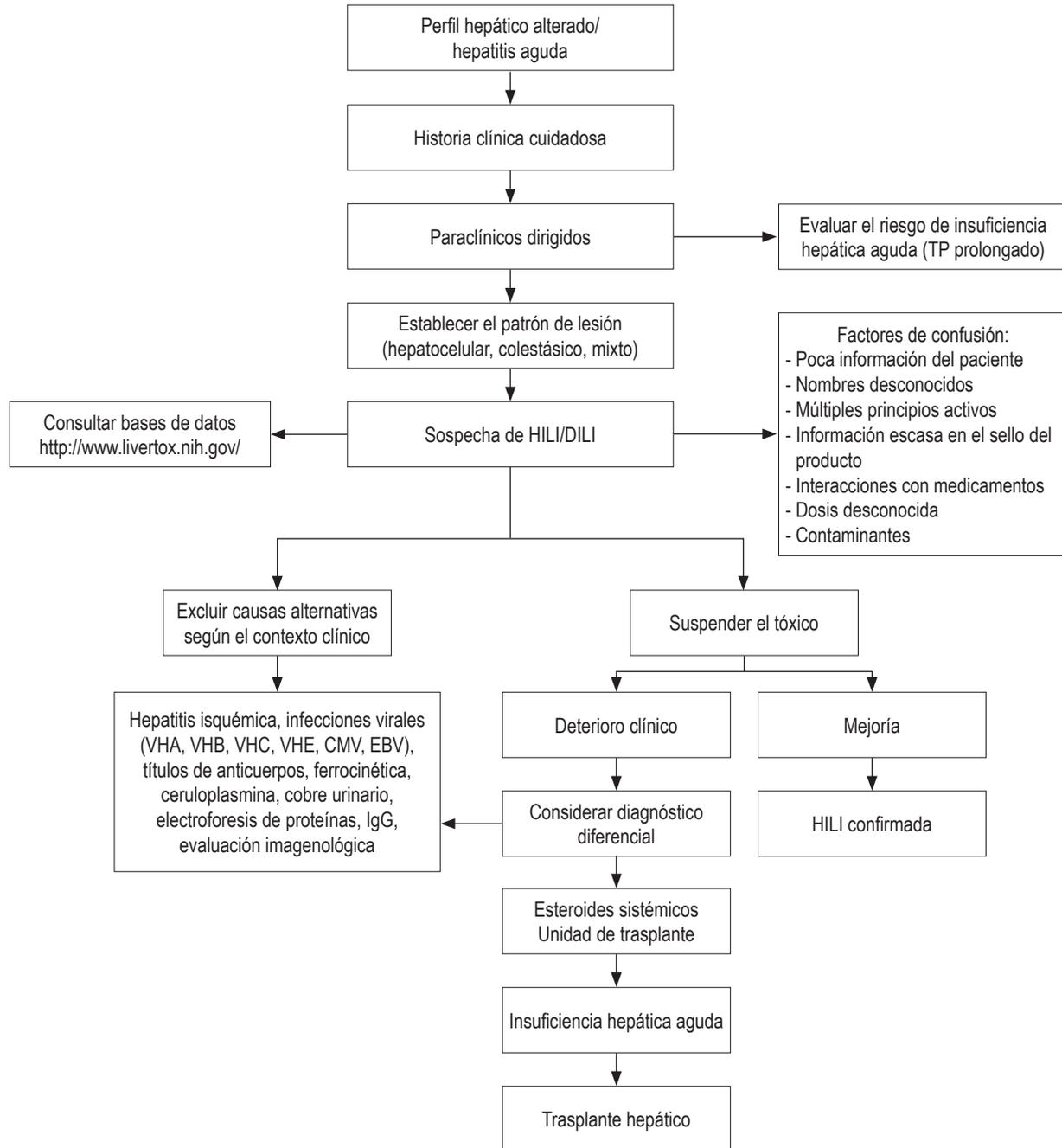
En las series de casos reportados con HILI se han hecho descripciones histológicas detalladas de los hallazgos patológicos más frecuentes como hepatitis, necrosis, infiltrados de eosinófilos, fibrosis y colestasis (45). Sin embargo, la biopsia hepática no se considera rutinariamente útil (46) ya que no aporta información relevante para el manejo de los pacientes y puede generar complicaciones adicionales (47), por lo que no se recomienda como método rutinario de apoyo para evaluar los casos de HILI y se reserva solo a los casos de presentación clínica atípica (48).

## TRATAMIENTO

El pilar del tratamiento es retirar el tóxico administrado y vigilar al paciente estrechamente, hasta la resolución de los síntomas (49). La identificación temprana es fundamental, ya que puede modificar el pronóstico y la evolución de la enfermedad (50). En la mayoría de los pacientes la recu-

peración ocurre después de discontinuar el producto y el manejo médico recomendado es sintomático (51).

Los esteroides sistémicos, aunque son utilizados frecuentemente, no tienen beneficio comprobado en la mayoría de las formas de hepatotoxicidad; aunque podrían ser útiles en el tratamiento de pacientes con reacciones de hipersensibilidad (52). Los casos severos con insuficiencia hepática



**Figura 1.** Algoritmo de aproximación y manejo a la HILI. CMV: citomegalovirus; IgG: inmunoglobulina G; TP: tiempo de protrombina.

fulminante requieren manejo en unidades de trasplante hepático, ya que la mortalidad sin trasplante es cercana al 80 % (53). Hay alteraciones del perfil hepático que orientan hacia la posibilidad de progresar a insuficiencia hepática aguda en el contexto de HILI (54), y son la elevación de la bilirrubina total 2 veces por encima del límite superior normal asociado con una elevación de las aminotransferasas 3 veces por encima del límite superior. Estos hallazgos obligan a una hospitalización para garantizar una vigilancia más estrecha (55). En la **Figura 1** se muestra un algoritmo sugerido para el manejo de los pacientes.

## CONCLUSIÓN

El público no médico tradicionalmente considera que los productos herbales son seguros *porque son naturales*. Sin embargo, tal creencia es absolutamente errónea, ya que tales sustancias, o *remedios naturistas*, pueden producir reacciones adversas graves e incluso fatales. Lamentablemente, se distribuyen en el mercado sin el respaldo de ensayos clínicos controlados que demuestren su eficacia y su seguridad, y más grave aún, sin la supervisión rigurosa de los entes reguladores que tengan la capacidad científica para entender la problemática y que tengan el conocimiento suficiente para entender las características químicas de sus principios activos y el metabolismo de los mismos, tal y como ocurre con medicamentos convencionales alopáticos.

Su composición y calidad es variable, por lo que la evaluación de la causalidad es un verdadero reto diagnóstico. Los productos que contienen múltiples ingredientes pueden causar daños hepáticos más graves, en comparación con los que tienen un solo ingrediente. Se han creado registros nacionales y redes de investigación multicéntricos para superar limitaciones como un amplio espectro de fenotipos, gravedad, reacciones idiosincrásicas y susceptibilidad individual.

La eficacia y seguridad de los productos a base de hierbas siguen siendo inciertas hasta el momento. Las repercusiones clínicas pueden ser graves e incluso letales, siendo el hígado el principal órgano comprometido.

Aún se necesitan muchos estudios clínicos para determinar su eficacia, aclarar sus mecanismos de acción y los riesgos derivados de su uso. Por lo anterior, nuestra recomendación es que se suspenda de manera inmediata la comercialización, prescripción y usos de tales compuestos. Los respectivos permisos para su uso y prescripción deben esperar los resultados de ensayos clínicos rigurosos que demuestren su potencial terapéutico. Así mismo, motivar a los médicos para que informen y registren a los pacientes con hepatotoxicidad secundaria a HILI que con frecuencia son identificados. También deben informarse a los entes reguladores todas las reacciones adversas documentadas relacionadas con esas sustancias.

## REFERENCIAS

1. Schuppan D, Jia JD, Brinkhaus B, Hahn EG. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium. *Hepatology*. 1999;30(4):1099-104. doi: 10.1002/hep.510300437.
2. Lindstrom A, Ooyen C, Lynch ME, Blumenthal M, Kawa K. Sales of herbal dietary supplements increase by 7.9% in 2013, marking a decade of rising sales: Tumeric supplements climb to top ranking in natural channel. *Herbal Gram*. 2014;103:52-6.
3. Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. *Altern Ther Health Med*. 2005;11(1):42-9.
4. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol*. 1997;26 Suppl 1:47-51.
5. Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI, Kaptchuk TJ, Wilkey SA, Appel S, et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med*. 2001;135(5):344-51.
6. Nahin RL, Barnes PM, Stussman BJ. Expenditures on Complementary Health Approaches: United States, 2012. *Natl Health Stat Report*. 2016;(95):1-11.
7. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*. 2014;60(4):1399-408. doi: 10.1002/hep.27317.
8. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(1):3-17. doi: 10.1111/apt.12109.
9. Navarro VJ. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):373-82. doi: 10.1055/s-0029-1240006.
10. Vega M, Verma M, Beswick D, Bey S, Hossack J, Merriman N, et al. The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. *Drug Saf*. 2017;40(9):783-787. doi: 10.1007/s40264-017-0547-9.
11. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1380-7. doi: 10.1038/ajg.2012.138.
12. Cho JH, Oh DS, Hong SH, Ko H, Lee NH, Park SE, et al. A nationwide study of the incidence rate of herb-induced liver injury in Korea. *Arch Toxicol*. 2017;91(12):4009-15. doi: 10.1007/s00204-017-2007-9.
13. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-25, 1425.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
14. Medina-Caliz I, Garcia-Cortes M, Gonzalez-Jimenez A, Cabello MR, Robles-Diaz M, Sanabria-Cabrera J, et al. Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injuries

- in the Spanish DILI Registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1495-1502. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.051.
15. Douros A, Bronder E, Andersohn F, Klimpel A, Kreutz R, Garbe E, et al. Herb-Induced Liver Injury in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1). pii: E114. doi: 10.3390/ijms17010114.
  16. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010;52(6):2065-76. doi: 10.1002/hep.23937.
  17. Bessone F, Hernández N, Sanchez-Ciceron A, Di Pace M, Gualano G, Arrese M, et al. A comparative analysis of the Spanish and Latin-American prospective drug-induced liver injury (DILI) networks. *Hepatology*. 2015;62(Suppl 1):504.
  18. Tomlinson B, Chan TY, Chan JC, Critchley JA, But PP. Toxicity of complementary therapies: an eastern perspective. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(5):451-6.
  19. Kennedy J. Herb and supplement use in the US adult population. *Clin Ther*. 2005;27(11):1847-58. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.11.004.
  20. Seeff LB, Lindsay KL, Bacon BR, Kresina TF, Hoofnagle JH. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology*. 2001;34(3):595-603. doi: 10.1053/jhep.2001.27445.
  21. Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Bessone F, Hernández N, Sánchez A, Di Pace M, et al. Variations in drug-induced liver injury (DILI) between different prospective DILI registries. *Clin Ther*. 2013;35(8):Se24. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.07.057.
  22. Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol*. 2015;6:72. doi: 10.3389/fphar.2015.00072.
  23. Viganó M, Lampertico P, Colombo M. Acute hepatitis following assumption of a herbal remedy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(4):364-5. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f2bbe5.
  24. Ifeoma O, Oluwakanyinsola S. Screening of herbal medicines for potential toxicities. *Intech Open* [internet] 2013 [acceso el 24 de marzo de 2018]. doi: 10.5772/54493. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/new-insights-into-toxicity-and-drug-testing/screening-of-herbal-medicines-for-potential-toxicities>.
  25. Espinoza EO, Mann MJ, Bleasdel B. Arsenic and mercury in traditional Chinese herbal balls. *N Engl J Med*. 1995;333(12):803-4. doi: 10.1056/NEJM199509213331217.
  26. Pantano F, Mannocchi G, Marinelli E, Gentili S, Graziano S, Busardò FP, et al. Hepatotoxicity induced by greater celandine (*Chelidonium majus* L.): a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1 Suppl):46-52.
  27. Zhu Y, Niu M, Chen J, Zou ZS, Ma ZJ, Liu SH, et al. Hepatobiliary and pancreatic: Comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine-induced liver injury of 1985 patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(8):1476-82. doi: 10.1111/jgh.13323.
  28. Amadi CN, Orisakwe OE. Herb-Induced Liver Injuries in Developing Nations: An Update. *Toxics*. 2018;6(2). pii: E24. doi: 10.3390/toxics6020024.
  29. Frenzel C, Teschke R. Herbal Hepatotoxicity: Clinical Characteristics and Listing Compilation. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5). pii: E588. doi: 10.3390/ijms17050588.
  30. Kwon H, Lee SH, Kim SE, Lee JH, Jee YK, Kang HR, et al. Spontaneously reported hepatic adverse drug events in Korea: multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2012;27(3):268-73. doi: 10.3346/jkms.2012.27.3.268.
  31. Li B, Wang Z, Fang JJ, Xu CY, Chen WX. Evaluation of prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(4):628-32.
  32. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-66. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
  33. Chinese Medical Association, Xu JM. Cooperative Group of Hepatobiliary Disease of Digestive Disease Branch of Chinese Medical Association: A multicenter survey on hospital inpatients with drug-induced acute liver injury in China. *Chin J Dig (Chin)*. 2007;27:439-42.
  34. Wu XN, You H, Jia JD. Clinical features of drug-induced liver injury: a review of Chinese literature 2003-2007. *Chin Hepat (Chin)* 2008;13(8):463-6.
  35. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1924-34. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
  36. Koff RS. Herbal hepatotoxicity. Revisiting a dangerous alternative. *JAMA*. 1995;273(6):502.
  37. Hu YY, Huang F. Chinese herb and drug-induced liver injury. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012;20(3):173-5.
  38. Lin G, Wang JY, Li N, Li M, Gao H, Ji Y, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*. *J Hepatol*. 2011;54(4):666-73. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.031.
  39. Zhu Y, Li YG, Wang Y, Wang LP, Wang JB, Wang RL, et al. Analysis of Clinical Characteristics in 595 Patients with Herb-induced Liver Injury. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2016;36(1):44-8.
  40. Kales SN, Christophi CA, Saper RB. Hematopoietic toxicity from lead-containing Ayurvedic medications. *Med Sci Monit*. 2007;13(7):CR295-8.
  41. Strader DB, Seeff LB. Zakim and Boyer hepatology. En: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (editores). *Hepatotoxicity of herbal preparations*. Filadelfia: Elsevier; 2006. p. 551-60.
  42. Zimmerman HJ, Ishak KG. General aspects of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995;24(4):739-57.
  43. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001;33(1):123-30. doi: 10.1053/jhep.2001.20645.

44. Chinese Society of Hepatology, CMA. Guidelines for the management of drug-induced liver injury. *Lin Chuang Gan Dan Bing Za Zhi*. 2015;31(11):1752-69. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002.
45. Barritt AS 4th, Lee J, Hayashi PH. Detective work in drug-induced liver injury: sometimes it is all about interviewing the right witness. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(7):635-7. doi: 10.1016/j.cgh.2010.03.020.
46. Ernst E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *J Intern Med*. 2002;252(2):107-13.
47. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, Fontana RJ, Liangpunsakul S, Watkins PB, et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008;48(4):1175-83. doi: 10.1002/hep.22442.
48. Wang JB, Zhu Y, Bai ZF, Wang FS, Li XH, Xiao XH; et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Herb-Induced Liver Injury. *Chin J Integr Med*. 2018;24(9):696-706. doi: 10.1007/s11655-018-3000-8.
49. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97(2):439-45.
50. Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(6):521-8. doi: 10.1016/j.clpt.2006.02.012.
51. Reuben A. Hy's law. *Hepatology*. 2004;39(2):574-8. doi: 10.1002/hep.20081.
52. Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V. Traditional remedies and food supplements. A 5-year toxicological study (1991-1995). *Drug Saf*. 1997;17(5):342-56. doi: 10.2165/00002018-199717050-00006.
53. He TT, Wang JB, Bai ZF, Guo YM, Niu M, Zhu Y, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of herb-induced liver injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017;42(24):4893-4897. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20170919.001.
54. Neff GW, Reddy KR, Durazo FA, Meyer D, Marrero R, Kaplowitz N. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. *J Hepatol*. 2004;41(6):1062-4. doi: 10.1016/j.jhep.2004.06.028.
55. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, Wainwright S, Villamil FG, Katkov WN, et al. Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product jin bu huan. *Ann Intern Med*. 1994;121(10):729-35.

# Síndrome de Lemmel documentado con ecoendoscopia

## Lemmel's Syndrome Documented with Endoscopic Ultrasound

Martín Alonso Gómez,<sup>1\*</sup> Óscar Ruiz,<sup>2</sup> Javier Estarita.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Internista gastroenterólogo. Profesor asociado de medicina, Universidad Nacional de Colombia. Hospital Universitario Nacional, Unidad de Gastroenterología y Ecoendoscopia (UGEC). Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>2</sup> Especialista en Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Medicina Interna, Hospital Occidente de Kennedy, Hospital Universitario Nacional. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>3</sup> Especialista en Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional. Bogotá D. C., Colombia.

\*Correspondencia: [magomez@unal.edu.co](mailto:magomez@unal.edu.co).

Fecha recibido: 29/01/18  
Fecha aceptado: 02/06/18

### Resumen

La ictericia obstructiva es una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias. El síndrome de Lemmel se describe como un síndrome biliar obstructivo secundario a un divertículo duodenal peripapilar en el que se han descartado otras causas de ictericia obstructiva. Se describe un caso de ictericia obstructiva en una paciente de 84 años, en la que se realiza resonancia magnética y endosonografía biliopancreática que descartan litiasis biliar; posteriormente, es llevada a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), en la que se evidencia divertículo peripapilar sin coledocolitiasis, y se realiza papilotomía, luego de la cual la paciente presenta una evolución clínica favorable.

### Palabras clave

Ictericia, síndrome de Lemmel, dolor abdominal, CPRE.

### Abstract

Obstructive jaundice is a frequent for patients to come to emergency services. Lemmel's syndrome is an obstructive biliary syndrome secondary to a papillary duodenal diverticulum for which other causes of obstructive jaundice have been ruled out. We describe a case of obstructive jaundice in an 84-year-old patient who underwent magnetic resonance imaging and biliopancreatic endosonography to rule out biliary lithiasis. Subsequently, the patient underwent ERCP where the papillary diverticulum was evident and without choledocholithiasis. A papillotomy was performed. Afterwards, the patient's clinical evolution was favorable.

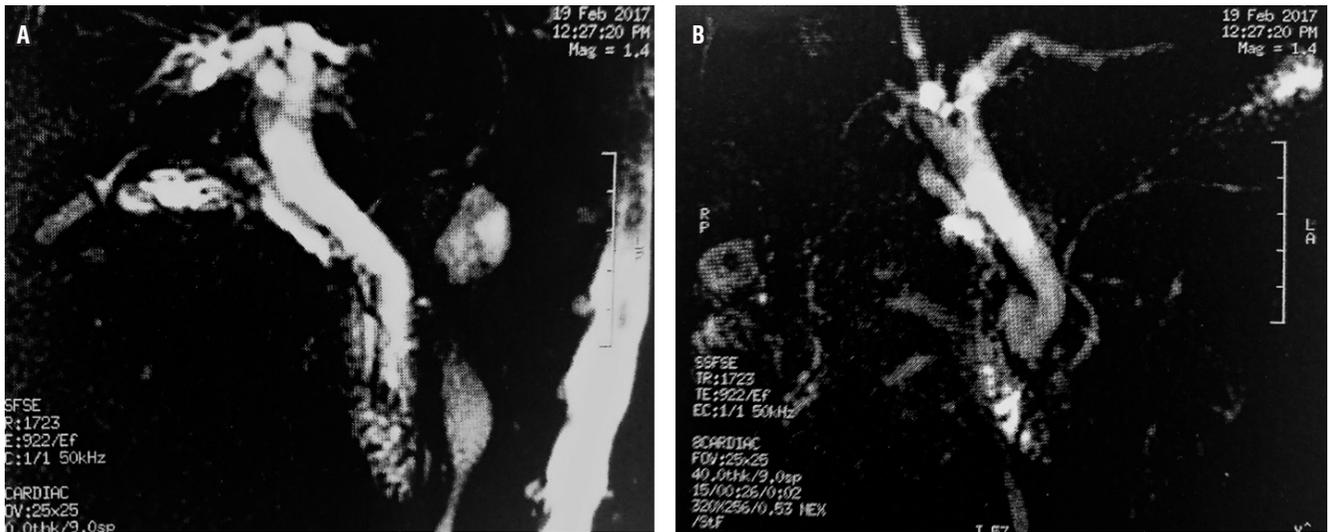
### Keywords

Jaundice, Lemmel's syndrome, abdominal pain, ERCP.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

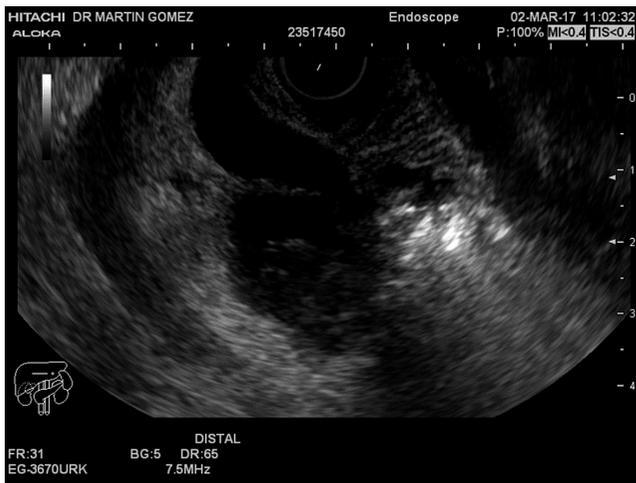
Se presenta el caso de una paciente de 84 años con cuadro de 3 días de evolución consistente en dolor abdominal en hipocondrio derecho y epigastrio, irradiado a la espalda, asociado con náuseas, sin vómitos, por lo cual consulta a urgencias. En la valoración clínica se evidenció ictericia, sin respuesta inflamatoria sistémica, sin irritación peritoneal; en las pruebas bioquímicas se observó un patrón colestásico con hiperbilirrubinemia directa (bilirrubina total: 2,70

mg/dL, directa: 2,40 mg/dL), con elevación de la fosfatasa alcalina (265 UI/L), discreta elevación de las aminotransferasas (alanina-aminotransferasa [ALT]: 122 U/L, aspartato-aminotransferasa [AST]: 105) y ecografía abdominal con colédoco de 7 mm, por lo que se consideró una probabilidad intermedia para coledocolitiasis y se ordenó la realización de colangiorresonancia, la cual reportó el estado postcolecistectomía y colédoco de 11 mm, sin cálculos en su interior (**Figura 1**). Dado que la colangiorresonancia no estableció el diagnóstico, se decidió realizar una ultrasono-



**Figura 1.** Colangiografía por resonancia magnética. **A.** Se observa vía biliar dilatada, sin defectos de llenado en su interior. **B.** Se observa divertículo duodenal, ausencia de vesícula biliar por antecedente quirúrgico.

grafía biliopancreática. Durante el tiempo endoscópico se evidenció un divertículo duodenal peripapilar y durante el tiempo ecográfico se evidenció la vía biliar dilatada, sin cálculos en su interior (**Figura 2, Video 1**).



**Figura 2.** Ultrasonografía endoscópica biliopancreática. Se observa dilatación de la vía biliar extrahepática con divertículo duodenal que comprime la vía biliar.

Durante su estancia hospitalaria presentó persistencia de dolor abdominal con incremento en bilirrubinas, por lo que se decide realizar colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) diagnóstica y terapéutica. Durante la realización de CPRE se evidenció un gran divertículo peripapilar, se hizo canulación selectiva de la vía biliar y pos-



Escanee el código con su *smartphone*

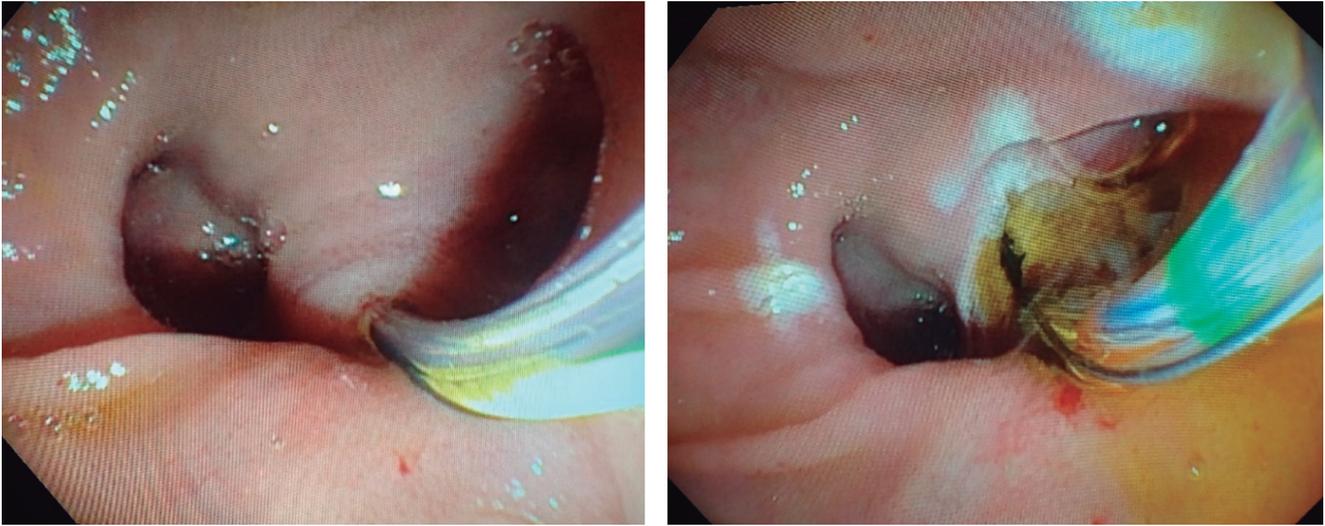
**Video 1.** En la primera parte del video se muestra el tiempo endoscópico en el que se observa un gran divertículo peripapilar, corroborando el mismo en tiempo endosonográfico en la segunda parte del video, así como la presencia de detrito en su interior. <https://youtu.be/1bjkFFDgCHE>

terior papilotomía mediana, con abundante salida de bilis, sin barro biliar o cálculos (**Figura 3**).

Después de la CPRE, la paciente presentó resolución de la ictericia y de los episodios de dolor abdominal, motivo por el cual se dio de alta para continuar los estudios de manera ambulatoria. Luego de la realización de CPRE, la paciente ha presentado una evolución clínica favorable, sin nuevos episodios de dolor o ictericia.

## DISCUSIÓN

La ictericia obstructiva es un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias. Descrito por primera vez



**Figura 3.** CPRE. **A.** Papila intradiverticular, canulación con papilótomo de arco. **B.** papilotomía mediana con salida de abundante bilis.

en 1934 por Lemmel, basado en la observación de que la presencia de un divertículo duodenal peripapilar podría generar un síndrome biliar obstructivo (1), el *síndrome de Lemmel* se define como *un cuadro de ictericia obstructiva en un paciente en el que se ha descartado coledocolitiasis y otras causas de obstrucción biliar y que presenta un divertículo peripapilar*. El cuadro clínico asociado con el síndrome de Lemmel puede ir desde una ictericia obstructiva con dolor abdominal hasta cursar con colangitis aguda, y en ocasiones puede imitar a los tumores periampulares (2).

Debido a lo infrecuente del cuadro, no hay claridad sobre los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la aparición de los síntomas; sin embargo, se han planteado múltiples teorías: se cree que la aparición de diverticulitis o irritación en la mecánica directa del divertículo periampular puede causar inflamación crónica de la papila, lo que posteriormente lleva a fibrosis de la misma, una condición conocida como *papilitis crónica fibrosa* (3). Otra teoría es la de disfunción del esfínter de Oddi secundaria a la presencia del divertículo (4). Recientemente se ha planteado como etiología probable la compresión del colédoco distal o de la ampolla por parte del divertículo periampular ocupado con un enterolito o un bezoar (5, 6). En el caso de nuestra paciente no se encontraron ni bezoares ni enterolitos ocupando el divertículo, pero sí se evidenció en la colangiorresonancia y en la ultrasonografía endoscópica biliopancreática un efecto compresivo del divertículo en el colédoco distal, similar a lo descrito en la literatura mundial; sin embargo, no es posible descartar la presencia de un enterolito o un bezoar previo, ya que la boca amplia del divertículo pudo haber causado

la evacuación de este antes de la valoración endoscópica, lo cual además explicaría la intermitencia de los síntomas de la paciente, causales de su nueva hospitalización.

El diagnóstico del síndrome de Lemmel representa un verdadero reto, ya que es necesario descartar otras etiologías más prevalentes antes del diagnóstico; posteriormente, este se hace con la identificación del divertículo duodenal a 2 a 5 cm de la papila, generalmente con un duodenoscopio de visión lateral durante la CPRE. En los estudios de imágenes como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM), los divertículos duodenales se observan como cavitaciones en la pared duodenal, de pared delgada, situados en la segunda porción del duodeno, llenos de gas; sin embargo, en ocasiones cuando estos están llenos de líquido pueden ser confundidos con pseudoquistes, abscesos pancreáticos, adenopatías metastásicas o neoplásicas quísticas en la cabeza del páncreas (7, 8). En los pacientes asintomáticos no se recomienda realizar ningún tipo de manejo y en aquellos oligosintomáticos se recomienda el manejo conservador. En aquellos pacientes que cursan francamente sintomáticos, con dolor o colangitis, se podría intentar extracción o destrucción del enterolito o bezoar (9, 10), aunque ya que la mayoría de los casos son secundarios a papilitis crónica fibrosa o a disfunción del esfínter de Oddi, generalmente es suficiente la realización de papilotomía para el manejo de estos pacientes, como se demostró en un caso reciente publicado en la Revista Colombiana de Gastroenterología (11-13).

Aunque el síndrome de Lemmel es una entidad rara, debería considerarse en todo paciente que curse con icteri-

cia obstructiva, en el que se hayan descartado otras causas de obstrucción, siempre que haya un divertículo periam-pular. El manejo del síndrome de Lemmel va a depender en gran medida de los hallazgos imagenológicos y endoscópicos, y de los síntomas presentados por el paciente, prefiriéndose el manejo endoscópico por su menor morbimortalidad que las opciones quirúrgicas.

## REFERENCIAS

1. Lemmel G. Die Klinische Bedeutung der Duodenal Divertikel. *Arch Verdauungskrht.* 1934;56:59-70. doi: /10.1159/000196978.
2. Mallappa S, Jiao LR. Juxtapapillary duodenal diverticulum masquerading as a cystic pancreatic neoplasm. *JRSM Short Rep.* 2011;2(11):89. doi: 10.1258/shorts.2011.011082.
3. Manabe T, Yu GS. Duodenal diverticulum causing intermittent-persistent cholestasis. Associated with papillitis chronica fibrosa. *N Y State J Med.* 1977;77(13):2132-6.
4. Tomita R, Tanjoh K. Endoscopic manometry of the sphincter of Oddi in patients with Lemmel's syndrome. *Surg Today.* 1998;28(3):258-61. doi: 10.1007/s005950050117.
5. Rouet J, Gaujoux S, Ronot M, Palazzo M, Cauchy F, Vilgrain V, et al. Lemmel's syndrome as a rare cause of obstructive jaundice. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(6):628-31. doi: 10.1016/j.clinre.2012.05.002.
6. Nishida K, Kato M, Higashijima M, Takagi K, Akashi R. A case of Lemmel's syndrome caused by a large diverticular enterolith at the peripapillary portion of the duodenum. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1995;32(12):825-9.
7. Macari M, Lazarus D, Israel G, Megibow A. Duodenal diverticula mimicking cystic neoplasms of the pancreas: CT and MR imaging findings in seven patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(1):195-9. doi: 10.2214/ajr.180.1.1800195.
8. Kim SY, Kim JN, Kwon SO, Cha IH, Ryu SH, Kim YS, et al. A case of duodenal diverticulum mimicking a peripancreatic abscess. *Korean J Med.* 2013;84(2):249-53. doi: 10.3904/kjm.2013.84.2.249.
9. Nonaka T, Inamori M, Kessoku T, Ogawa Y, Imajyo K, Yanagisawa S, et al. Acute obstructive cholangitis caused by an enterolith in a duodenal diverticulum. *Endoscopy.* 2010;42 Suppl 2:E204-5. doi: 10.1055/s-0030-1255704.
10. Yoneyama F, Miyata K, Ohta H, Takeuchi E, Yamada T, Kobayashi Y. Excision of a juxtapapillary duodenal diverticulum causing biliary obstruction: report of three cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11(1):69-72. doi: 10.1007/s00534-003-0854-7.
11. Chiang TH, Lee YC, Chiu HM, Huang SP, Lin JT, Wang HP. Endoscopic therapeutics for patients with cholangitis caused by the juxtapapillary duodenal diverticulum. *Hepatogastroenterology.* 2006;53(70):501-5.
12. Rizwan MM, Singh H, Chandar V, Zulfiqar M, Singh V. Duodenal diverticulum and associated pancreatitis: case report with brief review of literature. *World J Gastrointest Endosc.* 2011;3(3):62-3. doi: 10.4253/wjge.v3.i3.62.
13. Lobo DN, Balfour TW, Iftikhar SY, Rowlands BJ. Periapillary diverticula and pancreaticobiliary disease. *Br J Surg.* 1999;86(5):588-97. doi: 10.1046/j.1365-2168.1999.01121.x.

# Utilidad de la colangiopancreatoscopia directa en el manejo del cálculo pancreático, a propósito de un caso (con video)

## Usefulness of Direct Cholangiopancreatography for Management of Pancreatic Calculi: Case Study (with video)

Martín Alonso Gómez,<sup>1\*</sup> Óscar Fernando Ruiz,<sup>2</sup> Hernando Marulanda Fernández.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico internista y gastroenterólogo, Unidad de Gastroenterología y Ecoendoscopia (UGEC), Hospital Universitario Nacional. Profesor de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>2</sup> Médico internista y gastroenterólogo, UGEC. Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>3</sup> Médico internista. *Fellow* de gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

\*Correspondencia: [martinalonsogomez@gmail.com](mailto:martinalonsogomez@gmail.com).

Fecha recibido: 30/01/18  
Fecha aceptado: 20/03/18

### Resumen

Se presenta el caso de un paciente con pancreatitis crónica y hallazgo de lesión quística en el ducto pancreático principal, a quien se le realizó colangioscopia directa tipo *Spyglass* y se encontró un gran cálculo impactado a nivel de la cabeza del páncreas, condicionando una formación pseudoquística. Se realizó litotricia láser y se logró la extracción en su totalidad, con lo cual se logró la remisión sintomática.

### Palabras clave

Colangioscopia, *Spyglass*, pseudoquiste, litotricia.

### Abstract

We present the case of a patient with chronic pancreatitis. After finding a cystic lesion in the main pancreatic duct, the patient underwent direct cholangioscopy using the *SpyGlass* DS System. A large impacted calculus and pseudocyst formation was found in the head of the pancreas. Laser lithotripsy was used to extract the entire calculus and symptomatic remission was achieved.

### Keywords

Cholangioscopy, *Spyglass*, pseudocyst, lithotripsy.

## INTRODUCCIÓN

La colangioscopia directa tipo *Spyglass* ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades biliopancreáticas (1), facilitando el abordaje de múltiples patologías previamente consideradas eminentemente quirúrgicas, tal y como lo son el cálculo difícil, las estenosis biliares y pancreáticas, y valoración y drenaje de lesiones quísticas pancreáticas (2). No se trata solo de la posibilidad de canular de forma selectiva y realizar una visualización directa de la vía biliar o el ducto pancreático, sino también la opción de pasar una sonda láser con el objetivo de fracturar los cálculos o incluso una pinza de biopsia y tomar las muestras necesarias (3).

El tratamiento de la pancreatitis crónica es muy complejo y más aún cuando el paciente tiene cálculos pancreáticos, ya

que estos son muy difíciles de tratar (4). Aunque el manejo más recomendado es la litotricia extracorpórea, esta se usa muy poco en nuestro medio (5), debido a que solo está disponible para las patologías del tracto urológico (6), por lo que el método más usado es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Este procedimiento tiene unas tasas de éxito cercanas al 60 % en la extracción de cálculos pancreáticos (7), las características propias del lito como su forma y ubicación van de la mano de la posibilidad de éxito terapéutico y de sus complicaciones (8).

## CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 38 años con historia de pancreatitis crónica, cuyos principales síntomas descritos eran dolor

abdominal y deposiciones diarreicas, con fracaso en múltiples intervenciones farmacológicas, entre ellas enzimas pancreáticas, neuromoduladores y opioides. Durante el seguimiento se documenta en una colangiografía la presencia de un cálculo de 15 mm asociado con una dilatación sacular del Wirsung en su porción proximal (**Figura 1** y **Video 1**). Se planteó inicialmente manejo quirúrgico, el cual fue rechazado por el paciente, motivo por el cual es remitido. Por ende, se decidió llevar a pancreatoscopia directa tipo *Spyglass* y litotricia láser.



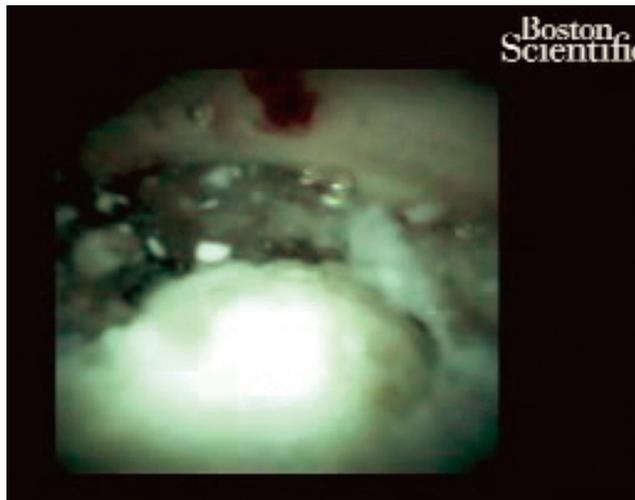
**Figura 1.** Formación pseudoquistica en ducto pancreático principal, secundario a cálculo impactado.



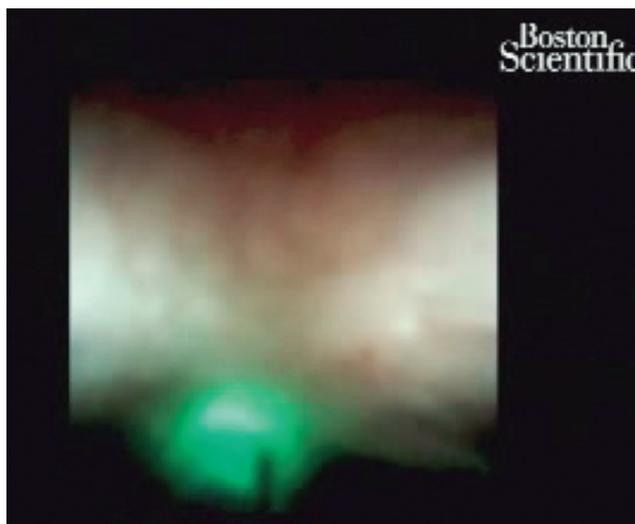
Escanee el código con su *smartphone*

**Video 1.** En el video se observa la colangiografía de un paciente con dilatación severa del Wirsung y un cálculo en su interior. <https://youtu.be/u7rG7WG50To>

Para esto se realizó una CPRE con canulación selectiva de la vía pancreática y un pancreatograma, en el que se observó una dilatación sacular de 3 cm asociado con un cálculo de 15 mm en la cabeza del páncreas; se pasó una guía hidrofílica alojándola en el ducto pancreático y, posteriormente, se realizó una esfinterotomía pancreática. Se retiró el papilótomo, sobre la guía se montó el catéter del *Spyglass*, se logró acceder al conducto pancreático en el que se observó una gran dilatación y la presencia de un cálculo ovoide de aspecto blanquecino (**Figura 2**). Se pasó una sonda láser Holmium (**Figura 3**) y se fracturó el cálculo en múltiples fragmentos, se extrajo



**Figura 2.** Cálculo pancreático de aspecto blanquecino característico del páncreas.



**Figura 3.** El láser (luz verde) señala en dirección al cálculo que se va a fracturar.

su totalidad con la canastilla y se dejó un *stent* de 7 f para garantizar el drenaje de residuos adicionales. Se mantuvo durante observación clínica por 24 horas, en las que tuvo una adecuada evolución. Durante los controles ambulatorios el paciente manifestó un adecuado control de síntomas, sin requerimiento de uso de analgésicos hasta la fecha debido a la resolución del dolor.

## DISCUSIÓN

La pancreatoscopia es un procedimiento novedoso el cual permite realizar una endoscopia dentro del conducto pancreático con fines diagnósticos y terapéuticos (9). Es eficaz

especialmente en patologías pancreáticas de difícil diagnóstico y tratamiento en fases tempranas como la pancreatitis crónica, pancreatitis recurrente y manejo de colecciones líquidas (10). En estos momentos son pocos los centros en Colombia que pueden ofrecerla a sus pacientes, por lo cual consideramos fundamental dar a conocer la posibilidad de implementar este tipo de intervenciones. Este es el primer caso reportado en Colombia del manejo exitoso de un paciente con pancreatitis crónica y cálculo pancreático con colangiopancreatoscopia directa tipo *Spyglass*.

Consideramos que el enfoque terapéutico más apropiado para nuestro país, teniendo en cuenta las limitaciones económicas inherentes sobre los servicios de salud, sería realizar primero una CPRE e intentar realizar la extracción del cálculo pancreático con los accesorios convencionales (canastilla o balón). Luego de esto y con el fin de evitar el desarrollo de complicaciones posteriores, principalmente pancreatitis, siempre se debe dejar alojado un *stent* pancreático (11). Solo en los casos en que este procedimiento no tenga éxito, se debe considerar realizar pancreatoscopia y litotricia láser a través del sistema *Spyglass*.

## CONCLUSIÓN

Se presenta el primer caso reportado en Colombia del uso de *Spyglass* para tratar a un paciente con un cálculo pancreático grande asociado con un pseudoquistes. Coincidimos en que este método, aunque es muy costoso, es útil para el tratamiento de este tipo de pacientes, que son de muy difícil manejo.

## REFERENCIAS

- Alexandrino G, Lourenço L, Rodrigues CG, Horta D, Reis J, Canena J. Pancreatocopy-guided laser lithotripsy in a patient with difficult ductal stone. *Endoscopy*. 2018;50(6):E130-E131. doi: 10.1055/a-0574-2278.
- Bekkali NL, Murray S, Johnson GJ, Bandula S, Amin Z, Chapman MH, et al. Pancreatocopy-Directed Electrohydraulic Lithotripsy for Pancreatic Ductal Stones in Painful Chronic Pancreatitis Using *SpyGlass*. *Pancreas*. 2017;46(4):528-30. doi: 10.1097/MPA.0000000000000790.
- Tsuchiya T, Itoi T. Diagnostic and therapeutic cholangiopancreatocopy for pancreatobiliary diseases. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2017;114(8):1423-35. doi: 10.11405/nisshoshi.114.1423.
- Pereira P, Peixoto A, Andrade P, Macedo G. Peroral cholangiopancreatocopy with the *SpyGlass*® system: what do we know 10 years later. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(2):165-70. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.262.cho.
- Woo YS, Lee JK, Oh SH, Kim MJ, Jung JG, Lee KH, et al. Role of *SpyGlass* peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions. *Dig Dis Sci*. 2014;59(10):2565-70. doi: 10.1007/s10620-014-3171-x.
- Parsi MA. Peroral cholangioscopy in the new millennium. *World J Gastroenterol*. 2011;17(1):1-6. doi: 10.3748/wjg.v17.i1.1.
- Moon JH, Terheggen G, Choi HJ, Neuhaus H. Peroral cholangioscopy: diagnostic and therapeutic applications. *Gastroenterology*. 2013;144(2):276-82. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.045.
- Chen YK, Pleskow DK. *SpyGlass* single-operator peroral cholangiopancreatocopy system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc*. 2007;65(6):832-41. doi: 10.1016/j.gie.2007.01.025.
- Chen YK. Preclinical characterization of the *Spyglass* peroral cholangiopancreatocopy system for direct access, visualization, and biopsy. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(2):303-11. doi: 10.1016/j.gie.2006.07.048.
- Ang TL. Chronic pancreatitis with pancreatic duct stricture and calculi treated by fully covered self-expandable metal stent placement and intraductal pancreatocopy-guided laser lithotripsy. *Endoscopy*. 2017;49(6):E145-E146. doi: 10.1055/s-0043-105570.
- Parbhu SK, Siddiqui AA, Murphy M, Noor A, Taylor LJ, Mills A, et al. Efficacy, Safety, and Outcomes of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography With Per-Oral Pancreatocopy: A Multicenter Experience. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(10):e101-e105. doi: 10.1097/MCG.0000000000000796.

# El signo de la hermana María José, un hallazgo semiológico que no se debe olvidar. Reporte de un caso (con video)

## The Sister Mary Joseph Nodule, a Semiological Finding that Should not Be Forgotten. Case Report with Video

Martín Alonso Gómez,<sup>1</sup> Javier Humberto Riveros,<sup>2</sup> Hernando Marulanda Fernández.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico internista y gastroenterólogo, Unidad de Gastroenterología y Ecoendoscopia (UGEC), Hospital Universitario Nacional. Profesor de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>2</sup> Médico internista y gastroenterólogo, Universidad Nacional de Colombia. Hospital Universitario Nacional. Bogotá D. C., Colombia.

Fecha recibido: 30/01/18  
Fecha aceptado: 02/04/18

### Resumen

Se presenta el caso de una paciente con hemorragia digestiva alta, en quien durante el examen físico se documentó el signo de la hermana María José, que se confirmó posteriormente mediante endoscopia digestiva y estudios histopatológicos la presencia de un cáncer gástrico avanzado.

### Palabras clave

Pólipo, válvula de bola, obstrucción intestinal, polipectomía.

### Abstract

We present the case of a patient with upper gastrointestinal bleeding for whom the Sister Mary Joseph nodule was documented during the physical examination. Later, advanced gastric cancer was confirmed by means of digestive endoscopy and histopathological studies.

### Keywords

Polyp, ball valve, intestinal obstruction, polypectomy.

## INTRODUCCIÓN

El signo de la hermana María José se refiere a un nódulo maligno en la región periumbilical asociado con una neoplasia abdominal avanzada (1). Dicha denominación se realiza en honor a una religiosa de la congregación de Nuestra Señora de Lourdes, quien trabajó como asistente del cirujano Dr. William Mayo, quien frecuentemente encontraba dicha alteración durante el lavado de la pared abdominal de los pacientes que eran llevados a cirugía por patologías tumorales intraabdominales (2). Su importancia radica en que este puede ser el único signo de presentación, progresión o recurrencia de una patología tumoral (3).

## CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 48 años, quien consultó a urgencias por dolor abdominal de predominio en el epigastrio, pérdida inexplicada de peso, melenas y hematemesis.

En el examen físico presentó ascitis y un nódulo de aspecto violáceo de 3 cm y centro necrótico en la región periumbilical (**Figura 1**).

Dentro de los paraclínicos se encontró anemia microcítica e hipocrómica. La función renal, electrolitos y glucemia eran normales. El perfil hepático presentaba hipoalbuminemia con aminotransferasas normales.

En la endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) se encontró una lesión de aspecto tumoral ulcerada, con san-



**Figura 1.** Signo de la hermana María José.

grado espontáneo, bordes irregulares, de aproximadamente 45 mm, localizada hacia la unión corporoantral y extendiéndose hacia la pared posterior asociada con múltiples lesiones satélites de aspecto polipoide (**Figura 2, Video 1**).



Escanee el código con su *smartphone*

**Video 1.** En el video se observa metástasis al ombligo de una paciente con cáncer gástrico avanzado, se puede apreciar una gran masa con sangrado activo. <https://youtu.be/K9fyLHGhqL0>

La biopsia de la lesión umbilical fue sugestiva de un adenocarcinoma; las muestras tomadas durante la endoscopia confirmaron un adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado.

## DISCUSIÓN

El signo o nódulo de la hermana María José se refiere a un nódulo en el ombligo de aspecto violáceo y centro necrótico (4). Está relacionado con lesiones metastásicas



**Figura 2.** Cáncer gástrico.

de tumores malignos de origen pélvico o intraabdominales (5). Las neoplasias gastrointestinales son su principal causa (6). El mecanismo por el cual el cáncer se propaga a la región periumbilical es desconocido (7), la hipótesis más aceptada es la diseminación directa transperitoneal (8). Dada su localización, es fácilmente accesible y permite el análisis histológico mediante toma de biopsias y, de esta manera, establecer su etiología maligna (8).

El nódulo de la hermana María José está asociado con un pobre pronóstico oncológico y vital (9), y también con estadio avanzado de la enfermedad, múltiples lesiones metastásicas y compromiso peritoneal (10).

## REFERENCIAS

- Galvañ VG. Sister Mary Joseph's nodule. *Ann Intern Med.* 1998;128(5):410.
- Urbano F. Sister Joseph's Nodule. *Hospital Physician.* 2001;44:33-5.
- Albano EA, Kanter J. Images in clinical medicine. Sister Mary Joseph's nodule. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1913. doi: 10.1056/NEJMicm040708.
- Powell FC, Cooper AJ, Massa MC, Goellner JR, Su WP. Sister Mary Joseph's nodule: a clinical and histologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(4):610-5.
- Majmudar B, Wiskind AK, Croft BN, Dudley AG. The Sister (Mary) Joseph nodule: its significance in gynecology. *Gynecol Oncol.* 1991;40(2):152-9.
- Gabriele R, Borghese M, Conte M, Basso L. Sister Mary Joseph's nodule as a first sign of cancer of the cecum: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(1):115-7. doi: 10.1007/s10350-003-0018-5.
- Fill S, Taran A, Schulz HU, Kahl S, Kalinski T, Smith B, et al. Sister Mary Joseph's nodule as the first sign of pregnancy-associated gastric cancer: a case report. *World J Gastroenterol.* 2008;14(6):951-3. doi: 10.3748/wjg.14.951.

8. Piura B. Umbilical metastasis: Sister Mary Joseph's nodule. *Harefuah*. 2006;145(7):505-9, 550.
9. Abu-Hilal M, Newman JS. Sister Mary Joseph and her nodule: historical and clinical perspective. *Am J Med Sci*. 2009;337(4):271-3. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181954187.
10. Piura B, Meirovitz M, Bayme M, Shaco-Levy R. Sister Mary Joseph's nodule originating from endometrial carcinoma incidentally detected during surgery for an umbilical hernia: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274(6):385-8. doi: 10.1007/s00404-006-0189-0.

# Vedolizumab en tratamiento de colitis ulcerativa refractaria asociada con psoriasis: reporte de caso

## Case Report of Vedolizumab Treatment of Refractory Ulcerative Colitis Associated with Psoriasis

Gabriel Alonso Mosquera-Klinger,<sup>1\*</sup> María Alejandra Zambrano-Gustín,<sup>2</sup> Jhon Jaime Carvajal.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Especialista en medicina interna, gastroenterología y endoscopia digestiva, Unidad de Gastroenterología, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médica, Pontificia Universidad Javeriana de Cali. Cali, Colombia.

\*Correspondencia: [gami8203@yahoo.com](mailto:gami8203@yahoo.com).

Fecha recibido: 30/01/18  
Fecha aceptado: 25/03/18

### Resumen

Paciente con historia de psoriasis de difícil control y colitis ulcerativa de larga evolución, corticodependiente, requirió múltiples esquemas de tratamientos incluidos varios antagonistas de factor de necrosis tumoral (anti-TNF), con lo cual tuvo respuesta clínica aceptable y posterior pérdida de efectividad. En una exacerbación aguda de la colitis se utilizó vedolizumab, con lo cual se logró una notable mejoría clínica, y en el mantenimiento se llegó a cicatrización profunda (normalización endoscópica e histológica), además de mejoría significativa de las lesiones de psoriasis en el seguimiento a 12 meses.

En lo conocido hasta ahora, es el primer caso con el uso de vedolizumab en esta indicación publicado en Colombia.

### Palabras clave

Terapia biológica, psoriasis, colitis ulcerativa, vedolizumab.

### Abstract

The patient had a long history of difficult to control psoriasis and ulcerative colitis and was dependent on corticosteroids. Multiple treatment schemes including several attempts with tumor necrosis factor (anti-TNF) antagonists had had acceptable clinical responses but subsequently lost effectiveness. During acute exacerbation of colitis, vedolizumab was used and achieved remarkable clinical improvement. During maintenance, deep healing was achieved (endoscopic and histological normalization). In addition, there was significant improvement of psoriasis lesions during follow-up.

This is the first case to be published of the use of Vedolizumab to treat this condition in Colombia.

### Keywords

Biological therapy, psoriasis, ulcerative colitis, vedolizumab.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerativa (CU) y la colitis indeterminada (este último término en la actualidad se considera reservado para patólogos cuando tienen el espécimen de una colectomía en pacientes con hallazgos sobrepuestos o no definitorios entre EC y CU) (1).

La etiología y la patogénesis exacta aún se desconocen, pero la hipótesis actual relaciona a la EII con la desregulación del sistema inmune gastrointestinal en individuos genéticamente predispuestos (2). Algunos autores mencionan la importancia de vías patógenas como interleucina 23 (IL-23), que media la defensa microbiana y la inflamación intestinal; y genes como el receptor de IL-23 (IL-23R) e interleucina 12B (IL-12B) se han asociado (3, 4). Estos

genes y otros como el de la proteína tirosina-cinasa 2 (TYK2), la cinasa Janus 2 (JAK2), el transductor de señal y el activador de la transcripción 3 (STAT3) también están asociados con psoriasis (2).

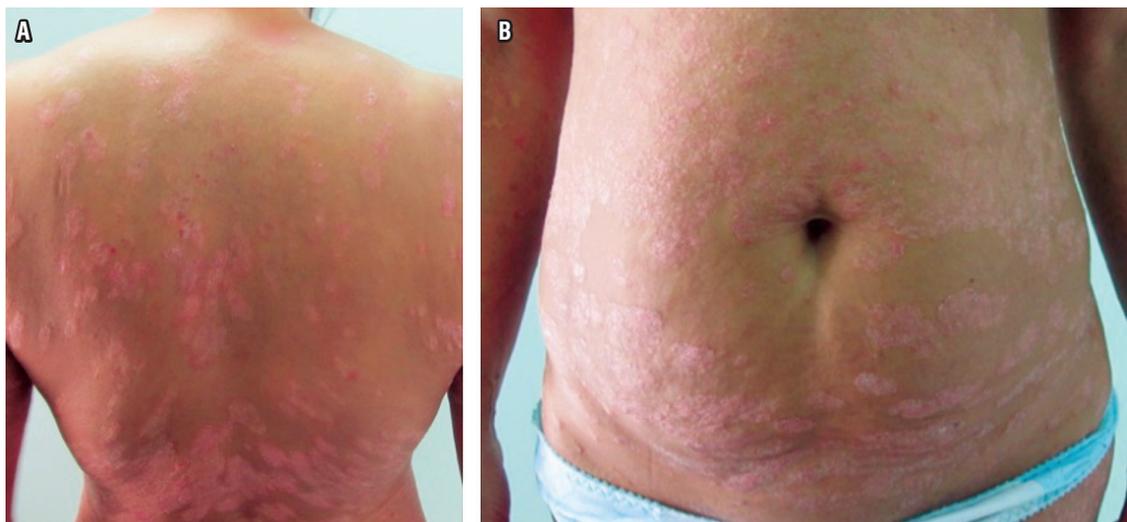
La incidencia de EC y CU es 3,8 a 7,5 veces mayor en pacientes con psoriasis que en la población general (5). En ambas patologías, los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF  $\alpha$ ) como el infliximab y el adalimumab tienen un efecto benéfico, lo que respalda la hipótesis de vías inflamatorias comunes dirigidas tanto a la piel como al intestino. La EII y la psoriasis podrían superponerse, o incluso la psoriasis se podría presentar de forma paradójica en personas que hayan recibido anti-TNF para EII. (se estima que las lesiones psoriasiformes en la piel podrían ocurrir en 1,62 %-8,8 % de los pacientes con EII tratados con anti-TNF) (6, 7). La aparición de lesiones psoriasiformes no está asociada con el sexo, duración de tratamiento o actividad de la EII (8-10). En muchos individuos, el control de la EII podría impactar positivamente en la mejoría o resolución de lesiones de la psoriasis.

La CU es la forma más común de EII. En el estudio realizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) en Medellín, Colombia, la relación entre CU y EC fue 4,9:1 (CU en 80,7 %, EC en 15,8 %) (11). La incidencia de CU es variable: según la población estudiada, entre 1,2 a 20,3 casos por cada 100 000 personas/año (7). La etiología es desconocida y multifactorial; se ha descrito que la historia familiar de EII incrementa el riesgo; la apendicectomía en jóvenes, así como el hábito de fumar podrían ser factores protectores

(1, 12). La CU se caracteriza por la presencia de inflamación crónica y difusa en la mucosa rectal y colónica (1). En el curso natural de la enfermedad alternan frecuentemente brotes de actividad inflamatoria con períodos de remisión y existe una elevada tendencia a la recurrencia (13).

## CASO CLÍNICO

Una paciente de 50 años, con historia personal de CU (diagnóstico en el 2009) y psoriasis (diagnóstico en 1996) fue conocida en el HPTU en agosto de 2016 por cuadro de dolor anal y disquecia de al menos 2 meses de evolución, asociados con diarrea acuosa, sangre y, en la última semana, exacerbación de sus síntomas, teniendo en promedio 10-12 deposiciones al día; y dolor abdominal tipo cólico a diario. En la revisión por sistemas refirió intenso prurito y rascado frecuente de las lesiones en la piel. En el examen físico se notó con palidez mucocutánea; deshidratada; afebril; con dolor abdominal sin irritación peritoneal; con múltiples placas descamativas activas en cara, tronco y extremidades; múltiples máculas de hiperpigmentación y erosiones de rascado en la piel (**Figura 1 A y B**). Se hospitalizó y se solicitaron estudios de ingreso (**Tabla 1**), en los que se identificó anemia leve y marcada elevación de reactantes de fase aguda. En la colonoscopia solo se llegó hasta el ángulo esplénico por severos cambios inflamatorios y sangrado fácil con el roce del equipo, y por el alto riesgo de perforación se decidió suspender a ese nivel (**Figura 2**). Se solicitaron exámenes para descartar procesos infecciosos sobregregados (toxina

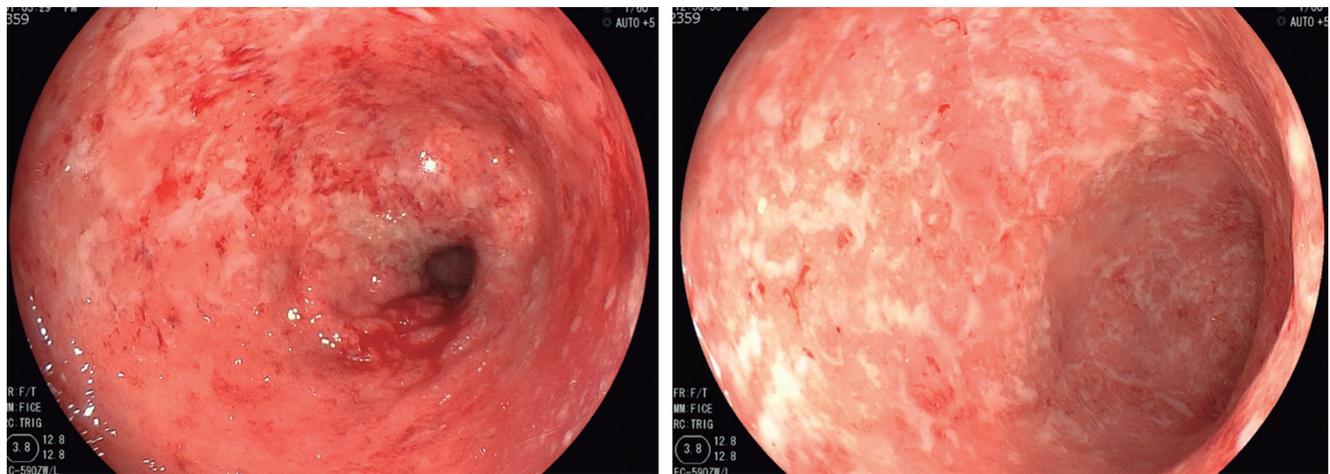


**Figura 1. A.** Foto del dorso de la paciente, donde se evidencian múltiples lesiones descamativas, eritematoedematosas, con erosiones de rascado. **B.** Foto de la piel del abdomen, donde se observan múltiples placas eritematosas, descamativas, con erosiones de rascado.

**Tabla 1.** Exámenes durante la hospitalización

Exámenes solicitados	Exámenes de ingreso (12/08/16)	15/08/16	19/08/16	23/08/16	Valores de referencia
Hemoglobina	11,6 g/dL	9,4 g/dL	9,4 g/dL	9,3 g/dL	12-15 g/dL
Hematocrito	36,3 %	28,9 %	29,3 %	28,5 %	36 %-46 %
Leucocitos	16 200 mm <sup>3</sup>	17 700 mm <sup>3</sup>	22 900 mm <sup>3</sup>	26 200 mm <sup>3</sup>	4500-11 000 mm <sup>3</sup>
Plaquetas	593 000	483 000	524 000	497 000	150 000-450 000
VSG	100 mm/h		77 mm/h	72 mm/h	1-20 mm/h
<i>Clostridium</i> : toxinas A y B	Negativo				Negativo
PCR		4,56 mg/dL	3,04 mg/dL	0,93 mg/dL	0,01-0,82 mg/dL
Hierro		57 µg/mL			60-170 µg/mL
Ferritina		35,2 ng/mL			15-150 ng/mL

VSG: velocidad de sedimentación globular.



**Figura 2.** Colonoscopia donde se evidencian severos cambios inflamatorios, dados por la pérdida del patrón vascular normal. Marcado edema, eritema, erosiones múltiples homogéneas y mucosa friable al roce.

A y B para *Clostridium* negativa, inmunohistoquímica de citomegalovirus [CMV] en el tejido negativa). Inicialmente, se manejó con hidrocortisona 100 mg cada 8 horas durante 5 días, mesalazina oral en gránulos 1 g/8 h y mesalazina en enemas 4 g/día.

Adicionalmente, se revisó la historia clínica extrahospitalaria para conocer al detalle el tratamiento previo, en la cual se describían múltiples esquemas recibidos: mesalazina en gránulos 3 g/día, azatioprina 100 mg/día, hierro parenteral quincenal por anemia e infliximab en dosis de 5 mg/kg durante 5 años; durante el último año de uso del infliximab perdió efectividad, por lo que requirió aumentar la dosis hasta 10 mg/kg sin una adecuada respuesta; luego cambian por adalimumab a dosis de 40 mg cada 2 semanas (2014-2015). Con el adalimumab mantenía una frecuen-

cia defecatoria promedio entre 3-6 deposiciones al día, sin sangre, pero a finales de 2015 tuvo una nueva exacerbación y empeoramiento de las lesiones en la piel, por lo que se cambió el manejo a ustekinumab 45 mg subcutáneo (SC) cada 2 meses (2015-2016). Con este último hubo mínima mejoría de los síntomas digestivos, pero hubo un pobre control de las lesiones en la piel. Por recomendación de dermatología se cambió a secukinumab en marzo de 2016 y se continuó con mesalazina y azatioprina hasta la fecha de ingreso a nuestra institución. Con este último tratamiento presentaba una pobre respuesta de las manifestaciones gastrointestinales, por lo cual se hospitalizó.

Durante la hospitalización se observó un alto gasto fecal (con deposiciones sanguinolentas entre 6-7 diarias), anemia progresiva y persistencia de reactantes de fase

aguda elevados (**Tabla 1**). Se realizó un *staff* de gastroenterología, donde se definió iniciar vedolizumab con esquema de inducción de 300 mg en la semana 0, semana 2, semana 6 y luego cada 8 semanas.

Durante el seguimiento ambulatorio la paciente refirió una notable mejoría, llegando a estar asintomática 3 meses después de iniciado el tratamiento. Se observó la normalización de los reactantes de fase aguda y normalización de la hemoglobina sin requerir administración de hierro parenteral. Además, se suspendió la azatioprina y se adicionó metotrexato a 12,5 mg/semana por su mejor perfil sobre el compromiso dermatológico.

En los controles endoscópicos se evidenció normalización de la mucosa, con biopsias histológicamente normales. Refirió, además, control completo del prurito y no ha requerido más uso de esteroides tópicos.

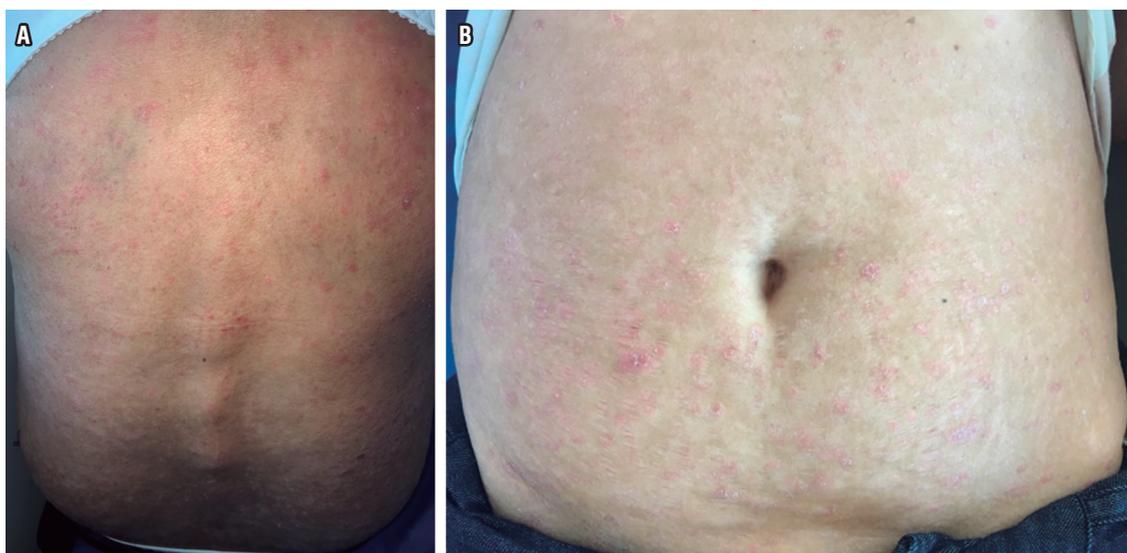
En el seguimiento a 12 meses ha estado asintomática desde el punto de vista digestivo, en remisión profunda y sin evidencia de actividad de sus lesiones de psoriasis. Se programó para exámenes de seguimiento cada 6 meses y evaluación clínica entre 3-6 meses.

## DISCUSIÓN

El tratamiento de la EII se ha basado principalmente en la estrategia *step-up*. En CU se considera apropiado el manejo inicial con 5-aminosalicilatos (5-ASA) para CU leve, tanto para inducción de remisión, como para el mantenimiento. En pacientes con enfermedad moderada-severa o leves en quienes falle el tratamiento inicial con 5-ASA está indicado

el uso de cursos cortos (entre 2-4 meses) con esteroides. Los pacientes corticodependientes o quienes tengan recurrencias o pérdida de eficacia con el glucocorticoide son candidatos al uso de inmunomoduladores como las tio-purinas (azatioprina, 6-mercaptopurina) y el metotrexato (14); y en individuos corticorresistentes (que no responden a esteroides) o corticodependientes están indicados los anti-TNF como el infliximab, adalimumab, golimumab o certolizumab (15). El problema radica en que un número considerable de pacientes no tiene una respuesta clínica significativa (falla primaria al tratamiento), este fenómeno ocurre entre 10 %-40 % de casos de EC y en casi el 50 % de los pacientes con CU (15-18); adicionalmente, se describe en especial en EC que hasta 2 tercios de pacientes tienen falla secundaria al tratamiento (falta de respuesta sostenida durante 12 meses de tratamiento continuo) (14, 19, 20). En los casos de persistencia de la inflamación a pesar de tratamiento óptimo (dosis estándar de anti-TNF y del resto de medicamentos) hay clara indicación para aumentar la dosis o acortar el intervalo de aplicación del anti-TNF (15), como se hizo en esta paciente.

Para la CU en la actualidad se están utilizando nuevos esquemas de tratamiento con mecanismos de acción diferentes que parecen prometedores en pacientes refractarios a los anti-TNF. El vedolizumab es un anticuerpo antiintegrina  $\alpha_4 \beta_7$  selectivo en el tracto gastrointestinal, con evidencia creciente en relación con el tratamiento de pacientes con EII, especialmente en CU (1, 12, 21, 22). Incluso se ha usado en casos de exantema psoriasiforme asociado con el uso de anti-TNF (23). Este medicamento fue aprobado



**Figura 3.** A. Foto del dorso del paciente a 12 meses de seguimiento. B. Piel del abdomen, control en 12 meses de seguimiento.

por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en febrero de 2016 para el uso en Colombia en EII, en pacientes adultos con enfermedad activa moderada-severa, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida progresiva o sean intolerantes a los esteroides, inmunomoduladores o anti-TNF  $\alpha$ .

A pesar de no tener suficiente evidencia científica en psoriasis, decidimos utilizarlo en esta paciente ya que había un claro predominio de manifestaciones gastrointestinales, que en este punto podrían llevarla a complicaciones mayores como sangrado severo, anemia, necesidad de transfusión de hemoderivados, megacolon tóxico, perforación e incluso hasta la muerte. Además, ya se había agotado el manejo médico disponible en nuestro medio para su tratamiento. Con esta intervención logramos el control de ambas patologías por la evidencia de cicatrización profunda de la mucosa colónica y control de la psoriasis en el seguimiento a 12 meses (**Figura 3 A y B**). La mejoría notable en las lesiones de piel fue una ganancia clínica adicional que ha impactado de forma muy positiva en la calidad de vida de la paciente. Consideramos que se requieren serie de casos y estudios controlados para evaluar el impacto del medicamento sobre las lesiones de psoriasis. En lo revisado hasta hoy, este es el primer caso publicado de vedolizumab en un paciente colombiano con CU refractaria y psoriasis.

## REFERENCIAS

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extraintestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
2. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-78. doi: 10.1056/NEJMra0804647.
3. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314(5804):1461-3. doi: 10.1126/science.1135245.
4. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, Stuart PE, Esko T, Metspalu A, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2012;90(4):636-47. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.02.020.
5. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):805-21. doi: 10.1067/mjd.2003.540.
6. Cleynen I, Van Moekercke W, Juergens M, Ballet V, Drobne D, Vandecandelaere P, et al. Anti-TNF induced cutaneous lesions in IBD patients: Characterization and search for predisposing factors. *Gut*. 2010;59(suppl 3):A1.
7. Afzali A, Wheat CL, Hu JK, Olerud JE, Lee SD. The association of psoriasiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):480-8. doi: 10.1016/j.crohns.2013.10.013.
8. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1318-27. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04866.x.
9. Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(9):921-7. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03955.x.
10. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(12):1048-55. doi: 10.1016/j.cgh.2010.07.022.
11. Juliao F, Ruiz M, Flórez J, Donado J, Marín J, Arango C, et al. Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín-Colombia. *Rev Col Gastroenterol*. 2010;25(3):240-51.
12. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):46-84. doi: 10.1016/j.rgm.2016.07.003.
13. Marín-Jiménez I, Menchén-Viso L, Gomollón-García F. Diagnóstico diferencial de la enfermedad inflamatoria intestinal. Elsevier; 2012.
14. Nielsen OH, Bjerrum JT, Herfarth H, Rogler G. Recent advances using immunomodulators for inflammatory bowel disease. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(6):575-88. doi: 10.1002/jcph.2.
15. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):754-62. doi: 10.1056/NEJMct1209614.
16. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76. doi: 10.1056/NEJMoa050516.
17. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7. doi: 10.1136/gut.2010.221127.
18. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032.
19. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of cli-

- nical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.041.
20. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876-85. doi: 10.1056/NEJMoa030815.
  21. Garnock-Jones KP. Vedolizumab: a review of its use in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis or Crohn's disease. *BioDrugs*. 2015;29(1):57-67. doi: 10.1007/s40259-014-0113-2.
  22. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-851. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311079.
  23. Hirsch A, Colman RJ, Lang GD, Rubin DT. Successful Treatment of Ulcerative Colitis With Vedolizumab in a Patient With an Infliximab-Associated Psoriasiform Rash. *ACG Case Rep J*. 2015;2(4):236-8. doi: 10.14309/crj.2015.70.

# Enfermedad de Crohn y linfoma primario de intestino delgado: reporte de caso

## A Case Report of Crohn's Disease and Primary Small Bowel Lymphoma

Gabriel Alonso Mosquera-Klinger.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Especialista en medicina interna, gastroenterología y endoscopia digestiva. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

\*Correspondencia: [gami8203@yahoo.com](mailto:gami8203@yahoo.com).

Fecha recibido: 29/01/18  
Fecha aceptado: 30/03/18

### Resumen

Paciente de 57 años, con cuadro clínico de casi 1 año de evolución de dolor abdominal, distensión, en estudios endoscópicos con úlceras en íleon distal de aspecto inflamatorio y estenosis en región ileocecal, con hallazgos patológicos e imagenológicos compatibles con enfermedad de Crohn estenosante de íleon distal y elevación de marcadores de inflamación incluyendo calprotectina fecal (más de 20 veces del valor normal) se dejó en tratamiento médico óptimo incluyendo esteroides, inmunomodulador y terapia biológica con antagonista de factor de necrosis tumoral (anti-TNF), experimentó buena respuesta clínica inicial, pero en el control endoscópico y de imágenes hubo evidencia de lesión de aspecto tumoral en el íleon distal, por lo que se planteó el manejo quirúrgico, con el que se confirmó una lesión neoplásica de origen hematolinfóide (linfoma) en el íleon distal. Se hace reporte de caso y revisión de la literatura.

### Palabras clave

Enfermedad de Crohn, enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, obstrucción intestinal, imagen por resonancia magnética.

### Abstract

This is a case report of Crohn's Disease with a primary small bowel lymphoma and a literature review of the topic. The 57 year-old patient had suffered from abdominal pain and distention for almost one year prior to diagnosis. Endoscopic studies had found inflamed ulcers in the distal ileum stenosis in the ileocecal region. Pathological and imaging findings were compatible with stenosing Crohn's disease of the distal ileum. Inflammation markers including fecal calprotectin (more than 20 times the normal value) were elevated. Optimal medical treatment including steroids, an immunomodulator, and biological therapy with tumor necrosis factor antagonist (AntiTNF) was administered, and patient's initial response was good. Nevertheless, endoscopic and imaging follow-ups found a lesion in the distal ileum that appeared to be a tumor. Surgery found a neoplastic hematolymphoid tumor in the distal ileum.

### Keywords

Crohn's disease, immune-proliferative disease of the small intestine, intestinal obstruction, magnetic resonance imaging.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) está caracterizada por lesiones discontinuas e inflamación transmural, que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal. La loca-

lización más común es la región ileocolónica y el intestino delgado exclusivamente, estas 2 ubicaciones constituyen casi el 70 % de los casos (1, 2). Las formas de presentación clínica en estudios de otras latitudes son inflamatoria (en casi el 80 % de los casos) y luego, en orden de frecuencia,

estenosante y fistulizante (3). En un estudio realizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe se identificó que casi un tercio de los pacientes se presentó con variedad estenosante, dato que puede tener relación con el diagnóstico tardío (4). No hay una única prueba de oro para el diagnóstico de la EC. El diagnóstico se confirma mediante una sumatoria de datos clínicos y hallazgos endoscópicos, imagenológicos e histológicos, y pruebas bioquímicas (5, 6). En el compromiso de íleon distal es fundamental la realización de una ileocolonoscopía, que es superior a otras estrategias (5).

Los pacientes con EC tienen más riesgo de desarrollar neoplasias en el tracto digestivo que la población general, especialmente adenocarcinoma y linfomas en el intestino delgado. El problema radica en que los linfomas primarios en el intestino delgado son difíciles de diagnosticar en el contexto de EC ya que los síntomas suelen ser similares o superpuestos a la actividad inflamatoria.

Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de EC establecido por hallazgos clínicos, imagenológicos, endoscópicos e histológicos, quien desarrolló un linfoma en el íleon distal.

## PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente de 57 años cuya ocupación es la ganadería, previamente sano, refirió que desde noviembre de 2015 inició con dolor en hemiabdomen inferior y en la región lumbar baja; evaluado en atención primaria lo que consideró un dolor lumbar de origen mecánico y se puso tratamiento con meloxicam 15 mg/día durante casi 2 meses. En febrero de 2016 se sintió peor por aparición de distensión y dolor abdominal de tipo cólico en hemiabdomen inferior, por lo cual se le realizaron estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen, en el que se encontró osteocondrosis lumbar T12 y L1, sin otros hallazgos anormales. En la colonoscopia total se describió colon normal, no se describió compromiso de la válvula ileocecal y se encontraron úlceras profundas recubiertas de fibrina en íleon distal (toma de biopsias); en el reporte de biopsias hubo inflamación crónica activa ulcerada, sin granulomas. En los exámenes serológicos resultaron anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) negativos y anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) positivos, sin anemia. Se consideró probable ileítis ulcerada en relación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se recomendó suspender los AINE y se le dio tratamiento con mesalazina oral 3 g/día durante 1 mes. Hubo mejoría de distensión y del dolor abdominal por este período.

3 meses después el paciente refirió reaparición y aumento en intensidad de sus síntomas, asociados con diarreas con pintas de sangre, variable en cantidad, de 2 hasta 5 deposiciones al día. Por esta razón se evaluó por gastroenterología:

en la revisión por sistemas negó pérdida de peso y diaforesis nocturna, no tenía síntomas extradigestivos. Se le dejó un antiparasitario de amplio espectro (ciclo de nitaxozanida) y se repitió la colonoscopia total en 2 meses; además, se le indicaron reactantes de fase aguda y calprotectina fecal. Los resultados de exámenes fueron los siguientes: calprotectina fecal marcadamente elevada: 2100 mg/kg/heces (valor de referencia [VR] hasta 50), hemograma normal, velocidad de sedimentación globular (VSG): 28 y proteína C reactiva (PCR): 1,58 (VR hasta 0,8; elevadas).

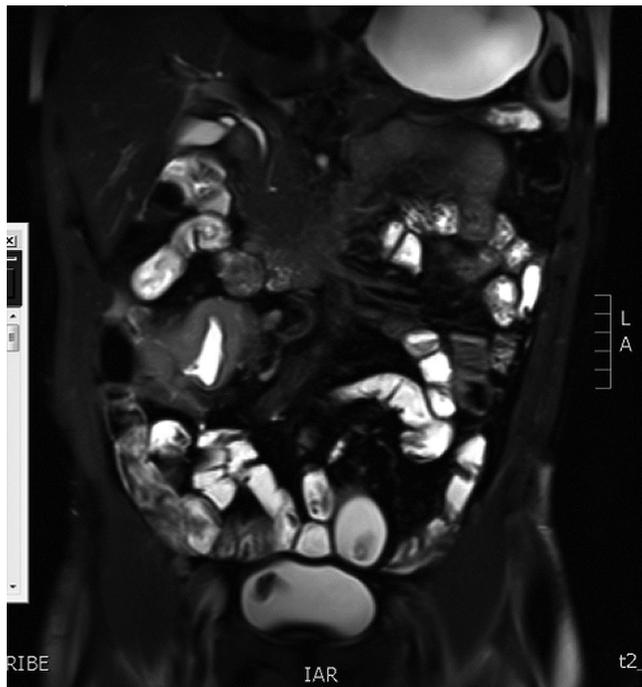
La colonoscopia de control se realizó el 10 de enero 2017 y se encontró úlcera circunferencial en válvula ileocecal con severo edema, eritema, congestión (estenosis inflamatoria severa), con úlceras en el íleon distal; se tomaron múltiples biopsias (**Figura 1**) y se hospitalizó con alta sospecha de EC estenosante. En las biopsias se evidenció mucosa ulcerada constituida por un estroma de tejido fibroconectivo vascularizado con marcados cambios inflamatorios, alteración arquitectural focal caracterizada por aplanamiento de vellosidades y borde en cepillo conservado con esfacelo. Se encontró un denso infiltrado linfoplasmocitario con agregados linfoides, criptas atróficas y pérdida de células caliciformes sin evidencia de parásitos, granulomas, ni cambios displásicos.



**Figura 1.** Severos cambios inflamatorios dados por edema, eritema, úlcera circunferencial en la válvula ileocecal e íleon distal.

Se solicitó enterografía por RMN (entero-RMN) en la que se encontró un marcado engrosamiento concéntrico, asimétrico e irregular de la submucosa de la pared de íleon distal con extensión a la válvula ileocecal. Se estimó el grosor de la pared de 1,4 cm y la extensión longitudinal de 7 cm; también se encontró edema submucoso, restricción de difusión y realce poscontraste uniforme por cambios inflamatorios activos, estriación de grasa mesentérica (signo

del cepillo), pequeñas adenopatías subcentimétricas no necróticas (hallazgos en relación con la actividad de EC, sin fibrosis) (**Figura 2**). Los estudios de tamizaje de infecciones resultaron negativos.



**Figura 2.** Enterorresonancia en la que se evidencia marcado engrosamiento en el íleon distal con áreas ulceradas y hallazgos de actividad de Crohn con compromiso inflamatorio-fibrótico.

Se le dio tratamiento con esteroides sistémicos (hidrocortisona 50 mg cada 6 horas), azatioprina a 2 mg/kg/día, anti-

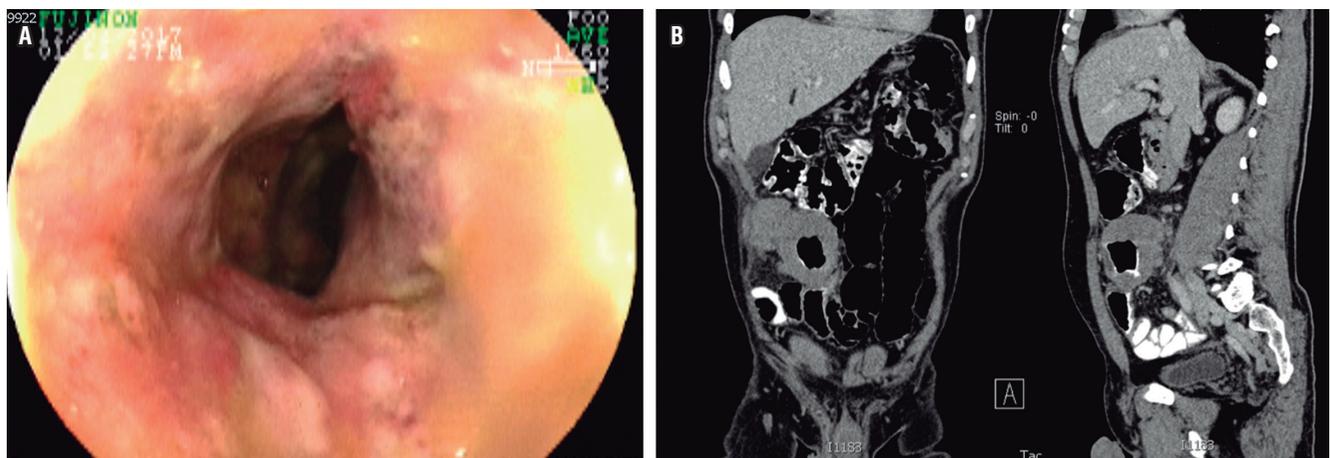
TNF (infiximab) en dosis de 5 mg/kg/dosis (en esquema de inducción: semanas 0, 2 y 6). Hubo muy buena respuesta clínica dada por la mejoría del dolor abdominal, distensión y diarrea. Hubo descenso de reactantes de fase aguda; se le dio egreso y evaluación ambulatoria por gastroenterología.

4 meses después refirió reaparición del dolor abdominal y distensión; en el examen físico se palpó una masa dolorosa a nivel de la fosa ilíaca derecha, por lo cual se repitió una colonoscopia total en la que se encontró mayor engrosamiento en el íleon distal y úlcera circunferencial (**Figura 3 A**), y en la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen contrastado se reportó lesión pseudotumoral en el íleon distal hasta la válvula ileocecal (**Figura 3 B**); se programó para resección en cirugía. Se describió una lesión de aspecto tumoral, por lo que se realizó ilectomía y hemicolectomía derecha resecando casi 40 cm (**Figura 4**), con anastomosis ileotransversa. En patología se encontró neoplasia de estirpe hematolinfoide (linfoma B difuso de células grandes), lesión de 8 cm, compromiso desde mucosa hasta serosa, bordes de resección libres de tumor, sin invasión vascular ni perineural; y ganglios negativos (**Figura 5 A, B y C**).

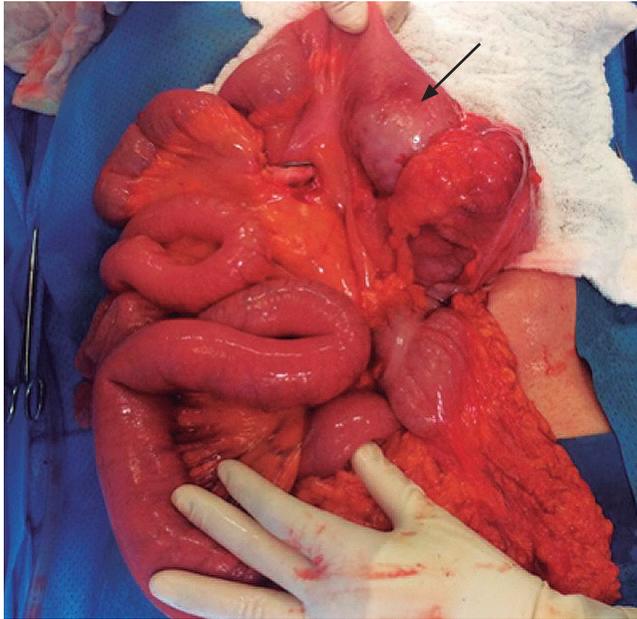
Se evaluó de forma ambulatoria por hematología que le complementó estudios de extensión con TAC de cuello y tórax, en los que se descartó compromiso nodal; además, se realizó aspirado de médula ósea, sin evidencia de compromiso a este nivel.

## DISCUSIÓN

El paciente debutó con síntomas osteomusculares asociados con dolor abdominal y diarrea; con hallazgos seroló-



**Figura 3. A.** Mayor engrosamiento, además de severos cambios inflamatorios con ulceración circunferencial en la válvula ileocecal e íleon distal (4 meses después). **B.** TAC de abdomen contrastado, corte coronal en el que se identifica una lesión de aspecto tumoral en el íleon distal.



**Figura 4.** Foto durante la laparotomía en la que se identifica una lesión de aspecto tumoral. Se realizó ilectomía y hemicolectomía derecha.

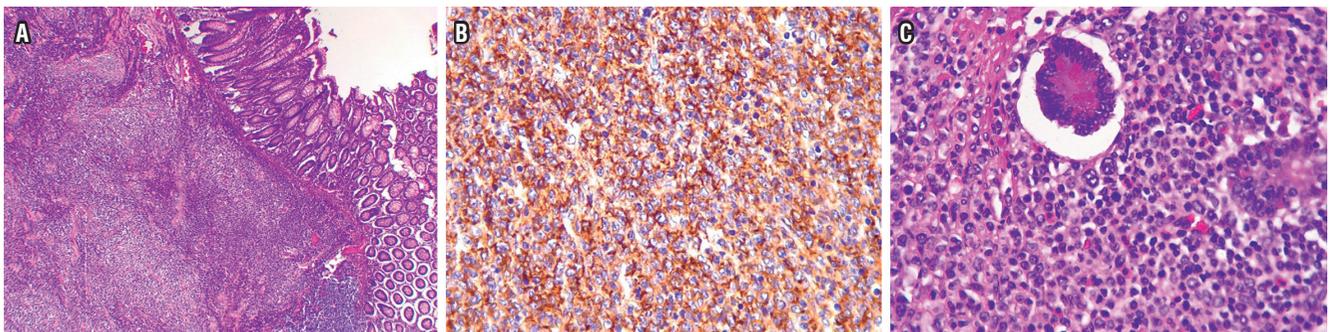
gicos, endoscópicos e histológicos altamente sugestivos de EC con compromiso ileocecal, con un fenotipo estenosante, por lo cual requirió tratamiento con terapia biológica anti-TNF e inmunomodulador (azatioprina). Con el tratamiento hubo una notable mejoría clínica, pero empeoramiento progresivo de los hallazgos endoscópicos y de imágenes. En el seguimiento meses después hubo evidencia de masa palpable en la fosa ilíaca derecha, por lo cual se decidió llevar a resección quirúrgica programada (por vía laparoscópica) y en la pieza quirúrgica se determinó un linfoma primario del intestino delgado.

Las neoplasias del intestino delgado son raras, la incidencia global es generalmente menor de 1/100 000 (7). En Estados Unidos, el cáncer de intestino delgado representa 0,4 % del total de neoplasias y el 0,2 % de muertes por cáncer (7, 8). El linfoma primario de intestino delgado es aún más inusual.

Los pacientes con EC tienen más riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (especialmente adenocarcinomas) (9) y linfomas en el intestino delgado (especialmente linfoma no Hodgkin en íleon terminal) (10, 11), pero también hay datos sobre el aumento de la incidencia del adenocarcinoma de intestino delgado en EC (12, 13). El linfoma primario en el intestino delgado no es fácil de diagnosticar en EC ya que los síntomas pueden ser similares o superpuestos a la actividad inflamatoria. Únicamente la presencia de masa o signos obstructivos orientarían a esta complicación, como en el caso presentado.

Al igual que en la colitis ulcerativa, el riesgo de cáncer en pacientes con EC se correlaciona con la edad (es más frecuente cuando el diagnóstico es en edades tempranas), la duración y extensión de la enfermedad, además de la presencia de lesiones precancerosas (como displasia). En estudios poblacionales de pacientes con EC en el intestino delgado se ha estimado que el riesgo relativo de carcinoma en el intestino delgado aumenta de 10 a 40 veces (13). El riesgo acumulado a los 10 años se estimó en 0,2 % (intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,0-0,8) y en 25 años, 2,2 % (IC 95 %: 0,7-6,4) (14).

El tipo de linfoma más agresivo y al que más se le teme durante el tratamiento con inmunosupresores de pacientes con EII es el linfoma hepatoesplénico de células T (ya que suele ser mortal). Se han reportado menos de 30 casos en todo el mundo (15); la mayoría de estos hombres tenía una mediana entre 12 a 58 años y estaba usando esquemas de tratamiento combinados (anti-TNF e inmunomodulador).



**Figura 5.** A. Foto en 4x. Neoplasia con patrón difuso que invade todo el espesor de la pared, incluida la mucosa, con ulceración focal. B. Inmunohistoquímica CD20, que muestra positividad fuerte y difusa para CD20 en la membrana de los linfocitos tumorales. C. Foto en 40x, mucosa a mayor aumento en la que se aprecian múltiples linfocitos neoplásicos de tamaños grandes y núcleos vesiculosos, los cuales son discohesivos y presentan abundantes figuras mitóticas, sin presencia de lesión linfoepitelial.

res); aunque se han publicado varios casos de jóvenes en monoterapia con azatioprina (15-17).

En este caso presentado el diagnóstico de EC se basó en datos clínicos, exámenes, imágenes y hallazgos endoscópicos e histológicos siguiendo las recomendaciones recientes (5, 6). Por la evolución y los hallazgos endoscópicos (en las 2 primeras colonoscopias no había estenosis, ni masas) se determinó que desarrolló un linfoma en el intestino delgado a partir de la actividad de la EC. Lo llamativo de este caso es la rápida progresión a estenosis y la aparición de masa en tan poco tiempo en este paciente.

En un estudio previo se reportó una duración de EII al diagnóstico de linfoma de 3,1 años en promedio y la media de iniciación del inmunosupresor al diagnóstico de linfoma fue 20 meses (18). En este estudio se hizo seguimiento por 8 años a 782 pacientes con EII (238 de estos tenían inmunosupresión); de estos, se identificaron 4 casos con linfoma no Hodgkin (los 4 tenían inmunosupresores: 2 azatioprina, 1 metotrexato y 1 metotrexato y ciclosporina). El grupo de inmunosupresión tuvo 59 veces más riesgo de linfoma no Hodgkin que la población general (p: 0,0001) (18). Dicho comportamiento clínico denota un comportamiento muy agresivo del linfoma en este caso. Son múltiples las publicaciones que han descrito que no solo la actividad de la enfermedad aumenta el riesgo de linfoma, sino además el uso de inmunomoduladores (15, 19-22).

En este caso propusimos hacer seguimiento clínico y mediante entero-RMN de forma periódica.

La calprotectina es una proteína que se une al calcio y al zinc, presente de forma predominante en el citoplasma de las células que participan en la defensa de los patógenos, como los granulocitos neutrófilos, los monocitos y los macrófagos. La calprotectina muestra propiedades bacteriostáticas y fungistáticas *in vitro*, que subrayan su función en el ataque de patógenos. En los granulocitos neutrófilos, representa hasta el 60 % de la proteína citosólica (23); esta se observa incrementada entre 5 a 40 veces en condiciones infecciosas e inflamatorias. Sus niveles son marcadamente elevados en heces de pacientes con EII (24). Tiene un excelente valor predictivo negativo en pacientes sintomáticos y su valor predictivo positivo es generalmente mejor que otros marcadores de inflamación utilizados, pero la limitación es que también puede elevarse en otras condiciones inflamatorias en el intestino delgado (5), aunque no hay evidencia de que este marcador se eleve de forma significativa en linfoma intestinal.

## CONCLUSIONES

Las neoplasias del intestino delgado son infrecuentes y aún más raro el linfoma intestinal. El linfoma primario del intestino delgado se puede incrementar en el contexto de enfer-

medades inflamatorias que comprometan dicha área; se ha descrito que la EC podría incrementar el riesgo de forma significativa, aún más en el escenario de la EC con fenotipo estenosante que requiera terapias inmunosupresoras para controlar la enfermedad.

## Agradecimientos

Al Dr. Gabriel Varela Aguirre, patólogo-oncólogo del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, por su valiosa colaboración y por las imágenes de la histopatología del caso.

## REFERENCIAS

1. Garrido E, López A. Ileítis terminal: Diagnóstico diferencial. En: Marín-Jiménez I, Menchén-Viso L, Gomollón-García F (editores). Diagnóstico diferencial de la enfermedad inflamatoria intestinal. Elsevier; 2012. p. 23-32.
2. Hani A, Mosquera-Klinger G, Leguizamo AM. Presentación clínica de la enfermedad de Crohn. En: Aponte D, Gil F, Reyes G (editores). Diagnóstico en enfermedad inflamatoria intestinal. 1.ª edición. Bogotá D. C.: Pulso ediciones S.L; 2014. p. 81-90.
3. Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2013;62(7):1072-84. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304353.
4. Juliao F, Ruiz M, Flórez J, Donado J, Marín J, Arango C, et al. Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín-Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2010;25(3):240-51.
5. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
6. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):46-84. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.07.003.
7. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol*. 2009;19(1):58-69. doi: 10.1016/j.annepidem.2008.10.004.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96. doi: 10.3322/CA.2007.0010.
9. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol*. 2009;20(3):574-80. doi: 10.1093/annonc/mdn595.
10. Holubar SD, Dozois EJ, Loftus EV Jr, Teh SH, Benavente LA, Harmsen WS, et al. Primary intestinal lymphoma in

- patients with inflammatory bowel disease: a descriptive series from the prebiologic therapy era. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(7):1557-63. doi: 10.1002/ibd.21516.
11. Dawson MP, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961;49:80-9.
  12. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology.* 2006;130(4):1039-46. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.037.
  13. Friedman S. Cancer in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35(3):621-39. doi: 10.1016/j.gtc.2006.07.008.
  14. Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(12):2724-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00287.x.
  15. Siegel C. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;5(11):784-90.
  16. Mittal S, Milner BJ, Johnston PW, Culligan DJ. A case of hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma with a transient response to fludarabine and alemtuzumab. *Eur J Haematol.* 2006;76(6):531-4. doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00646.x.
  17. Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, Granada I, Juncà J, Batlle M, et al. Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(3):531-3. 10.1080/1042819021000035662.
  18. Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, O'Briain DS, Kelleher D, Keeling PW, et al. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut.* 2000;47(4):514-9.
  19. Hecker R, Sheers R, Thomas D. Hodgkin's disease as a complication of Crohn's disease. *Med J Aust.* 1978;2(13):603.
  20. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1994;343(8908):1249-52.
  21. Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(7):1225-32.
  22. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2005;54(8):1121-5. doi: 10.1136/gut.2004.049460.
  23. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(2):483-95. doi: 10.1016/j.gtc.2012.01.007.
  24. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(6):524-34.

# Trombosis venosa portal posesplenectomía por anemia hemolítica. Reporte de caso y revisión de la literatura

## Case Report of Venous Portal Vein Thrombosis after Splenectomy to Treat Hemolytic Anemia and Review of the Literature

William A. Sarmiento-Burbano,<sup>1</sup> William Otero-Regino,<sup>2\*</sup> Julián Parga Bermúdez.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de medicina interna, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>2</sup> Profesor titular de medicina, coordinador de gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional. Gastroenterólogo, Clínica Fundadores. Bogotá D. C., Colombia.

<sup>3</sup> Internista, *fellow* de gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional. Bogotá D. C., Colombia.

\*Correspondencia: waoteror@gmail.com.

Fecha recibido: 14/02/18

Fecha aceptado: 10/01/19

### Resumen

La trombosis venosa portal secundaria a esplenectomía es una patología frecuente. En pacientes llevados a este procedimiento por anemia hemolítica, varios factores de riesgo locales y sistémicos contribuyen a su presentación. Esta complicación es potencialmente mortal y ha existido gran discusión sobre las intervenciones adecuadas para su prevención y tratamiento. Frecuentemente se desconoce esta alteración. Se presenta un caso y se hace una revisión del tema.

### Palabras clave

Esplenectomía, trombosis venosa portal, anemia hemolítica, várices gástricas.

### Abstract

Portal vein thrombosis is a frequently occurring pathology following splenectomy. Several local and systemic risk factors contribute to its occurrence among patients who undergo this procedure to treat hemolytic anemia. This potentially fatal complication has caused great discussion about appropriate interventions for its prevention and treatment. Frequently this alteration is undetected. We present a case and review the topic.

### Keywords

Splenectomy, portal venous thrombosis, hemolytic anemia, gastric varices.

## INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa portal (TP) secundaria a esplenectomía es una importante patología, frecuentemente olvidada y potencialmente mortal (1). Su incidencia varía del 5 % al 50 % (2). La mortalidad se reduce de 5 % a 0 % si se diagnostica e interviene tempranamente (3, 4). Con frecuencia, clínicos y cirujanos no tienen en cuenta esta potencial complicación, por lo que el paciente no recibe profilaxis y consulta cuando ya tiene instaurada la hipertensión portal con sus complicaciones, y en adelante debe ser controlado permanentemente con hospitalizaciones, transfusiones y demás. Se presenta el caso de una paciente con TP secundaria a esplenectomía.

## CASO CLÍNICO

Mujer colombiana de 37 años de edad, docente de bachillerato, vive en unión libre. A los 12 años se le diagnosticó esferocitosis hereditaria y 6 años después se le hizo esplenectomía. A los 2 años posesplenectomía consultó por hematemesis y melenas. En la endoscopia le encontraron várices esofágicas sangrantes, las cuales se trataron con escleroterapia y se inició tratamiento con propranolol. El eco Doppler portal mostró “trombo hipoecogénico en la porta y su rama derecha con importante circulación colateral e hipertensión portal”. La resonancia magnética (RM) demostró degeneración cavernomatosa de la vena porta. Ha tenido múltiples ingresos por sangrado digestivo

superior secundario a gastropatía por hipertensión portal y ha recibido tratamiento del episodio agudo con soporte hidroelectrolítico, terlipresina y transfusiones de glóbulos rojos; ambulatoriamente, propranolol.

Hace 3 años se le encontraron várices gástricas sin sangrado. En los últimos 2 años se le encontró elevación de aminotransferasas 3 veces por encima del límite superior normal; bilirrubina total: 1,5 mg % y directa: 0,8 mg %; albúmina: 3,4 g %; hipergamaglobulinemia; y tuvo una biopsia hepática sin fibrosis.

En octubre de 2017 tuvo hematemesis; la endoscopia alta mostró várices cardiales y subcardiales, con signos de reciente sangrado, las cuales se ligaron sin complicaciones (**Video 1**). También se encontraron várices gástricas, no sangrantes. No ha vuelto a sangrar, recibe tratamiento con propranolol y es controlada por gastroenterología. Se tiene previsto el tratamiento de las várices gástricas con cianocrilato y lipiodol si llegan a sangrar.



Escanee el código con su *smartphone*

**Video 1.** Ligadura de várices subcardiales por hipertensión portal posesplenectomía.

## METODOLOGÍA

Para la presente revisión se hizo una búsqueda en Medline a través de la interfase Pubmed con los siguientes términos: (“portal vein” [MeSH Terms] OR (“portal” [All Fields] AND “vein” [All Fields]) OR “portal vein” [All Fields]) AND (“thrombosis” [MeSH Terms] OR “thrombosis” [All Fields]) AND (“splenectomy” [MeSH Terms] OR “splenectomy” [All Fields]), con 478 resultados. Los autores seleccionaron 53 artículos. De esos, 42 son de los últimos 10 años y están relacionados con fisiopatología, historia natural, diagnóstico, complicaciones agudas y crónicas, tratamiento de la TP posesplenectomía y tratamiento de várices esofágicas y gástricas. Se identificaron 30 estudios primarios, 6 metaanálisis y revisiones sistemáticas, 15 revisiones narrativas y 2 guías de práctica clínica. Se incluyeron 10 artículos anteriores a la última década por su aporte histórico al entendimiento de esta patología.

## REVISIÓN DEL TEMA

La esplenectomía total es el tratamiento de elección para los pacientes con anemia hemolítica severa secundaria a esferocitosis, la cual disminuye o elimina la anemia (5, 6). Sin embargo, esta cirugía puede producir trombosis de la vena porta (TVP) (5).

## DEFINICIONES

La TVP y el síndrome de Budd-Chiari forman parte de la trombosis venosa esplácnica (6, 7). Por su conformación anatómica, la TVP puede estar en las ramas portales intrahepáticas, la porta extrahepática, la vena mesentérica superior y la vena esplénica (5-7). El síndrome de obstrucción venosa portal de origen extrahepático (OVPEH) involucra estas regiones y, por definición, excluye la TP relacionada con cirrosis y hepatocarcinoma, que tienen fisiopatología y tratamiento (6).

## FISIOPATOLOGÍA

En la actualidad aún se desconocen los mecanismos responsables de la TVP posesplenectomía. Sin embargo, se considera que están relacionados con la tríada clásica de Virchow: estasis venosa, hipercoagulabilidad y lesión endotelial (7). Diversos trabajos han demostrado que la resección del bazo disminuye el flujo sanguíneo portal y produce la turbulencia y estasis en el muñón, los cuales aumentan los diámetros de la porta y de la vena esplénica (7, 8); esta condición predispone a trombosis (8). Cuando el diámetro preoperatorio de la vena esplénica es >8 mm, el riesgo de TP es 2,57 (intervalo de confianza [IC] 95 %: 1,26-5,23) (9) y si el de la vena porta es >13 mm, el riesgo aumenta 5,7 veces (IC 95 %: 2,68-12,09) (8). Asimismo, la esplenomegalia y el peso esplénico >1 kg aumentan el riesgo de TVP 14 veces (10).

También se ha considerado que la cirugía laparoscópica puede asociarse con estasis sanguínea e hipercoagulabilidad de la circulación portal, relacionados con el neumoperitoneo con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y la posición antitrendelenburg (11, 12). La reducción del flujo sanguíneo portal y hepático produce daño en las células del endotelio vascular y promueve la exposición de componentes tisulares capaces de desencadenar coagulación (13, 14). Se ha encontrado que desde el tercer día postoperatorio aumentan las plaquetas y los niveles del inhibidor de plasminógeno tisular tipo 1, activadores del plasminógeno y del tiempo de tromboplastina parcial activada, lo que favorece la TVP (15).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La TVP puede aparecer desde el postoperatorio inmediato hasta varios meses e incluso 3 años después de la cirugía (16). En general, los síntomas son leves e inespecíficos, con dolor abdominal o fiebre, aunque el proceso puede ser asintomático (17). Por lo anterior, el diagnóstico temprano es inusual; es más frecuente que la TVP se diagnostique cuando ya hay complicaciones como sangrado varicoso (17-19). Ocasionalmente, el sangrado puede ocurrir décadas después de la esplenectomía y la TVP (18).

## COMPLICACIONES AGUDAS DE LA TVP

La TVP se puede acompañar de trombosis de la vena mesentérica, con riesgo de infarto intestinal en un tercio de los pacientes, con riesgo de mortalidad en el 20 % (19). Esta complicación asociada se presenta agudamente con dolor abdominal y ocasionalmente con diarrea, náuseas, vómito y sangrado digestivo bajo (19).

## DIAGNÓSTICO

El método clásicamente utilizado para el diagnóstico de TVP es el Doppler portal, cuya sensibilidad es de 60 % al 100 % dependiendo del operador (20). La tomografía axial computarizada (TAC) y la RM pueden ayudar a determinar la extensión de la trombosis (21, 22). Estas 2 últimas son útiles cuando el ultrasonido es difícil por la interposición de gas que impide identificar la trombosis mesentérica (21). El hemograma puede mostrar leucocitosis y trombocitosis (22). Con frecuencia hay elevación de la proteína C reactiva (PCR) en los primeros 7 días después de la cirugía, independientemente de los síntomas (18). El perfil hepático puede mostrar colestasis y elevación de amilasa 1,5 veces por encima del límite normal, aunque generalmente los laboratorios pueden ser normales (3).

## PROFILAXIS

Por la relativa alta frecuencia, se ha recomendado profilaxis con heparina de bajo peso molecular desde las primeras 12 a 24 horas después del procedimiento y continuarla por lo menos durante 4 semanas (23-25), y más aún cuando están presentes los factores de riesgo preoperatorios mencionados (26).

## TRATAMIENTO DE LA TP ESTABLECIDA

La piedra angular del tratamiento es la anticoagulación (27, 28). Se utiliza heparina de bajo peso molecular y simultáneamente warfarina hasta obtener un índice internacional

normalizado (INR) entre 2-3, y después de lograr esta meta del INR, se debe continuar con warfarina durante 3 a 6 meses (27). Hasta el momento, no hay estudios sobre el uso de inhibidores directos de la trombina, como el dabigatán o del factor Xa, como el rivaroxabán y apixabán (28).

La trombólisis se recomienda para tratar la TVP aguda, especialmente cuando la trombosis es extensa y hay también compromiso de la vena mesentérica superior (28, 29). Esta puede administrarse localmente o sistémica con tasas de éxito variables (29). La administración local puede producir sangrado mayor hasta en el 50 % de los pacientes (29). No obstante, la infusión transcáteter de urocinasa en la arteria mesentérica superior parece ser más segura (30). La trombólisis dirigida por catéter vía transyugular intrahepática es otra opción de tratamiento, aunque se requiere experiencia con este procedimiento (31). La administración sistémica de trombolíticos tiene menos riesgo de sangrado siguiendo estrictamente los criterios de exclusión (32).

## ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO DE LA TVP

El *shunt* o derivación portosistémica vía transyugular intrahepática (TIPS) permite la recanalización directa con catéter o balón y la administración de trombolíticos (32). Este procedimiento se debe hacer en centros con alta experiencia para disminuir la disfunción de la derivación y retrombosis (33). La angioplastia percutánea con balón o colocación de *stent* vía transhepática o esplénica es otro procedimiento útil, aunque sus tasas de retrombosis son de 9 %-40 % (34).

## COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA TP

En la TVP crónica puede producirse OVPEH, en la que la vena porta se reemplaza por tejido fibroso y se desarrollan colaterales periportales formando un cavernoma (35). Este síndrome en algunos casos puede asociarse con hipertensión portal, gastropatía portal, várices gástricas, colangiopatía portal y encefalopatía hepática (36). Cuando existe transformación cavernomatosa de la porta, la anticoagulación no está indicada (35, 36). En todos los casos se deben tratar todas las complicaciones derivadas de la PVP (36).

## VÁRICES GÁSTRICAS

Pueden ser esofagogástricas o gástricas aisladas, estas últimas son las más frecuentes (37). En las gástricas, las cardíofúndicas explican la mayoría de los casos (37, 38). Estas várices están asociadas en un 65 %-85 % con derivaciones gastrorenales y son responsables del 5 %-10 % del sangrado digestivo alto en esos pacientes (39).

## Tratamiento de las várices gástricas

Durante los episodios de sangrado, la primera opción de tratamiento es la obliteración con cianoacrilato y la segunda es la ligadura con bandas (40). El tratamiento con inyección de cianoacrilato controla el sangrado en el 89 %-94 %, con resangrado del 26 %-31 % (41). Con la ligadura, el éxito para controlar el sangrado de várices gástricas pequeñas es de 80 %, con resangrado del 48 %-89 % principalmente en várices gástricas IGV 1 de la clasificación de Sarin (42). Aunque ambos métodos pueden lograr el control del sangrado agudo, la tasa de resangrado es menor con cianoacrilato; y cuando las várices no son pequeñas, el tratamiento de elección es la escleroterapia con ese medicamento (43).

El ultrasonido endoscópico (USE) permite verificar la administración intraluminal de cianoacrilato, con riesgo de resangrado del 19 %, ofreciendo la posibilidad de detectar várices residuales (44). La ligadura aislada no es recomendable, aunque se puede complementar con inyección de cianoacrilato (45). No existen trabajos de tratamiento endoscópico profiláctico de las várices gástricas en pacientes con TVP. En pacientes con cirrosis y várices gástricas se encontró solo un estudio aleatorizado (46). En ese trabajo se menciona que los pacientes en el grupo de cianoacrilato tuvieron menos sangrado (15 %) que aquellos con bloqueantes  $\beta$  no selectivos (38 %) o sin intervención (53 %). Al igual que en los pacientes con sangrado agudo por várices esofágicas, el tratamiento inicial incluyó resucitación con líquidos parenterales, medicamentos vasoactivos y antibióticos antes del tratamiento endoscópico (37).

Otra terapia emergente es la inyección de trombina, la cual es exitosa en 70 %-100 %, con una tasa de resangrado del 0 %-27 % (47). Cuando hay compromiso hemodinámico severo, la terapia puente de taponamiento con balón durante 24-48 horas es una importante alternativa, con la cual se logra detener el sangrado en el 80 % de los casos. La obliteración transvenosa retrógrada con balón de oclusión (BRTO) es una intervención que aprovecha la derivación gastrorenal para obliterar de forma retrógrada las várices gástricas (48). En casos refractarios se puede recurrir a los TIPS (49). La utilización de vasoactivos se basa en la eficacia para controlar el sangrado de las várices esofágicas; por ende, se necesitan estudios epidemiológicos en pacientes con sangrado por várices gástricas (49).

## CIRROSIS POR TP

En algunos casos, la TVP puede producir cirrosis (50). Los mecanismos involucrados pueden incluir isquemia, la cual induciría apoptosis, atrofia y regeneración nodular, con eventual fibrosis y distorsión histológica que, dependiendo

de su magnitud, finalmente pueden llevar a cirrosis en un hígado previamente sano (51).

## CONCLUSIONES

Los pacientes esplenectomizados por anemia hemolítica tienen un alto riesgo de TP y, por tanto, está indicada la profilaxis durante 1 mes después del procedimiento. El tratamiento de esta entidad requiere anticoagulación mínimo por 6 meses. La trombosis mesentérica e infarto intestinal o la hipertensión portal con sangrado por várices esofago-gástricas son complicaciones relacionadas con alta mortalidad. El sangrado agudo por várices esofágicas o gástricas se hace similar a los pacientes con cirrosis e hipertensión portal (52).

## Conflictos de interés

Ninguno.

## REFERENCIAS

1. Targarona EM. Portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy: the size of the risk. *Surg Innov*. 2008;15(4):266-70. doi: 10.1177/1553350608324931.
2. Gelas T, Scalabre A, Hameury F, Dubois R, Grosos C, Mouriquand PD, et al. Portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy during childhood. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(2):218-22. doi: 10.1007/s11239-013-1037-2.
3. Vecchio R, Cacciola E, Cacciola RR, Marchese S, Intagliata E. Portal vein thrombosis after laparoscopic and open splenectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011;21(1):71-5. doi: 10.1089/lap.2010.0325.
4. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, Nakos S, Gafou A, Manouras A, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg*. 2006;141(7):663-9. doi: 10.1001/archsurg.141.7.663.
5. Rice HE, Englum BR, Rothman J, Leonard S, Reiter A, Thornburg C, et al. Clinical outcomes of splenectomy in children: report of the splenectomy in congenital hemolytic anemia registry. *Am J Hematol*. 2015;90(3):187-92. doi: 10.1002/ajh.23888.
6. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg*. 2008;95(10):1245-51. doi: 10.1002/bjs.6319.
7. Ponziani FR, Zocco MA, Garcovich M, D'Aversa F, Roccarina D, Gasbarrini A. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a changing perspective. *World J Gastroenterol*. 2012;18(36):5014-20. doi: 10.3748/wjg.v18.i36.5014.
8. Li MX, Zhang XF, Liu ZW, Lv Y. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy

- in patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(5):512-9.
9. de'Angelis N, Abdalla S, Lizzi V, Esposito F, Genova P, Roy L, et al. Incidence and predictors of portal and splenic vein thrombosis after pure laparoscopic splenectomy. *Surgery.* 2017;162(6):1219-1230. doi: 10.1016/j.surg.2017.07.016.
  10. Ushitora Y, Tashiro H, Takahashi S, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, et al. Splenectomy in chronic hepatic disorders: portal vein thrombosis and improvement of liver function. *Dig Surg.* 2011;28(1):9-14. doi: 10.1159/000321886.
  11. Wang M, Zhang M, Li J, Zhou J, Wu Z, Peng B. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with beta thalassemia major after splenectomy: laparoscopic versus open procedure. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(129):48-54.
  12. Cheng J, Tao K, Yu P. Laparoscopic splenectomy is a better surgical approach for spleen-relevant disorders: a comprehensive meta-analysis based on 15-year literatures. *Surg Endosc.* 2016;30(10):4575-88. doi: 10.1007/s00464-016-4795-z.
  13. Rottenstreich A, Kleinstern G, Spectre G, Da'as N, Ziv E, Kalish Y. Thromboembolic Events Following Splenectomy: Risk Factors, Prevention, Management and Outcomes. *World J Surg.* 2018;42(3):675-681. doi: 10.1007/s00268-017-4185-2.
  14. Lee DH, Barmparas G, Fierro N, Sun BJ, Ashrafiyan S, Li T, et al. Splenectomy is associated with a higher risk for venous thromboembolism: A prospective cohort study. *Int J Surg.* 2015;24(Pt A):27-32. doi: 10.1016/j.ijisu.2015.10.011.
  15. Pommerening MJ, Rahbar E, Minei K, Holcomb JB, Wade CE, Schreiber MA, et al. Splenectomy is associated with hypercoagulable thrombelastography values and increased risk of thromboembolism. *Surgery.* 2015;158(3):618-26. doi: 10.1016/j.surg.2015.06.014.
  16. Pietrabissa A, Moretto C, Antonelli G, Morelli L, Marciano E, Mosca F. Thrombosis in the portal venous system after elective laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc.* 2004;18(7):1140-3. doi: 10.1007/s00464-003-9284-5.
  17. Borrazzo EC, Daly JM, Morrissey KP, Fischer E, Belmont M, Hogle NJ, et al. Hand-assisted laparoscopic splenectomy for giant spleens. *Surg Endosc.* 2003;17(6):918-20. doi: 10.1007/s00464-002-8946-z.
  18. Ruiz-Tovar J, Priego P. Portal Vein Thrombosis After Splenic and Pancreatic Surgery. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:241-251. doi: 10.1007/5584\_2016\_119.
  19. Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(9):505-15. doi: 10.1038/ncpgasthep0577.
  20. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di Maurizio L, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16(2):143-55. doi: 10.3748/wjg.v16.i2.143.
  21. Lee HK, Park SJ, Yi BH, Yeon EK, Kim JH, Hong HS. Portal vein thrombosis: CT features. *Abdom Imaging.* 2008;33(1):72-9. doi: 10.1007/s00261-007-9200-x.
  22. De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med.* 2010;5(6):487-94. doi: 10.1007/s11739-010-0413-6.
  23. Zhang N, Yao Y, Xue W, Wu S. Early prophylactic anticoagulation for portal vein system thrombosis after splenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2016;5(4):483-490. doi: 10.3892/br.2016.755.
  24. Wang H, Kopac D, Brisebois R, Sample C, Shapiro AM. Randomized controlled trial to investigate the impact of anticoagulation on the incidence of splenic or portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy. *Can J Surg.* 2011;54(4):227-31. doi: 10.1503/cjs.049909.
  25. Qi X, Bai M, Guo X, Fan D. Pharmacologic prophylaxis of portal venous system thrombosis after splenectomy: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:292689. doi: 10.1155/2014/292689.
  26. Qi X. Portal Vein Thrombosis: Recent Advance. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:229-39. doi: 10.1007/5584\_2016\_118.
  27. Congly SE, Lee SS. Portal vein thrombosis: should anticoagulation be used? *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(2):306. doi: 10.1007/s11894-012-0306-0.
  28. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(6):448-51. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181b3ab44.
  29. Smalberg JH, Spaander MV, Jie KS, Pattynama PM, van Buuren HR, van den Berg B, et al. Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2008;100(6):1084-8.
  30. Wang MQ, Guo LP, Lin HY, Liu FY, Duan F, Wang ZJ. Transradial approach for transcatheter selective superior mesenteric artery urokinase infusion therapy in patients with acute extensive portal and superior mesenteric vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(1):80-9. doi: 10.1007/s00270-009-9777-2.
  31. Wang MQ, Liu FY, Duan F, Wang ZJ, Song P, Fan QS. Acute symptomatic mesenteric venous thrombosis: treatment by catheter-directed thrombolysis with transjugular intrahepatic route. *Abdom Imaging.* 2011;36(4):390-8. doi: 10.1007/s00261-010-9637-1.
  32. De Santis A, Moscatelli R, Catalano C, Iannetti A, Gigliotti F, Cristofari F, et al. Systemic thrombolysis of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a pilot study. *Dig Liver Dis.* 2010;42(6):451-5. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.009.
  33. Qi X, Han G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal vein thrombosis: a critical review of literature. *Hepatol Int.* 2012;6(3):576-90. doi: 10.1007/s12072-011-9324-5.
  34. Cao G, Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Gwon DI, Kim JH. Treatment of postoperative main portal vein and superior mesenteric vein thrombosis with balloon angioplasty and/or stent placement. *Acta Radiol.* 2013;54(5):526-32. doi: 10.1177/0284185113475917.

35. Crawford JM. Vascular disorders of the liver. *Clin Liver Dis*. 2010;14(4):635-50. doi: 10.1016/j.cld.2010.08.002.
36. Silva-Junior G, Turon F, Hernandez-Gea V, Darnell A, García-Criado Á, García-Pagán JC. Unexpected disappearance of portal cavernoma on long-term anticoagulation. *J Hepatol*. 2014;61(2):446-8. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.002.
37. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-335. doi: 10.1002/hep.28906.
38. Abby Philips C, Sahney A. Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016;4(3):186-95. doi: 10.1093/gastro/gow018.
39. Sarin SK, Kumar A. Endoscopic treatment of gastric varices. *Clin Liver Dis*. 2014;18(4):809-27. doi: 10.1016/j.cld.2014.07.004.
40. Lo GH. Endoscopic treatments for portal hypertension. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl 1):91-101. doi: 10.1007/s12072-017-9828-8.
41. Sharma BC, Banka AK, Rawat A, Srivastava S. Gastric Varices in Cirrhosis versus Extrahepatic Portal Venous Obstruction and Response to Endoscopic N-Butyl-2-cyanoacrylate Injection. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):19-23. doi: 10.1016/j.jceh.2013.01.002.
42. Qiao W, Ren Y, Bai Y, Liu S, Zhang Q, Zhi F. Cyanoacrylate Injection Versus Band Ligation in the Endoscopic Management of Acute Gastric Variceal Bleeding: Meta-Analysis of Randomized, Controlled Studies Based on the PRISMA Statement. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(41):e1725. doi: 10.1097/MD.0000000000001725.
43. Ríos Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD010180. doi: 10.1002/14651858.CD010180.pub2.
44. Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, Kim J. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2011;74(5):1019-25. doi: 10.1016/j.gie.2011.06.030.
45. Sugimoto N, Watanabe K, Watanabe K, Ogata S, Shimoda R, Sakata H, et al. Endoscopic hemostasis for bleeding gastric varices treated by combination of variceal ligation and sclerotherapy with N-butyl-2-cyanoacrylate. *J Gastroenterol*. 2007;42(7):528-32. doi: 10.1007/s00535-007-2041-0.
46. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2011;54(6):1161-7. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.031.
47. McAvoy NC, Plevris JN, Hayes PC. Human thrombin for the treatment of gastric and ectopic varices. *World J Gastroenterol*. 2012;18(41):5912-7. doi: 10.3748/wjg.v18.i41.5912.
48. Min SK, Kim SG, Kim YS, Bae JY, Lee JC, Lee SH, et al. Comparison among endoscopic variceal obliteration, endoscopic band ligation, and balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for treatment of gastric variceal bleeding. *Korean J Gastroenterol*. 2011 25;57(5):302-8.
49. Bai M, Qi XS, Yang ZP, Wu KC, Fan DM, Han GH. EVS vs TIPS shunt for gastric variceal bleeding in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5(2):97-104. doi: 10.4292/wjgpt.v5.i2.97.
50. Shimamatsu K, Wanless IR. Role of ischemia in causing apoptosis, atrophy, and nodular hyperplasia in human liver. *Hepatology*. 1997;26(2):343-50. doi: 10.1002/hep.510260214.
51. Marin D, Galluzzo A, Plessier A, Brancatelli G, Valla D, Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia-like lesions in patients with cavernous transformation of the portal vein: prevalence, MR findings and natural history. *Eur Radiol*. 2011;21(10):2074-82. doi: 10.1007/s00330-011-2161-z.
52. Ibrahim M, Mostafa I, Devière J. New Developments in Managing Variceal Bleeding. *Gastroenterology*. 2018;154(7):1964-1969. doi: 10.1053/j.gastro.2018.02.023.

# Dermatomiositis y colitis ulcerosa: presentación de un caso

## A Case of Dermatomyositis and Ulcerative Colitis

Pedro Rosales Torres,<sup>1\*</sup> Rafael Pila Pérez,<sup>1</sup> Rafael Pila Peláez,<sup>1</sup> Javier Artola González.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, Cuba.

\*Correspondencia: [rtpedro.cmw@infomed.sld.cu](mailto:rtpedro.cmw@infomed.sld.cu).

Fecha recibido: 22/02/18  
Fecha aceptado: 30/04/18

### Resumen

**Introducción:** la incidencia de la miopatía inflamatoria idiopática es de 4 a 15 casos por millón de habitantes y su prevalencia es de 60 casos por cada millón de habitantes. Dada la identificación de formas clínicas es posible que estas cifras de incidencia y prevalencia aumenten en los próximos años. La colitis ulcerosa ha ido en aumento afectando al 2 % de la población mundial. Los síntomas están determinados por la extensión y gravedad de las lesiones, teniendo un curso crónico que puede evolucionar por brotes y no existe tratamiento médico curativo. La asociación de la dermatomiositis y la colitis ulcerativa es extremadamente infrecuente. **Objetivo:** Presentar un caso diagnosticado con la asociación de dermatomiositis y colitis ulcerosa. **Caso clínico:** Paciente de 70 años, femenina, blanca, ama de casa, sin antecedentes familiares de interés ni epidemiológicos. Refiere que a los 50 años presentó cuadros diarreicos acompañados de dolor abdominal, moco y pus. Desde hace 1 año aproximadamente ha estado presentando debilidad muscular a nivel de los hombros, lo que le dificultaba levantar los brazos. Se realizaron exámenes de laboratorio, imagenológicos e histopatológicos que mostraron la presencia de una dermatomiositis asociada con colitis ulcerativa. Se señalan las características clínicas, medios diagnósticos y la terapia empleada en nuestra paciente. **Conclusiones:** se presentó el caso de una paciente con manifestaciones clínicas de dermatomiositis y colitis ulcerativa. Esta asociación es muy infrecuente y debe ser tenida en cuenta por los médicos que reciben consultas de estos pacientes, debido a que ambas entidades tienen una base inmunológica y pueden expresarse de variadas formas.

### Palabras clave

Dermatomiositis, colitis ulcerosa.

### Abstract

**Introduction:** The incidence of idiopathic inflammatory myopathy ranges from 4 to 15 cases per million inhabitants while its prevalence is 60 cases per million inhabitants. Given the identification of clinical forms, it is possible that these figures will increase in the coming years. Incidence and prevalence of ulcerative colitis have been increasing, and it now affects 2% of the world population. Symptoms are determined by the extent and severity of lesions. It is chronic with recurring outbreaks, and there is no medical cure. Dermatomyositis in association with ulcerative colitis occurs extremely infrequently. **Objective:** This study presents the case of a patient diagnosed with dermatomyositis associated with ulcerative colitis. **Clinical Case:** The patient was a 70 years white woman, a housewife with no family or epidemiological history of interest. She reported that she had had diarrhea accompanied by abdominal pain, mucus and pus when she was fifty years old. About one year prior to diagnosis, she developed muscle weakness in her shoulders that made it difficult for her to lift her arms. Laboratory, imaging and histopathological tests showed dermatomyositis associated with ulcerative colitis. We point out clinical characteristics, diagnostic means and the therapy used to treat our patient. **Conclusions:** This case of a patient with clinical manifestations of the very infrequent combination of dermatomyositis and ulcerative colitis should be taken into account by doctors who care for these patients because both conditions have immunological bases and can be expressed in various ways.

### Keywords

Dermatomyositis, ulcerative colitis.

## INTRODUCCIÓN

La polimiositis fue descrita por Wagner en 1882 y en 1887 Ulverricht denominó *dermatomiositis* (DM) a la asociación de dolor y debilidad muscular con lesiones cutáneas inflamatorias. Hachulla (1) señaló que los criterios de Bohan y Peter (2) son útiles para diferenciar la patogenia de estas miopatías: pérdida simétrica y progresiva de la fuerza muscular proximal de las cinturas con o sin disfagia, o afectación de los músculos respiratorios; elevación de las enzimas musculoesqueléticas; biopsia muscular; alteraciones electromiográficas y exantema cutáneo.

La DM se presenta de forma secundaria a neoplasias localizadas en el pulmón y tubo digestivo fundamentalmente. Sin embargo, su asociación con la colitis ulcerativa (CU) es muy infrecuente y constituye el primer caso reportado en nuestro hospital en 55 años.

## CASO CLÍNICO

Una paciente de 70 años, femenina, blanca, ama de casa, sin antecedentes familiares de interés ni epidemiológicos refirió que a los 50 años presentó cuadros diarreicos acompañados de dolor abdominal, moco y pus; con una frecuencia diaria entre 6 y 8 deposiciones y una duración entre 5 a 7 días, que mejoraba con dieta. Acudió a consulta en varias ocasiones, sin realizarse el diagnóstico. Todo este cuadro duró aproximadamente 5 años alternando períodos de mejoría clínica con la sintomatología descrita. Desde hace 1 año aproximadamente ha estado presentando debilidad muscular al nivel de los hombros, lo que le dificultaba levantar los brazos, peinarse y realizar labores caseras cotidianas. Además, ha notado dificultad para levantarse de la posición de *sentada* y no puede subir *escalones* ni deglutir alimentos sólidos. Todo este cuadro se presentó asociado con lesiones de la piel alrededor de los ojos, tórax y ambas manos.

## EXPLORACIÓN CLÍNICA

Se hallaron mucosas húmedas y coloreadas, y lesiones con aspecto de *heliotropo* en ambas zonas periorbitarias (**Figura 1**).

Lesiones eritematosas en diferentes zonas del cuerpo, más acentuadas en la parte anterosuperior del tórax, brazos y muslos (**Figura 2**).

En el examen físico, la paciente presentó las características descritas a continuación:

- Sistema cardiorrespiratorio: murmullo vesicular normal, tonos cardíacos rítmicos, tensión arterial: 120/80 mm Hg, frecuencia cardíaca central: 80 latidos por minuto (lpm).

- Abdomen: sin visceromegalia, dolor a la palpación profunda en hemiabdomen izquierdo.
- Sistema nervioso: orientada en tiempo, espacio y persona. Sin signos focales.
- Sistema osteomioarticular: dolores articulares generalizados fundamentalmente en ambas manos; donde se aprecian lesiones papuloeritematosas descamativas situadas en el dorso de las manos y zonas metacarpo-falángicas e interfalángicas (signo de Gottron) (**Figura 3**); acompañadas de mialgias progresivas, pero más severas en la región proximal de ambos brazos; llama la atención la hipotrofia muscular de varios músculos. Los reflejos osteotendinosos estaban disminuidos y la fuerza muscular disminuida en las 4 extremidades.
- Tacto rectal: heces mucosas teñidas de sangre con dolor a la realización del mismo.
- Tacto vaginal, mamas y fondo de ojo sin alteraciones.



**Figura 1.** Eritema en heliotropo. Obsérvese la tonalidad violácea de las lesiones y su distribución alrededor de los ojos y los párpados de forma bilateral y simétrica acompañadas de un cierto grado de edema.

## ESTUDIO ANALÍTICO

En el estudio analítico la paciente presentó las características descritas a continuación:

- Hemoglobina: 11 g/L, leucocitos:  $10,3 \times 10^9/L$  con diferencial normal, velocidad de sedimentación globular (VSG): 70 mm/primer hora. Glucemia, creatinina, lipidograma, ácido úrico, conteo de Addis y *venereal disease research laboratory* (VDRL) normales. Proteínas totales: albúmina: 64,5%;  $\alpha_1$ : 1,3%;  $\alpha_2$ : 2,5%;  $\beta$ : 4,4%;  $\gamma$ : 12,6%. Células LE, factor reumatoideo, anticuerpos antinuclea-



**Figura 2.** Eritema en la cara anterior del cuello y la «V» del escote.



**Figura 3.** Signo de Gottron.

res, crioglobulinas, complemento y anticuerpo antifosfolípidos negativos.

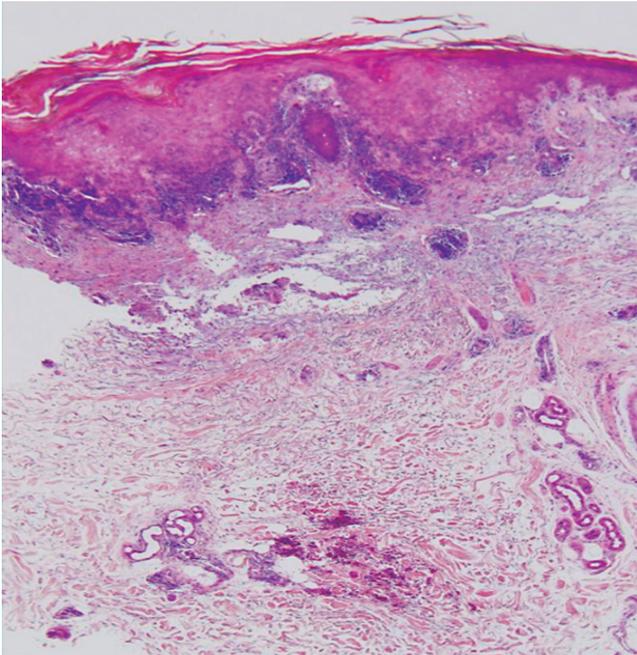
- Enzimas: creatina-fosfoquinasa (CPK): 1250 UI, el isoenzimo señaló elevación de la MM. Transaminasa glutámica oxalacética (TGO): 70 UI, y transaminasa pirúvica (TGP): 63 UI. Deshidrogenasa láctica (LDH): 580 UI a expensas de las fracciones II y III. Perfil de tiroides normal. Coprocultivo y heces fecales: negativos de bacterias y parásitos. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), antígenos para hepatitis B, anticuerpos contra hepatitis C, serología lenta en busca de brucela y hemocultivos negativos.
- Radiografía de tórax: normal. Radiografía de ambas manos y ambas articulaciones: disminución de los espacios articulares metacarpofalángicos e interfalángicos con cambios degenerativos generalizados. Ultrasonido abdominal y ginecológico: se aprecia engrosamiento de la capa mucosa del colon izquierdo, atrofia de genitales internos. Electrocardiograma (ECG) normal. Endoscopia del tracto digestivo superior: esófago, estómago y duodeno sin alteraciones. Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen, retroperitoneo y mediastino: acentuados cambios degenerativos de la columna dorsal y lumbar. Sin alteraciones mediastinales, retroperitoneales y abdominales. Espirometría normal.

Electroneurofisiología (ENF) del cubital, mediano y tibial posterior normales. Electromiografía del tibial anterior e interóseos izquierdos presentan fibrilación espontánea que aparece en el reposo. Potencial de unidad motora (PUM) mostró pequeña amplitud y corta duración.

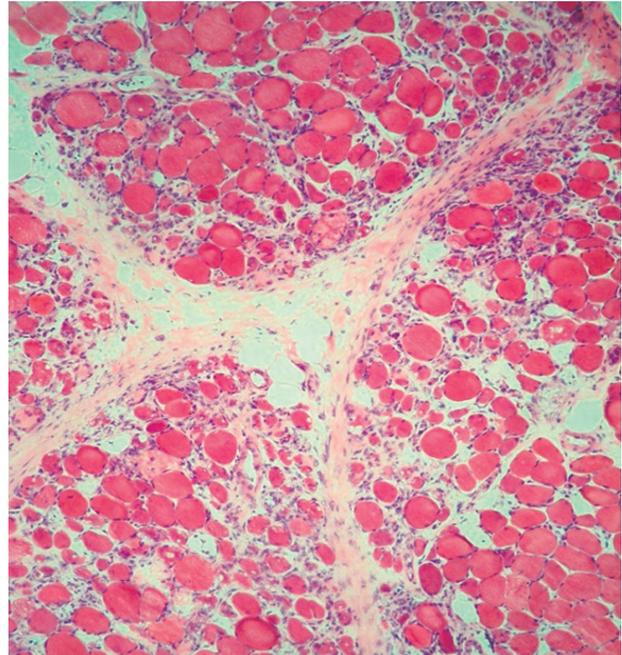
- Biopsia de piel y músculo (**Figuras 4 y 5**): infiltrado perivascular de linfocitos en el plexo profundo, inflamación a predominio linfocítico de vasos del perimisio y atrofia perifascicular.

Por la posibilidad de tratarse de un cáncer de colon y ser la causa de la DM se realizó una colonoscopia que mostró mucosa eritematosa, friable en una superficie granular con patrón vascular normal. Se tomó una muestra para el estudio histopatológico en el que se encontró linfocitos intraepiteliales difusos dispersos, cuerpos apoptóticos en células epiteliales superficiales, metaplasia de células de Paneth, incremento celular mononuclear en la lámina propia y en el estudio inmunohistoquímico: CD<sub>8</sub>+ >25 % de las células. Todos estos hallazgos son compatibles con una CU (**Figura 6 A y B**).

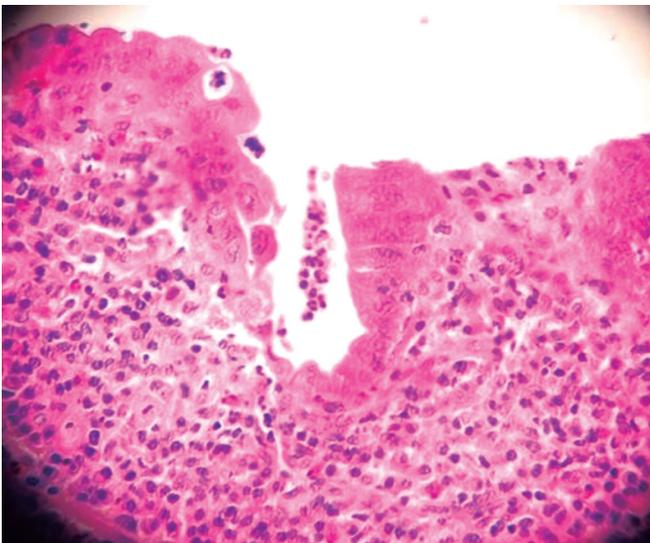
Como se pudo llegar con mucha dificultad al colon izquierdo y tomar la biopsia, se practicó un enema opaco (**Figura 7**) y los hallazgos coincidieron con los reportados por la colonoscopia, negando la posibilidad de una neoplasia.



**Figura 4.** Corte histológico panorámico de piel. Obsérvese el infiltrado inflamatorio perivascular de la dermis papilar y de la dermis profunda (H/E 20x).



**Figura 5.** Campo histológico del músculo deltoidees que muestra inflamación perimicial y endomicial de predominio linfocítico con necrosis y atrofia de fibras (H/E 40x).

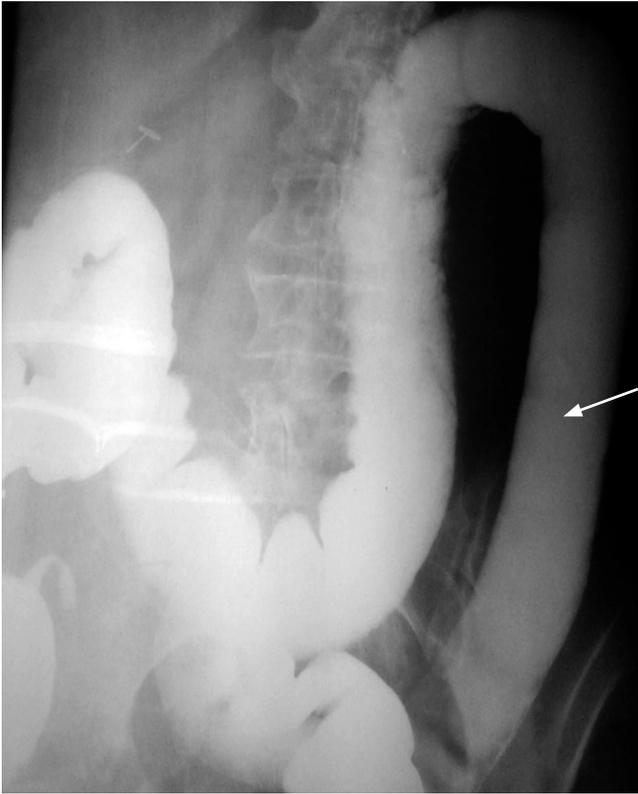


**Figura 6. A y B.** Microfotografía histológica de la biopsia del colon con presencia de inflamación crónica severa de toda la mucosa y en la que se aprecia criptitis típica de la enfermedad (H/ E 40x).

La paciente recibió tratamiento con prednisona a razón de 1 mg/kg/día, junto con azulfidina 500 mg cada 6 horas las primeras semanas y después 2 tabletas cada 12 horas al egreso. Este tratamiento fue eficaz ya que la paciente ha presentado una importante mejoría clínica.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de una miopatía inflamatoria debe considerarse cuando los pacientes presentan debilidad de las extremidades superiores e inferiores sin síntomas sensoriales;



**Figura 7.** Colon por enema. Obsérvese la pérdida de las haustras con rigidez de la pared del colon descendente y sigmoide.

o con las lesiones típicas características de la DM (1-4). Las lesiones patognomónicas en la piel son el exantema en *heliotropo*, que es violáceo periorbitario con edema macular. En otras ocasiones se presenta el signo de Gottron, que son pápulas violáceas que aparecen en el dorso de las articulaciones de ambas manos, como se observaron en esta paciente. Igualmente, pueden ocurrir telangiectasias periungueales, trombosis de capilares, poiquilodermia y áreas de fotosensibilidad en zonas de exposición conocidas como el *signo del mantón*.

Existen otros síntomas y signos que pueden presentarse, como neumonitis intersticial, afectación cardíaca y disfagia, como se observó en esta paciente. Las alteraciones enzimáticas propias de la DM plantean diagnósticos diferenciales como enfermedades malignas, hepatopatías e infarto del miocardio. La DM en asociación con procesos malignos constituye un síndrome paraneoplásico. Algunos autores (5) señalan la incidencia entre un 13 %-15 % y otros (6) entre el 20 %-30 %. Los datos ofrecidos por la biopsia de piel y músculo muestran una inflamación perimisial y perivascular, y puede ocurrir atrofia perifascicular, lo que ofrece el diagnóstico.

La CU ocurre en la mayoría de los casos entre la tercera y séptima década de la vida (7), esta paciente tenía 70 años. Cabe recordar que aún no se conoce su causa y el mecanismo por el cual se produce el daño hístico (8). El diagnóstico de esta paciente se fundamentó en los criterios de Mendeloff (9): historia de diarreas o sangramientos rectales por 6 semanas o más, sigmoidoscopia que revele friabilidad de la mucosa con sangramiento al contacto o hemorragias petequiales con inflamación de la mucosa, enema de bario con evidencias radiográficas de ulceración, estrechamiento o acintamiento del colon y alteraciones macroscópicas o microscópicas características. Todas estas alteraciones estaban presentes en este caso.

La aparición de complicaciones extracolónicas es un hecho bien conocido, su incidencia oscila entre 25 %-36 % (10). Los órganos afectados con mayor frecuencia son las articulaciones, piel, ojos y sistema hepatobiliar (7, 10, 11). Como puede apreciarse, la afectación de una DM con una CU es muy infrecuente y no se encontró ningún caso reportado en la literatura médica en el rastreo bibliográfico practicado. Los síntomas musculoesqueléticos son los más frecuentes de esta enfermedad (10); se han descrito artritis similar a la artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética y artritis tóxica aguda (11); en esta paciente solo se reportaron artralgias generalizadas.

En relación con las complicaciones colónicas, se estima que el riesgo de cáncer colorrectal en la CU es de 4 a 20 veces mayor que en la población general (7). Por ello, teniendo en cuenta la posibilidad de esta complicación, se realizaron todos los estudios para descartar la enfermedad, y se diagnosticó la CU por estudios endoscópicos, imagenológicos e histológicos.

Los esteroides son el tratamiento de elección en la DM (12). La prednisona en dosis de 1 mg/kg/día en dosis inicial de 60 mg es lo que se considera más aconsejable, después de transcurridas 6 a 8 semanas de tratamiento puede iniciarse una reducción lenta de la dosis y el tratamiento debe durar de 12 a 18 meses. Para el tratamiento de la CU se emplearon los aminosalicilatos de la primera generación, la azulfidina de 500 mg en dosis de mantenimiento cada 6 horas y al egreso, 2 tabletas diarias. Con este tratamiento se logró una mejoría notable tanto de clínica (los niveles de enzimas séricas) como de las manifestaciones sistémicas que se presentaban.

## CONCLUSIONES

Se reportó el caso de una paciente con historia previa de síntomas gastrointestinales que acudió a nuestro hospital con manifestaciones articulares, musculares y dermatológicas. En el examen físico y los exámenes complementarios se constató la presencia de una DM asociada a CU, aunque

se pensó inicialmente en la posibilidad de una neoplasia de colon. Debe tenerse siempre presente este diagnóstico para realizar un tratamiento oportuno.

## REFERENCIAS

1. Hachulla E. Dermatomyositis and polymyositis: clinical aspects and treatment. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001;152(7):455-64.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-7. doi: 10.1056/NEJM197502132920706.
3. García Gutiérrez A, Porro Novo N, Brito E. Colitis ulcerativa idiopática. En: Pardo Gómez G, García Gutiérrez A (editores). *Temas de cirugía*. La Habana: Ciencias Médicas; 2011. p. 797-817.
4. Miller F. Polimiositis y dermatomiositis. En: Goldman L, Schafer AI (editores). *Cecil y Goldman tratado de medicina interna*. 24.ª edición. Madrid: Elsevier; 2013. p. 1720-5.
5. Miller M, Vleugels R. Clinical manifestations of Dermatomyositis and Polymyositis in adult. *UpToDate* [internet] 2013 [acceso el 5 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults>.
6. Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(3):208-15. doi: 10.1007/s11926-011-0169-7.
7. Hano García O, Andrade Gomes S, Villa Jiménez O, González Fabian L, Wood Rodríguez L. Caracterización de pacientes con colitis ulcerosa atendidos en centro de nivel terciario. *Rev Cub Med* [internet] 2016 [acceso el 20 de enero de 2018] 55(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232016000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000100005&lng=es).
8. Kelly S. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2012;344:e2947. doi: 10.1136/bmj.e2947.
9. Mendeloff AI. Algunas características epidemiológicas de la colitis ulcerativa y enteritis regional. *Gastroenterology*. 1966;51:742.
10. Blumberg RS. Inflammatory bowel disease: Medical considerations. En: Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff F (editores). *Current diagnosis & treatment. Gastroenterology, hepatology & endoscopy*. Boston: Mc Graw-Hill; 2009. p. 22-33.
11. Panés Díaz J. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Rozman C, Cardellach F (editores). *Farreras Rozman. Medicina interna*. Madrid: Elsevier; 2016. p. 171-8.
12. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of the inflammatory myopathies: update and practical recommendations. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(7):1183-90. doi: 10.1517/14656560902913815.

# Revista Colombiana de Gastroenterología

## Indicaciones a los autores

### ALCANCE Y POLÍTICA EDITORIAL

La *Revista Colombiana de Gastroenterología* creada en el mes de julio de 1985 es editada por la Asociación Colombiana de Gastroenterología con la colaboración de las Asociaciones Colombianas de Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología. Su circulación es trimestral publicándose en los meses de marzo, junio, septiembre y diciembre; está amparada por la Resolución 001940 de Junio 4 de 1987 emanada del Ministerio de Gobierno. Publica artículos originales e inéditos sobre temas médicos, en particular artículos de investigación básica y clínica, artículos de revisión y documentos de las especialidades en mención o relacionadas con ellas, previa aprobación del Comité Editorial. Todos los manuscritos enviados a la revista serán sometidos a un proceso de revisión por pares realizado por expertos en la materia y en aspectos metodológicos. Este proceso se realiza en forma anónima y las únicas personas que conocen las identidades, tanto del autor como del revisor, son los editores de la revista.

Los trabajos deben ser inéditos. No se aceptarán trabajos que hayan sido publicados previamente. Los autores no deben enviar trabajos que reproduzcan de forma parcial o sustancial textos que hayan sido publicados anteriormente, aunque haya sido en otros idiomas. El proceso de revisión contempla el uso de herramientas de detección de plagio. La publicación posterior o su reproducción total o parcial deben contar con la aprobación del Editor y dar crédito a la publicación original en la Revista. La revista está dirigida a profesionales, especialistas y estudiantes relacionados con las especialidades mencionadas anteriormente. Se edita e imprime en la ciudad de Bogotá, D.E., Colombia.

### FORMA Y PREPARACIÓN DE MANUSCRITOS

En la preparación de los trabajos se adherirá a las recomendaciones de los “Requisitos uniformes para los manuscritos sometidos a Revistas Biomédicas”, establecidos por el Comité Internacional de

editores de Revistas Biomédicas (Grupo Vancouver), actualizado en diciembre de 2018, ver: [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

1. Los trabajos deben ser remitidos a la Revista Colombiana de Gastroenterología en formato Word, tamaño carta a doble espacio, con márgenes laterales de 3 cm. Se deben enviar también los Formatos de Originalidad, Cesión de Derechos de Autor e Información de autores debidamente diligenciados y la Lista de comprobación para la preparación de envíos. Cada componente del trabajo debe iniciarse en una nueva página, de acuerdo con la siguiente secuencia: Página del título, resumen y palabras clave en español y en inglés, texto, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con título y notas) y leyendas para las figuras. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Las figuras (radiografías, histología u otras) deben entregarse en archivo aparte. En la página del título debe proveerse un recuento de número de palabras, contabilizadas sin contar el Resumen, los Agradecimientos, las Tablas y Figuras. Se solicita que los “Artículos de Investigación” no sobrepasen las 2.500 palabras. Los “Artículos de Revisión” pueden extenderse hasta 3.000 palabras. Los “Casos clínicos” no deben exceder las 1.500 palabras. Las “Cartas al Editor” no sobrepasarán las 1.000 palabras.

2. Los “**Artículos de Investigación**” deben dividirse en secciones tituladas: Resumen, (Abstract), Introducción, Material y método, Resultados, Discusión y Referencias. Otros tipos de artículos tales como Documentos o Artículos de Revisión pueden tener otros formatos, que deberán ser aprobados por los Editores.

La Revista Colombiana de Gastroenterología apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En

consecuencia, próximamente solo se aceptarán para publicación los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de ensayos clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de identificación se deberá registrar al final del resumen. Esta normativa se aplicará a los trabajos que sean estudios de tipo experimental o que lleven en su título o en su resumen el nombre de Ensayo clínico o Estudio prospectivo aleatorizado.

3. El ordenamiento de cada trabajo será el siguiente:

**3.1. Página del Título.** La primera página del manuscrito debe contener:

- a. El título del trabajo, que debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación, y su traducción al inglés.
- b. Nombres y apellidos de cada autor, grados académicos y filiación institucional. Los nombres de los autores y el orden en que aparecen deben ser cuidadosamente revisados antes de presentar los trabajos. Cambios de adición, supresión o reordenación de los autores deben ser hechos antes de que el trabajo sea aceptado y solo si éste cambio es aprobado por el Editor de la Revista. Todos los autores deben indicar su código ORCID, para ayudar a identificar al autor de forma unívoca.
- c. Nombre del lugar de trabajo al que perteneció el autor durante la ejecución de dicho estudio.
- d. Nombre y dirección postal y electrónica del autor que se ocupará de la correspondencia.
- e. Fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (Grants), equipos, drogas, o todos ellos. Debe declararse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no tuvo influencia en el estudio; este documento en carta aparte.
- f. Fecha del envío. Al pie de la página del título registre el recuento de número de palabras, según indicaciones en punto 1.
- g. Si el tema ha sido presentado en alguna reunión, deberá indicarse el carácter de la misma, la ciudad y la fecha de exposición.
- h. **Autoría:** Tal como se establece en los Requisitos Uniformes, para ser considerado como autor de un trabajo es indispensable haber realizado contribuciones sustanciales a: a) la concepción y el diseño o la adquisición de los datos e información, o al análisis e interpretación de los datos; b) la planeación del artículo o la revisión de contenido intelectual importante; c) la aprobación final de la versión que va a ser publicada. Los autores deben cumplir todas las condiciones mencionadas. La "autoría por cortesía" es inaceptable. El aporte de muestras o el reclutamiento de pacientes, por ejemplo, aunque esenciales para la investigación, no constituyen por sí mismos autoría y una mención en los agradeci-

mientos es suficiente para este tipo de contribución. Los autores deben especificar su participación en la elaboración del artículo.

**3.2. Resumen y Palabras claves.** La segunda página debe contener un resumen, de hasta 250 palabras, que describa los propósitos del trabajo, material y métodos empleados, resultados principales y las conclusiones más importantes. No emplee abreviaturas no estandarizadas. Los autores pueden proporcionar su propia traducción del resumen al inglés, así como del título del trabajo. La Revista realizará dicha traducción para quienes no estén en condiciones de proporcionarla o cuando así lo estime necesario. Los Editores podrán modificar la redacción del resumen entregado por los autores. A continuación del resumen deben proporcionarse e identificarse como tales, de 3 a 5 palabras clave. Utilice para este propósito términos enlistados en Medical Subjects Headings (MeSH) de la National Library of Medicine (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>). O en Ciencias de la Salud (DeCS) en la siguiente dirección electrónica: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>. Estas palabras clave serán utilizadas para fines de indización del trabajo. En esta sección omite citar referencias bibliográficas.

**3.3. Introducción.** Resuma el estudio y exprese claramente su propósito. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez pretendió comprobar. No revise extensamente el tema y cite solo las referencias bibliográficas que sean estrictamente concernientes a su estudio.

**3.4. Materiales y métodos o Pacientes y métodos.** Describa la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados. Si se emplearon métodos bien establecidos y de uso frecuente (incluso métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Si los métodos son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalos con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Cuando se hayan efectuado experimentos en seres humanos, explicita si los procedimientos empleados respetaron las normas éticas propuestas por la Declaración de Helsinki (modificada en 2005) y si fueron revisados y aprobados por un comité ad hoc de la institución en que se efectuó el estudio. Cuando lo soliciten los Editores, los autores deberán adjuntar el documento de aprobación respectivo. Identifique los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales ni los números de fichas clínicas de su hospital. Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados. Es fundamental identificar los métodos estadísticos empleados.

**3.5. Resultados.** Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica y concordante en el texto, las tablas y figuras. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. En el texto, destaque las observaciones importantes, sin repetir todos los datos que se presentan en las tablas o figuras. No mezcle la presentación de los resultados con su discusión.

**3.6. Discusión.** Se trata de una discusión de los resultados obtenidos en su trabajo y no de una revisión del tema en general. Enfatique solo los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que Ud. propone a partir de ellos. No repita detalladamente datos que aparecen en la sección Resultados. Explícite las concordancias o discordancias de sus hallazgos y sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las citas bibliográficas respectivas. Conecte sus conclusiones con los propósitos del estudio, que fueron destacados en la sección Introducción. Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando lo estime adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

**3.7. Agradecimientos.** Exprese su agradecimiento solo a personas e instituciones que hicieron contribuciones importantes a su trabajo, pero no justifiquen autoría.

**3.8. Referencias.** En lo posible limite las referencias (citas bibliográficas) a máximo 40 con excepción de los trabajos originales donde el número de referencias bibliográficas debe ser igual o mayor a 50 y menor a 100. Numérelas consecutivamente en el orden en que aparecen por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante números arábigos entre paréntesis colocados al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o leyendas de las figuras deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citan dichas tablas o figuras en el texto. Los resultados de trabajos sin publicar y comunicaciones personales no se deberían incluir en la lista bibliográfica final, pero si pueden ser mencionadas en el texto. Se pueden incluir como referencias trabajos que han sido aceptados por una revista pero aún están en proceso de publicación; en dicho caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la Revista, la expresión “en prensa”. El formato de las referencias bibliográficas se ceñirá a las siguientes normas de Vancouver disponibles en el siguiente link: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

**a. Artículos de Revistas:** Apellido paterno e inicial del nombre del o los autores. Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue “y cols” o “et al” según si la cita esté en español u otro idioma respectivamente. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Título completo del artículo, en su idioma original.

Nombre abreviado de la Revista en que apareció, abreviado según formato del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji/html>) sin paréntesis. Año de publicación; Volumen: Página inicial y final del artículo, separadas por guión (-).

**Ejemplo:**

1. Awad W, Garay A, Martínez C, Oñate V, Turu I, Yarmuch J. Descenso ponderal y calidad de vida mediante la cirugía de *bypass* gástrico con y sin anillo de calibración. *Rev Chil Cir* 2008; 60: 17-21.

**b. Capítulos en Libros:** Autores del capítulo (.) Título del capítulo (.) Apellido e inicial del nombre de los autores/editores del libro (.) Título del libro (.) Edición (.) Ciudad (:) Nombre de la editorial (;) Año de la publicación (.) Páginas inicial y final del capítulo (p.), separadas por guión (-).

**Ejemplo:**

2. Croxatto H. Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino H, ed. *Endocrinología y metabolismo*. Santiago: Editorial Andrés Bello; 1984. p. 823-840.

**c. Artículos de Revista en formato electrónico:** Citar autores, título del artículo y revista de origen tal como para su publicación impresa, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta.

**Ejemplo:**

3. Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1995; [on line] (cited 1996 Jun 5). Disponible en <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Para otros tipos de publicaciones, consultar normativa en “Requisitos uniformes para manuscritos enviados a Revistas Biomédicas”, [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

Para el caso de artículos científicos, la dirección DOI.

**3.9. Tablas.** Presente cada Tabla en una hoja aparte. Numere las Tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto del manuscrito (Título de la Tabla), además de una breve descripción explicativa independiente del texto. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Utilice la herramienta de tabla del procesador de texto. Las tablas siempre deben ser editables, no las envíe en formato de imagen ni como dibujo. No use colores ni fondos sombreados. Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no estandarizadas. Cite cada Tabla en su orden consecutivo de mención en el texto entre paréntesis.

**3.10. Figuras.** Denomine “Figura” a cualquier ilustración que no sea tabla (Ej.: gráficos, radiografías, ecografías, etc.). Los gráficos deben ser realizados empleando un programa apropiado. Las imágenes digitalizadas en computador deben ser grabadas en alta resolución (300 dpi o superior) en formatos JPEG o TIFF de modo que puedan ser revisados por los

programas de diseño gráfico de uso habitual. Envíe las figuras digitalizadas en archivo separados al escrito. Las letras, números, flechas o símbolos deben verse claros y nítidos en la fotografía y deben tener un tamaño suficiente como para seguir siendo legibles cuando la Figura se reduzca de tamaño en la publicación. Sus títulos y leyendas no deben aparecer en la fotografía, sino que se incluirán en hoja aparte, para ser compuestos por la imprenta. Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas, deben tener un tamaño y contraste suficientes para distinguirlas de su entorno. Cite cada Figura en el texto en orden consecutivo, entre paréntesis. Si una Figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y editor original para reproducirla en su trabajo. En las fotografías de pacientes se debe cubrir parte de su rostro para proteger su anonimato.

**3.11. Leyendas para las figuras.** Presente los títulos y leyendas de las figuras en una página separada. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones.

**3.12. Unidades de medida.** Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal.

**4. Correcciones por el autor.** Una vez que las primeras pruebas del trabajo salen de la imprenta, estas son generalmente enviadas al autor para la revisión final. Si se estima necesaria alguna corrección, debe ser efectuada sobre esta prueba de imprenta (nunca en su original) y devuelta a los editores en los plazos por ellos estipulados.

**5. Responsabilidad.** La responsabilidad de los conceptos que se publiquen es íntegramente del autor y la RCG velará por el respeto a los Principios éticos.

**6. Derechos de autor.** La Revista Colombiana de Gastroenterología publica sus artículos bajo una licencia de **Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional**. Con el envío de colaboraciones a la RCG, deberá entenderse que los autores conocen y suscriben a las condiciones establecidas en dicha licencia.

**7. Declaración de privacidad.** Los nombres y direcciones de correo electrónico introducidos en la Revista Colombiana de Gastroenterología se usarán exclusivamente para los fines declarados y no estarán disponibles para ningún otro propósito.

**8. Citas de la revista.** Para citas de referencias, la abreviatura de la Revista Colombiana de Gastroenterología es: **Rev Colomb Gastroenterol**

## PROCESO DE EVALUACIÓN

Todo material propuesto para publicación en la Revista Colombiana de Gastroenterología debe ser enviado a la Revista

Colombiana de Gastroenterología registrándose como autor en la página [www.revistagastrocol.com](http://www.revistagastrocol.com) o a través del E-mail: [revistagastro@cable.net.co](mailto:revistagastro@cable.net.co). Debe ir acompañado de la Lista de verificación y los formatos FT-021 Carta de Originalidad, FT-022 Carta de cesión de derechos y FT-055 Información de autores debidamente diligenciados ya que son obligatorios para la publicación y registro de todos los artículos de la Revista. Los formatos y lista de verificación aparecen en la página de la revista y a continuación de estas instrucciones.

Una vez recibido el manuscrito original, el Editor de la Revista Colombiana de Gastroenterología o el Comité Editorial decidirán si el artículo reúne las condiciones para ser sometido a evaluación por pares científicos externos expertos en el tema. La evaluación será a doble ciego; la identidad de los autores no se revela a los pares evaluadores y tampoco la de estos al primero.

Los pares evaluadores se comprometen a:

- a. Respetar la confidencialidad de la revisión y a no revelar detalles de un manuscrito o de su revisión durante y después del proceso de revisión y edición por parte de la revista.
- b. Declarar todos los posibles conflictos de interés, buscando la asesoría de la revista si no están seguros de si algo constituye un conflicto potencial.
- c. Informar a la revista e la presencia o sospecha de conductas cuestionables como:
  - Sospecha de publicación redundante
  - Sospecha de plagio
  - Sospecha de datos inventados
  - Sospecha de un conflicto de interés no declarado
  - Sospecha de un problema ético

La revista cuenta con un software para la detección de plagio en el material recibido a través de Biteca.

Los pares externos tienen quince días hábiles para evaluar el manuscrito mediante un formato de evaluación que permite dar su concepto sugiriendo la aceptación sin modificaciones del artículo, la aceptación con modificaciones o el concepto de no publicación. Con base en los conceptos de los pares evaluadores, el Comité Editorial define si se publicará o no. Las observaciones de los evaluadores externos serán comunicadas a los autores. Una vez que el autor reciba los comentarios de los evaluadores, deberá proceder a contestarlos punto por punto e incorporar las modificaciones correspondientes en el texto. Tendrán 90 días para realizar las modificaciones y someter el artículo modificado. En caso de que no se cumpla con este tiempo, el Editor de la RCG entenderá que los autores han perdido el interés de publicación del artículo. Una vez el artículo haya sido modificado por los autores, el Editor verificará el cumplimiento de las recomendaciones solicitadas por los evaluadores externos y si estas han sido adecuadamente acatadas, pondrán en consideración el artículo al Comité Editorial para que sea incluido en un número futuro de la RCG. Esta decisión será comunicada a los autores.

La decisión editorial basada sobre los criterios dados por los pares externos, será comunicada al autor por mail y no procede recurso de apelación en el caso que esta corresponda a rechazar el artículo.

Una vez el artículo haya sido aceptado para publicación y después de realizadas la edición y la corrección de estilo, los autores recibirán el PDF del artículo el cual debe ser cuidadosamente revisado y devuelto con su visto bueno o las observaciones a que haya lugar en un término máximo de 48 horas. En caso de no recibir respuesta por parte del autor principal se asume que está de acuerdo con la versión a imprimir. Una vez realizada la publicación, los autores recibirán un ejemplar de la revista.

La *Revista Colombiana de Gastroenterología* establecerá los mecanismos necesarios para evitar o resolver los posibles conflictos de intereses entre autores, evaluadores y/o el propio equipo editorial.

## **POLITICAS DE ÉTICA**

La *Revista Colombiana de Gastroenterología* exige que toda investigación que involucre seres humanos cumpla de manera estricta con los Principios éticos para las Investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki en su última versión del 2013. Todo trabajo sometido a consideración para publicación debe contar con la aprobación previa por parte de un Comité de Ética en investigación de la Institución o Instituciones en donde se realice el estudio y en los casos requeridos de haber realizado consentimiento informado a las personas bajo investigación. La RCG se reserva el derecho de solicitar a los autores las cartas de aprobación ética de los proyectos, o en algunos casos, el consentimiento de los sujetos en investigación en el que autorizan la publicación relacionada con su caso.

## **Registro de estudios clínicos prospectivos**

La RCG se adhiere a las políticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del ICMJE sobre el registro de estudios clínicos. Toda publicación que evalúe de manera prospectiva intervenciones en humanos, para ser considerada para publicación en la RCG, debe mostrar registro del protocolo de investigación previo al inicio del reclutamiento de pacientes, en cualquiera de los sistemas de registros internacionales aceptados para estudios clínicos por la OMS y el ICMJE. Los autores deben especificar el sitio de registro del proyecto.

## **Experimentos con animales**

Para estudios realizados con animales los autores deben guiarse por los principios establecidos en el documento "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" del Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Council for International Organization of Medical Sciences: CIOMS), organización conjunta de la OMS y de la UNESCO. Para investigación realizada en Colombia, debe ajustarse a la Resolución No. 008430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud mediante la cual se establecen las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la investigación en Salud, en cuyo título V hace referencia explícita a la investigación Biomédica con animales y la ley 84 de 1989 en la que se adopta el Estatuto Nacional de Protección de Animales. Los autores deben especificar que guía o normatividad han seguido para garantizar la protección de los animales utilizados en el proceso de experimentación.

# Revista Colombiana de Gastroenterología

## Style Guide for Authors

### EDITORIAL SCOPE AND POLICY

The *Colombian Review of Gastroenterology* was created in July 1985 and is published by the Colombian Gastroenterology Association with the collaboration of the Colombian Associations of Digestive Endoscopy, Coloproctology and Hepatology. It is published quarterly in the months of March, June, September and December and is covered by Resolution 001940 of June 4, 1987 issued by the Ministry of Government. It publishes original unpublished articles on medical topics, particularly articles on basic and clinical research, review articles and documents about or related to the medical specialties of the publishers. Articles are published only after approval of the Editorial Committee. All manuscripts submitted to the journal are subject to a peer review process conducted by experts in each field and its methodology. This process is anonymous: the only people who know the identities of both the author and the reviewers are the editors of the magazine.

All works submitted to the review must be previously unpublished. Papers that have been previously published will not be accepted. Authors should not submit papers that partially or substantially reproduce texts that have been previously published, even if they were in other languages. The review process uses plagiarism detection tools. Total or partial reproduction of any article previously published elsewhere must have the approval of the Editor and credit to the original publication must be given in the Review. The Review is aimed at professionals, specialists and students related to the specialties mentioned above. It is edited and printed in the city of Bogotá, D.E., Colombia.

### MANUSCRIPT FORM AND PREPARATION

Manuscripts should follow the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* published by the International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver Group) and available at <http://www.icmje.org/>.

1. Papers must be sent to Revista Colombiana de Gastroenterología in a Word file on letter sized paper, double spaced, with 3 cm right and left margins. Submissions must be accompanied by the duly completed FT-021 letter of originality, the FT-022 letter of assignment of rights, the FT-055 author's information and the Checklist for shipment preparation form which are required for publication and registration of all articles in the Review. Each part of the article should begin on a new page in the following sequence: title page, abstract Spanish and English with word counts, text, acknowledgments, references, tables (Each table should be on a separate page with its title and notes.) and captions for figures. Beginning with the title page, all pages should be numbered in the upper right hand corner. Figures (x-rays, histology, and others) should be delivered in a separate file. The title page should include a word count for the text of the article not counting the abstract, acknowledgements, tables and figures. Maximum word counts are 2,500 for research articles, 3,000 for review articles, 1,500 for case studies, and 1,000 for letters to the editor.

2. Research articles should be organized into sections titled Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, and References. Other types of articles may use other formats as long as they are approved by the editors.

"The *Colombian Review of Gastroenterology* supports the policies for registration of clinical essays of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and recognizes the importance of these international initiatives for registering and making clinical studies public through open access. Consequently in the near future we will only accept documents for publication which have received an identification number from one of the Clinical Trials Registries validated as complying with the criteria established by the WHO and ICMJE. The registration number must appear at the end of the abstract. This rule will apply to articles which report experimental studies, clinical trials, or randomized prospective studies.

3. Every article will be ordered as follows:

**3.1 Title Page.** The first page of the manuscript should contain:

- a. The title of the article in Spanish and English. Titles should be concise and express the central content of the article.
- b. Names and surnames of authors and their academic degrees and institutional affiliations. The names of the authors and the order in which they appear must be carefully reviewed before articles are submitted. Additions, deletions or reordering of authors should be done prior to submission. Any such changes made after submission but prior to acceptance must be approved by the Editor of the Journal. All authors must indicate their **ORCID code** to help identify the author unambiguously.
- c. Work place of the author(s) during the study reported
- d. The name, address, and email address of the author responsible for correspondence
- e. All sources of financial support including grants, equipment, drugs, etc. In a separate document the authors must declare all financial support received, specifying sources and declaring whether or not the source or sources had influence over the research.
- f. The word count for the article should appear at the bottom of the title page as set forth in point one.
- g. If the topic has been presented at a meeting, the date, place, and character of the meeting should be indicated.
- h. **Authorship.** As established in the Uniform Requirements, to be considered an author of an article it is essential that the individual in question must have made substantial contributions to the article's: a) conception and design of the article, and/or acquisition of the article's data and information, and/or analysis and interpretation of that data; b) planning of the article and/or review of important intellectual content; c) final approval of the version to be published. The authors must comply with all the conditions mentioned. "Authorship by courtesy" is unacceptable. For example, contribution of samples or recruitment of patients, although essential for research, do not constitute authorship by themselves. A mention in the acknowledgments is sufficient for this type of contribution. Authors must specify how they participated in the preparation of an article.

**3.2. Abstract and key words.** The abstract should appear on the second page. Maximum length is 250 words. It should describe the purpose of the research, materials and methods, principal results and most important conclusions. Non-standard abbreviations should not be used. The authors may provide their own English translation of the abstract and title. The magazine will translate the title and abstract for those authors who are not in a position to do so themselves and whenever else it may be necessary. No bibliographic references should appear within the abstract. The editors may modify the abstract submitted by the authors. At the end of the abstract the authors must list three to five keywords. Keywords are used for indexing articles should be drawn from those listed in the Medical Subjects

Headings (MeSH) of the U.S. National Library of Medicine at <http://www.nlm.nih.gov/mesh> or from those listed at Ciencias de la Salud (DeCS – Health Sciences) at <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

**3.3 Introduction.** The introduction should summarize the study and clearly express its purpose. When appropriate it should explicitly state the hypothesis the authors tested in their study. It should not provide an extensive review of the topic. Only the absolutely necessary bibliographic references should be included.

**3.4 Materials and Methods or Patients and Methods.** This section describes the selection of subjects and controls studied including patients, animals, organs, tissues, cells, etc. It identifies methods, instruments, apparatuses, and procedures employed with enough precision to allow observers to reproduce the study's results. When well established methods, including statistical methods, are used, the authors should limit themselves to citing the methods in the text and providing a bibliographic reference. When the methods used have been previously published, but are not well known, a brief description should be provided in addition to bibliographic references. When the methods used are new or are modifications of established methods, they should be precisely described, their use should be justified, and their limitations should be explained. Experiments performed with human beings must make explicit whether the ethical norms of the Helsinki Declaration (as modified in 2005) have been followed and must explain whether the research was reviewed and approved by a committee of the institution in which the study was conducted. When the editors request, the authors must append a copy of the document approving their study. Pharmaceutical and chemical agents used must be identified by their generic names and the doses and methods used to administer them must be specified. Patients should be identified by sequential number but not by their initials or hospital identification numbers. Authors must always note the number of patients observed, the number of observations, statistical methods used, and level of statistical significance chosen prior to the study for judging results. Identifying statistical methods used is fundamental.

**3.5 Results.** Results should be presented following a logical sequence which is in agreement with the sequence in the body of the article and the tables and figures. Data should be presented in tables or figures, but both should not be used to present the same data. The text should highlight the most important observations without repeating the data presented graphically. Results should not be mixed with the discussion.

**3.6 Discussion.** This section should be a discussion of the results obtained in the study rather than of the entire topic in general. It should emphasize only the study's new and important findings and the conclusions you draw from those findings. It should not repeat in detail the data which appears in the results section. Agreements and disagreements within and among study findings should be highlighted, and the

limitations of the study should be compared with those of other relevant studies cited in the bibliography. Conclusions should be connected to the purpose of the research which was highlighted in the introduction. Avoid drawing conclusions which cannot be supported the findings of the study or which are supported by unfinished research. Propose a new hypothesis when you feel it is appropriate, but be certain to state clearly that his is a new hypothesis. When appropriate, make recommendations.

**3.7 Acknowledgements.** Express gratitude only to people and institutions which have contributed substantially to the project.

**3.8 References.** Bibliographies should be limited to a maximum of 40 citations. They should be numbered consecutively in the order of their first appearances in the text. In the text each citation should be referenced with an Arabic numeral superscript at the end of the sentence to which the citation refers. References which appear only in tables or figures should be numbered according to the first time the table or graph is referred to in the text. Citations may refer to works which have been accepted for publication, but have not yet been published. In these cases the Spanish words “(en prensa)” signifying “forthcoming” should be placed in parentheses following the complete citation. The Vancouver format for endnotes can be found at [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

**a. Magazine and Journal Articles:** Cite the paternal last name(s) followed by the initial of the first name(s) of the author(s). Mention all authors names when there are six or less authors. When there are seven or more, include the first six followed by “et al.” or “y cols” (meaning “and colleagues”) no matter what language the citation is in. Limit punctuation to commas to separate authors’ names. Cite the full title in the original language. Cite the abbreviated name of the journal without parentheses. Use the abbreviations found in the Index Medicus at <Http://www.nih.gov/tsd/serials/lji/html>. Cite publication year, volume, and beginning and end pages separated by a hyphen.

**Example**

1. Awad W, Garay A, Martínez C, Oñate V, Turu I, Yarmuch J. Descenso ponderal y calidad de vida mediante la cirugía de Bypass gástrico con y sin anillo de calibración. *Rev Chil Cir* 2008; 60:17-21.

**b. Chapters of Books:** Authors of chapter, Title of chapter, Last name and initial of first name of the author(s) or editor(s) of the book, Title of book, Edition, City, Publishing House, Year of publication, Initial and final pages of chapter

**Example**

2. Croxatto H. Prostaglandinas. Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino H, ed. *Endocrinología y Metabolismo*. Santiago: Editorial Andrés Bello, 1984; 823- 840.

**c. Articles from online journals:** Cite author’s name, article name, and name of publication as for print journals appending journal’s internet address and date site was visited.

**Example**

3. Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (cited 1996 Jun 5). Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

To cite other types of publications please consult *Requisitos Uniformes para Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas* at [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Authors are responsible for the exactitude of their references.

For the case of scientific articles, the DOI address

**3.9 Tables:** Each table should be presented on a separate page. Cells should be separated by double spacing. Tables should be numbered in the consecutive order of appearance in the text and assigned titles which clearly indicate their content without reference to the text except for a brief explanatory caption independent of the text of the article. Horizontal lines should separate only the column headings and general titles. Columns of data should be separate by spaces but not by vertical lines. Explanatory notes must be provided for all non-standard abbreviations. Tables should be cited within the text.

**3.10 Figures.** Figures include all illustrations which are not tables (Graphs, radiographs, sonograms, etc.). Graphs should be produced with appropriate software. Digitalized computer images should be recorded at medium or high resolutions in JPEG or TIFF format so that they can be loaded into the most commonly used graphic design programs. Digital figures should be sent in a file separate from the text of the document. Letters, numbers, arrows and symbols in photographs should be clear and sharp. They should be large enough to be legible when the figure is reduced in size for publication. Titles and captions should not appear within photographs. Rather, they should be included on a separate page to allow the graphic designer to place them correctly. Symbols, arrows and letters used on photos of microscopic images should be large enough and should contrast sufficiently with the surrounding image to be clear and legible. Each figure should be cited in the text consecutive order. If a figure is reproduced from another published source, permission must be obtained and the source must be cited. Photographs of patients must mask their faces sufficiently to protect their anonymity.

**3.11 Captions for figures.** Titles and captions should be presented on a separate page from figures. Captions should clearly and explicitly identify all symbols, arrows, numbers, and letters employed to indicate details of illustrations.

**3.12 Units of measurement.** Use decimal metric measurement units.

**4. Corrections by author.** After the article is ready for publication, the final proofs are generally sent to the author for a final review. If any corrections are needed, they must be indicated on

the proof sheet and returned to the editors within the time limits stipulated.

**5. Responsibility.** Responsibility for the content of each article belongs entirely to the author. The *Colombian Review of Gastroenterology* will ensure that ethical principles are respected.

**6. Copyright.** The *Colombian Review of Gastroenterology* publishes all articles under a Creative Commons Attribution-Noncommercial-NoDerivative 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license. By making a submission to the RCG, authors indicate that they understand and subscribe to the conditions established in said license.

**7. Privacy statement.** The names and email addresses entered in the Colombian Journal of Gastroenterology will be used exclusively for the stated purposes and will not be available for any other purpose.

**8. Citing this magazine.** The abbreviation for citing the *Colombian Review of Gastroenterology* is **Rev Colomb Gastroenterol**.

## EVALUATION PROCESS

All material proposed for publication in the *Colombian Review of Gastroenterology* must be sent to the Colombian Journal of Gastroenterology registering as an author in the page [www.revistagastrocol.com](http://www.revistagastrocol.com) or through the e-mail: [revistagastro@cable.net.co](mailto:revistagastro@cable.net.co). Submissions must be accompanied by the duly completed Checklist for shipment preparation form, FT-021 letter of originality, the FT-022 letter of assignment of rights and the FT-055 author's information form which are required for publication and registration of all articles in the Review. The formats and checklist appear on the page of the review and following these instructions.

The Editor of the *Colombian Review of Gastroenterology* or the Editorial Committee will decide whether a submission qualifies for external peer review. Evaluations will be double-blind: the authors' identities are not revealed to the peer reviewers nor are the names of the reviewers known to each other.

Reviewers agree to:

- a. Respect peer-review confidentiality and abstain from disclosing details regarding a manuscript or its review during or after the review and publishing processes.
- b. Declare all potential conflicts of interest and seek advice from the Journal in case they are not clear about what is potential conflict of interest.
- c. Inform the Journal of any real or suspected questionable conduct:
  - Suspected redundant publication.
  - Suspected plagiarism.
  - Suspected made-up data.
  - Suspected undisclosed conflict of interest.
  - Suspected ethical issue.

The Journal uses plagiarism checker software.

External peer reviewers provide their opinions. They may advise acceptance without modification of the article, acceptance with modifications, or rejection. The Editorial Board decides whether a submission will be published on the bases of the peer reviewers' recommendations. Observations of external reviewers will be communicated to the authors. Once the authors have received comments from the reviewers, they should proceed to answer them point by point and incorporate those responses into the text. They have 90 days to make changes and submit the amended article. If this deadline is not met, it is understood that the Editor will have lost interest in publishing the article. Once the item has been modified by the authors, the Editor will verify compliance with recommendations of the external reviewers, and the Editorial Committee will consider whether the article will be included in a future issue of the *Colombian Review Of Gastroenterology*. This decision will be communicated to the authors.

The editorial decision based on the recommendations of the external peers will be communicated to the authors by mail. Rejections are not subject to appeal.

Once an article has been accepted for publication, and has been edited and proofread, the authors will receive a PDF of the article. It must be carefully reviewed and returned with approval or observations within a maximum period of 48 hours. If no reply is received from the principal author, agreement will be assumed. After publication, the authors will receive a copy of the magazine.

The *Colombian Review of Gastroenterology* will establish the necessary mechanisms to avoid or resolve possible conflicts of interest between authors, evaluators and / or the editorial team itself.

## ETHICS POLICY

The *Colombian Review of Gastroenterology* requires that all research involving human beings strictly comply with the Ethical Principles for Medical Research in human beings established by latest 2013 of the World Medical Association Declaration of Helsinki. All work being considered for publication must have the prior approval of the research ethics committee of the institution or institutions where the study is conducted and, where required, must have obtained informed consent from people included in the study. The *Colombian Review of Gastroenterology* reserves the right to request from authors letters of approval of the study's ethical standards and to request evidence of the informed consent of research subjects in cases for which it is applicable.

## Registry of Prospective Clinical Trials

The *Colombian Review of Gastroenterology* adheres to the policies of the World Health Organization (WHO) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) on the registration of clinical trials. In order to be considered for publication in the *Colombian Review of Gastroenterology*, the authors of any study that prospectively assesses interventions in humans must present the record of the research protocol prior to the start of

patient enrollment in any of the systems of international registration accepted for clinical trials by the WHO and ICMJE. Authors must specify the registration site of the project.

### **Animal Experiments**

For animal studies, the authors should be guided by the principles set out in “International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals” by the Council for International Organization of Medical Sciences: CIOMS, a joint organiza-

tion of the WHO and UNESCO. Animal studies conducted in Colombia must comply with Resolution No. 008430 of October 4, 1993 of the Ministry of Health through which scientific, technical and administrative standards are established for health research and whose title explicitly refers to biomedical research on animals, and to Law 84 of 1989 which adopts National Animal Protection Statute. Authors must specify the guidelines or regulations followed to ensure the protection of animals used in experimentation process.

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA  
FT-021 FORMATO CARTA ORIGINALIDAD

Señores  
REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGIA  
Bogotá, D.C.

Estimados señores:  
Por medio de la presente y siguiendo sus instrucciones, enviamos a ustedes el artículo titulado:

Para tal fin, certificamos lo siguiente:

1. Es un artículo original que cumple con los requisitos para la publicación de artículos descritos en cada número.
2. Es un artículo inédito, que no ha sido enviado a revisión y no se encuentra publicado, parcial ni totalmente, en ninguna otra revista científica, nacional o extranjera.
3. No existen conflictos de intereses que puedan afectar el contenido, resultados o conclusiones del artículo. En caso de existir conflictos, declaramos lo siguiente: \_\_\_\_\_
4. El artículo ha sido leído y aprobado por la totalidad de los autores.

En conformidad con todo lo anterior, van los nombres y firmas, así:

Nombre Autor \_\_\_\_\_

Nombre Autor \_\_\_\_\_

Información del autor principal:

Teléfono fijo: \_\_\_\_\_ Teléfono celular: \_\_\_\_\_ Correo electrónico: \_\_\_\_\_

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA  
FT-022 FORMATO CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

Señores  
REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA  
Bogotá, D.C.

Estimados señores:  
Por medio de la presente declaramos que renunciamos al control y a los derechos de publicación del manuscrito titulado: \_\_\_\_\_

Cediéndole a la REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA los derechos incluyendo la publicación en internet y en medios magnéticos.  
En conformidad con todo lo anterior, van los nombres y firmas, así:

Nombre Autor \_\_\_\_\_

Nombre Autor \_\_\_\_\_

Nombre Autor \_\_\_\_\_

Nombre Autor \_\_\_\_\_

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA  
FT-055 FORMATO INFORMACIÓN AUTORES

Información general:

Nombre y Apellidos completos: \_\_\_\_\_

No. Identificación \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: DD: / MM:/ AA: \_\_\_\_\_

Título académico: \_\_\_\_\_ Institución donde labora: \_\_\_\_\_

Cargo que ejerce: \_\_\_\_\_

Ciudad/país: \_\_\_\_\_ Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono de contacto: \_\_\_\_\_ e-mail: \_\_\_\_\_

Por favor mencione sus publicaciones académicas en los últimos 2 años referenciándolas según las normas de Vancouver. Solicitamos adjuntar el ISSN de la revista en cuestión.

PUBLICACIONES:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## LISTA DE COMPROBACIÓN PARA LA PREPARACIÓN DE ENVÍOS

Como parte del proceso de envío, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

1. Constancia de que el manuscrito no ha sido publicado ni se encuentra en evaluación en otra revista y que no existe conflicto de intereses. (Formato de originalidad)	✓
2. Datos completos del autor o los autores del artículo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre(s) y apellido(s)</li> <li>• Número de cédula</li> <li>• Dirección</li> <li>• Teléfono (preferiblemente celular)</li> <li>• Correo electrónico personal</li> <li>• Nombre del lugar de trabajo al que perteneció durante la ejecución del estudio</li> <li>• ORCID iD:</li> <li>• Solo el Registro ORCID puede asignar ORCID iDs. Debes aceptar sus estándares para disponer de ORCID iDs e incluri la URL completa (pe. <a href="http://orcid.org/0000-0002-1825-0097">http://orcid.org/0000-0002-1825-0097</a>).</li> </ul>	✓
3. Carta de cesión de derechos de autor (Formato Cesión Derechos)	✓
4. Texto escrito en Word tamaño Arial o Verdana 12 a doble espacio, que no sobrepase las 2500 palabras para los artículos de investigación. Los artículos de revisión pueden extenderse hasta 3000 palabras, los casos clínicos no deben exceder las 1500 palabras, y las cartas al editor no sobrepasarán las 1000 palabras.	✓
5. El título del trabajo debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación. En español e inglés.	✓
6. Resumen en español e inglés (opcional), no mayor de 250 palabras que contenga básicamente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Introducción</li> <li>• Metodología</li> <li>• Resultados y conclusiones.</li> </ul> <p>Debe ser concreto y escrito en un estilo impersonal y no emplear abreviaturas no estandarizadas. (Aplica solamente para los artículos de investigación)</p>	✓
7. Los artículos de Investigación deben contener: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Introducción</li> <li>• Materiales y Método o Pacientes y Método</li> <li>• Resultados</li> <li>• Discusión</li> <li>• Conclusiones</li> <li>• Referencias</li> <li>• Agradecimientos.</li> </ul>	✓
8. En los artículos de revisión se sugiere que contengan: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Introducción</li> <li>• Materiales y métodos</li> <li>• Resultados, tablas y figuras</li> <li>• Discusión</li> <li>• Referencias.</li> </ul> <p>Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de por lo menos 45 referencias.</p>	✓
9. Incluir de 3 a 5 palabras clave en español, que estén indexadas en los Descriptores en Ciencias de la Salud(DeCS). Consultar en: <a href="http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm">http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm</a>	✓
10. Incluir las 3 a 5 key words, indexadas en Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus. Consultar en: <a href="http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html">http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html</a>	✓
11. Incluir cada una de las tablas en hoja aparte. Incluya los archivos de las imágenes aparte en formato jpg o tiff, con alta resolución.	✓
12. Numere las tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido. Realice el mismo proceso para las figuras.	✓

Volumen 34 No. 1  
Enero - Marzo  
2019

# Revista Colombiana de Gastroenterología

<b>LM Instruments</b> .....	Contraportada II
<b>Revista Colombiana de Gastroenterología</b> Bases de datos en la web .....	VI
<b>Revista Colombiana de Gastroenterología</b> Redalyc .....	115
<b>Asociación Colombiana de Gastroenterología</b> .....	Contraportada III
<b>Asociación Colombiana de Gastroenterología</b> .....	Contraportada IV