



# Revista Colombiana de Gastroenterología

Volumen 38 - Número 1

Enero - Marzo 2023

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

• [www.gastrocol.com](http://www.gastrocol.com) •

• [www.scielo.org.co](http://www.scielo.org.co) •



## Editorial

Hepatitis autoinmune: otra mirada

## Trabajos originales

Caracterización de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un hospital de cuarto nivel de Cali, 2014-2020

Carga de la enfermedad de cáncer gástrico desde 2010 hasta 2019 en Tunja, Boyacá, Colombia

Mutación del gen KRAS en pacientes llevados a resecciones hepáticas por cáncer colorrectal. ¿Hay ventaja en las resecciones anatómicas?

Hallazgos endoscópicos observados en pacientes con COVID-19 moderado a grave: un estudio de corte transversal

Enfermedad de Whipple: revisión sistemática de la literatura

## Artículo de revisión

Hígado graso (parte 2): enfoque clínico y tratamiento

## Reporte de caso

Ictericia colestásica secundaria a biliopatía hipertensiva portal, a propósito de un caso con cavernomatosis portal

Diagnóstico de un caso de hepatotoxicidad por fármacos y suplementos herbales en un hospital de Pasto, Colombia

Hemorragia de vías digestivas bajas en un paciente con enfermedad de Behçet: reporte de un caso

Colitis ulcerativa inducida por secukinumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante

Colitis eosinofílica subserosa: reporte de caso en un hospital privado de Lima, Perú

Hernia paraduodenal congénita: reporte de un caso

Recurrencia en pacientes con apendagitis epiploica: un reporte de caso

Carcinoma adenoneuroendocrino mixto en la ampolla de Váter: reporte de caso

Bilioma espontáneo: reporte de un caso y revisión de la literatura

Neumatosis quística intestinal con neumoperitoneo encapsulado no quirúrgico: presentación de caso y revisión de la literatura

## Homenaje

Norman R. Barrett (1903-1979)

## Carta al editor

Un comentario acerca de los marcadores de severidad de la apendicitis aguda





# Revista Colombiana de Gastroenterología

Volumen 38 - Número 1  
Enero - Marzo 2023

---

## Director - Editor

Ricardo Oliveros Wilches, MD

---

## Editores Fundadores

Paulo Emilio Archila, MD<sup>†</sup> (q.e.p.d.)

Germán Liévano, MD.

---

## Comité Editorial

Everson Luiz de Almeida Artifon, MD, PhD. (Brasil)	Fauze Maluf-Filho, MD, PhD. (Brasil)
Raúl Cañadas Garrido, MD. (Colombia)	Carolina Olano Gossweiler, MD, MSc. (Uruguay)
Ricardo Cepeda Vásquez, MD. (Colombia)	David Benigno Páramo Hernández, MD. (Colombia)
Guillermo de la Mora, MD, MSc. (México)	Alejandro Piscoya, MD, PhD. (Perú)
Henry Cohen, MD, MSc. (Uruguay)	Robin Germán Prieto Ortíz, MD. (Colombia)
Sebastián Esteves, MD. (Argentina)	Adriana Rengifo Pardo, MD. (Colombia)
Luis Fernando Jaramillo, MD, MSc. (Colombia)	

---

## Comité Científico

Diego Mauricio Aponte Martín, MD. (Colombia)	Édgar Jaramillo, MD. (Suecia)
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)	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)	Luis Carlos Sabbagh MD, FASGE. (Colombia)
Luis Jorge Hernández, MD, PhD. (Colombia)	Claudio Teixeira, MD, MSc. (Brasil)
Albis C. Hani de Ardila, MD. (Colombia)	Guido Villa-Gómez, MD. (Bolivia)

---

## Asistente Editorial

Olga Mejía Bustos

---

## Traducción

Swap Translators





---

## Junta Directiva 2021 - 2023

### Presidente

Fabian Juliao Baños, MD (Medellín)

### Primer Vicepresidente

Alejandro Concha Mejía, MD (Bogotá, D. C.)

### Segundo Vicepresidente

Diego Mauricio Aponte Martín, MD (Bogotá, D. C.)

### Secretaria

Viviana Parra Izquierdo, MD (Bogotá, D. C.)

### Tesorera

Jenny Leonor Molano Caro, MD (Bogotá, D. C.)

### Vocal

Fernando García Del Risco, MD (Cartagena)

### Vocal

César Augusto Suárez Parejo, MD (Santa Marta)

### Editor Revista Colombiana de Gastroenterología

Ricardo Oliveros Wilches, MD (Bogotá, D. C.)

### Editora página Web

Fabian Eduardo Puentes Manosalva, MD (Manizales)

### Temas Escogidos de Gastroenterología

María Teresa Galiano de Sánchez, MD (Bogotá, D. C.)

---

### Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

#### Presidente

Reinaldo Rincón Sánchez, MD

#### Secretario

Alan Felipe Ovalle, MD

#### Representante Comité Editorial

Arecio Peñaloza, MD

---

### Asociación Colombiana de Hepatología

#### Presidente

Javier Hernández Blanco, MD

#### Secretaria

Mónica Tapias Mantilla, MD

#### Representante Comité Editorial

Mauricio Orrego, MD

---

### Asociación Colombiana de Coloproctología

#### Presidente

Juan Carlos Reyes Meneses, MD

#### Secretario

David R. Baquero Zamarra, MD

#### Representante Comité Editorial

Juan Carlos Reyes Meneses, MD

### REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Publicación Oficial de la Asociación Colombiana de Gastroenterología · ISSN 0120-9957  
Carrera 19c No.86 - 14, of. 203, Tel.: (571) 6168315 / 5300422 / 5300423 Cel.: 3112332240.  
Correo electrónico: [revistagastro@gastrocol.com](mailto:revistagastro@gastrocol.com) Bogotá, D. C., Colombia.

Indexada en Publindex - Índice Nacional de Publicaciones Seriadas 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.



Producción editorial  
GRUPO DISTRIBUNA

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

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



# Revista Colombiana de Gastroenterología

## Editorial

- Hepatitis autoinmune: otra mirada ..... 1  
*Autoimmune hepatitis: another look*  
 Yanette Suárez-Quintero.

## Trabajos originales

- Caracterización de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un hospital de cuarto nivel de Cali, 2014-2020 ..... 2  
*Characterization of patients diagnosed with autoimmune hepatitis in a fourth level hospital from Cali, 2014-2020*  
 Gabriel Sebastián Díaz-Ramírez, Diego Jiménez, Diana Escobar, Carlos Vargas, Carlos Rojas, Nelson Rojas.
- Carga de la enfermedad de cáncer gástrico desde 2010 hasta 2019 en Tunja, Boyacá, Colombia ..... 12  
*The Burden of Gastric Cancer Disease from 2010 to 2019 in Tunja, Boyacá, Colombia*  
 Clara Patricia Barreto-Noratto, Luis Manuel Limas-Solano, Alexandra Porras-Ramírez, Alejandro Rico-Mendoza.
- Mutación del gen *KRAS* en pacientes llevados a resecciones hepáticas por cáncer colorrectal. ¿Hay ventaja en las resecciones anatómicas? ..... 19  
*KRAS Gene Mutation in Patients Undergoing Liver Resections for Colorectal Cancer. Is There an Advantage to Anatomical Resections?*  
 Silvia Guerrero S., Juan Javier Acevedo, Helena Facundo-Navia, Óscar Alexander Guevara-Cruz.
- Hallazgos endoscópicos observados en pacientes con COVID-19 moderado a grave: un estudio de corte transversal ..... 28  
*Endoscopic Findings in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Cross-sectional Study*  
 Viviana Parra-Izquierdo, Juan Sebastián Frías-Ordóñez, Jenny Paola Navarro-Morantes, Humberto Navarro-Morantes, Kimberly Tatiana Castro-Ruiz, Cristina Navarro-Morantes, Jesús David Castillo, Cristian Flórez.
- Enfermedad de Whipple: revisión sistemática de la literatura ..... 35  
*Whipple's Disease: A Systematic Review of the Literature*  
 Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez, Jeinny Lucero Ruiz-Muñoz, Paola Andrea Bolívar-Córdoba, Mónica Dayana Romero-Cely, Ervirson Jair Cañón-Abril, Zulma Marisol Suárez-Correa, María Angélica Mendoza-Cáceres.

## Artículo de revisión

- Hígado graso (parte 2): enfoque clínico y tratamiento ..... 46  
*Fatty Liver (part 2): Clinical Approach and Treatment*  
Jhon Edison Prieto-Ortiz, Carlos Bernardo Sánchez-Luque, Rolando Ortega-Quiroz.

## Reporte de caso

- Ictericia colestásica secundaria a biliopatía hipertensiva portal, a propósito de un caso con cavernomatosis portal ..... 59  
*Cholestatic Jaundice Secondary to Portal Hypertensive Biliopathy Regarding a Case of Cavernous Transformation of the Portal Vein*  
Kevin Navarro, Gabriel Mosquera-Klinger.
- Diagnóstico de un caso de hepatotoxicidad por fármacos y suplementos herbales en un hospital de Pasto, Colombia ..... 65  
*Diagnosis of a Case of Hepatotoxicity Due to Drugs and Herbal Supplements in a Hospital in Pasto, Colombia*  
Yalila Andrea Ordóñez-Zarama, Edison Ramiro Muñoz-Delgado, Julio Alexander Ruiz-Ruiz, José Alirio Risueño-Blanco.
- Hemorragia de vías digestivas bajas en un paciente con enfermedad de Behçet: reporte de un caso ..... 73  
*Lower Digestive Tract Bleeding in a Patient with Behçet's Disease: A Case Report*  
Gustavo R. Cantillo-Nazzar, Angélica Tobón, Andrés Ardila-Hani.
- Colitis ulcerativa inducida por secukinumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante ..... 79  
*Ulcerative Colitis Induced by Secukinumab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis*  
Ileana Rocío Bautista-Parada, Fabián Eduardo Puentes-Manosalva.
- Colitis eosinofílica subserosa: reporte de caso en un hospital privado de Lima, Perú ..... 82  
*Subserous Eosinophilic Colitis: A Case Report in a Private Hospital in Lima, Peru*  
Walter Zagaceta, Miguel Valverde, Jaker Mathios.
- Hernia paraduodenal congénita: reporte de un caso ..... 89  
*Congenital Paraduodenal Hernia: A Case Report*  
Camilo Vásquez-Maya, María José Donado-Jiménez, Pedro Zapata-Uribe.
- Recurrencia en pacientes con apendagitis epiploica: un reporte de caso ..... 94  
*Recurrence in Patients with Epiploic Appendagitis: A Case Report*  
Fabian A. Chavez-Ecos, Mía Alejandra Gómez-Corrales, Jackeline Alexandra Espinoza-Utani, Carlos Alberto Dávila-Hernández.
- Carcinoma adenoneuroendocrino mixto en la ampolla de Váter: reporte de caso ..... 100  
*Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma in the Ampulla of Vater: Case Report*  
Victor Gutiérrez, María Benavides, Gloria Márquez, Ana María Gutiérrez, Fernando Polo, Carlos Millán, Derly Gallo.
- Bilioma espontáneo: reporte de un caso y revisión de la literatura ..... 106  
*Spontaneous Biloma: A Case Report and Literature Review*  
José S. Cortés, Santiago Adolfo Polanía-Galindo, Héctor Adolfo Polanía-Liscano.

Neumatosis quística intestinal con neumoperitoneo encapsulado no quirúrgico: presentación de caso y revisión de la literatura .....	<b>111</b>
<i>Pneumatosis Cystoides Intestinalis with Non-surgical Encapsulated Pneumoperitoneum: Case Presentation and Literature Review</i>	
Camilo de Jesús Blanco-Avellaneda, Robin Germán Prieto-Ortiz.	

## Homenaje

Norman R. Barrett (1903-1979) .....	<b>117</b>
Ricardo Oliveros-Wilches, Gustavo Aguirre-Bermudez, Ana Deise Bonilla-Castañeda.	

## Carta al editor

Un comentario acerca de los marcadores de severidad de la apendicitis aguda .....	<b>119</b>
<i>A comment about markers of severity of acute appendicitis</i>	
Jorge Andrés Castrillón-Lozano, Hellen Bonilla-Vergara.	

**Portada:** A. Múltiples imágenes quísticas en racimo en el sigmoide y descendente, con mucosa erosionada suprayacente por colitis aguda.  
 B. Biopsia de la pared del quiste con colapso de la burbuja.  
 Artículo: Neumatosis quística intestinal con neumoperitoneo encapsulado no quirúrgico: presentación de caso y revisión de la literatura  
 Cortesía de los autores: Camilo de Jesús Blanco-Avellaneda, Robin Germán Prieto-Ortiz.

# RCCG

# Revista Colombiana de Gastroenterología



Revista Colombiana de Gastroenterología

ISSN 0120-9957 | ISSN 2500-7440 | <https://doi.org/10.22516/2500-7440>

Actual Archivos Avisos Autores Acerca de

Regístrate Entrar

ENVÍO CORRECTO DE MANUSCRITOS PARA PUBLICACIÓN EN RCCG  
2020-07-29  
Envío correcto de manuscritos con OJS y solicitud de CvLAC para autores Nacionales  
Leer más >

Redes sociales

Facebook Instagram Twitter YouTube WhatsApp

Número actual  
Vol. 36 Núm. 4 (2021): Octubre - Diciembre

Revista colombiana de Gastroenterología Volumen 36 No. 4

INDEXACIÓN

SciELO  
Redalyc  
Publindex  
EBSCOpost  
LILACS  
REDIB

Acceso abierto

Esta revista está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.

Esta revista se adhiere a las normas éticas de COPE y utiliza el sistema de identificación de objetos digitales DOI

VISITAS A LA REVISTA

Visitantes último año

69.988

Editorial

De pandemias, literatura y academia  
Rebin Germán Prieto Ortiz 2-4  
PDF  
DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.554>

Trabajos Originales

Teleconsulta en la pandemia por Coronavirus: desafíos para la telemedicina pos-COVID-19  
Juan Ricardo Márquez Velásquez 5-16  
PDF  
DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.543>

Dispositivo de bajo costo para disminuir el efecto de aerosol durante la endoscopia de vías digestivas altas en COVID-19  
Ricardo Villareal, Luis Felipe Cabrera, Mauricio Pedraza, Jhon Eric Cuervo, Jorge Hernán Santos, Jose Roberto Jurado 17-20  
PDF  
DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.553>

## Visita nuestra página y regístrate

<https://revistagastrocol.com/index.php/rcg>

# Hepatitis autoinmune: otra mirada

## Autoimmune hepatitis: another look

Yanette Suárez-Quintero.<sup>1\*</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Suárez-Quintero Y. Hepatitis autoinmune: otra mirada. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):1. <https://doi.org/10.22516/25007440.1032>

<sup>1</sup> Médica, Hepatóloga. Vicepresidenta de la Asociación Colombiana de Hepatología (ACH), Hospital Universitario de San Ignacio. Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: Yanette Suárez-Quintero. [yanettesuarez@yahoo.com](mailto:yanettesuarez@yahoo.com)

Fecha recibido: 23/02/2023  
Fecha aceptado: 24/02/2023



La hepatitis autoinmune pasó de ser una patología poco frecuente en nuestro medio hasta hace poco más de una década, a una patología en la que pensamos siempre que enfrentamos a un paciente en la consulta de hepatología. Sin embargo, es bien sabido que inmunológicamente las diferentes poblaciones se comportan de forma diversa, por lo que se espera que muy probablemente nuestras características poblacionales sean diferentes a aquellas áreas que tienen una alta prevalencia e incidencia, como los países nórdicos. En este aspecto tal vez los puntos más críticos tienen que ver con el bajo rendimiento de las herramientas diagnósticas y con la dificultad en el tratamiento que representan poblaciones puntuales, afortunadamente en un porcentaje bajo. Esto seguramente habrá llevado en algunas oportunidades a tratar pacientes falsos positivos o a no tratar a pacientes falsos negativos, con todas las consecuencias que esto implica.

En esta oportunidad, el artículo “Caracterización de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un hospital de cuarto nivel de Cali, 2014-2020”<sup>(1)</sup> presenta las características clínicas y paraclínicas de una cohorte de pacientes con hepatitis autoinmune en nuestra población, se evidenciaron las situaciones que se presentaron en diferentes momentos para su diagnóstico que llevaron a diferentes posibilidades terapéuticas, lo que constituye una mirada valiosa al comportamiento de esta patología en nuestro medio. Es llamativa la asociación con enfermedad tiroidea autoinmune en forma más frecuente que con otras patologías autoinmunes, y luego, en el diagnóstico, la menor positividad de los anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) en este grupo en relación con lo referido en la literatura, así como la reducida cantidad de pacientes que tenían un puntaje simplificado mayor de 7. Esto nos lleva a reflexionar, como siempre se ha mencionado en diferentes contextos, en la importancia de describir nuestras propias estadísticas y características poblacionales.

Por último, sería importante ampliar esta información en una base de datos nacional con los hallazgos de otras instituciones, de tal forma que podamos planear un algoritmo clínico, de diagnóstico y de tratamiento acorde a nuestra expresión clínica e inmunológica.

## REFERENCIAS

1. Díaz-Ramírez GS, Jiménez D, Escobar D, Vargas C, Rojas C, Rojas N. Caracterización de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un hospital de cuarto nivel de Cali, 2014-2020. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):2-11. <https://doi.org/10.22516/25007440.907>



# Caracterización de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un hospital de cuarto nivel de Cali, 2014-2020

## Characterization of patients diagnosed with autoimmune hepatitis in a fourth level hospital from Cali, 2014-2020

Gabriel Sebastián Díaz-Ramírez,<sup>1\*</sup>  Diego Jiménez,<sup>2</sup>  Diana Escobar,<sup>3</sup>  Carlos Vargas,<sup>4</sup>  Carlos Rojas,<sup>5</sup>  Nelson Rojas.<sup>6</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Díaz-Ramírez GS, Jiménez D, Escobar D, Vargas C, Rojas C, Rojas N. Caracterización de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune en un hospital de cuarto nivel de Cali, 2014-2020. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):2-11. <https://doi.org/10.22516/25007440.907>

<sup>1</sup> Hepatólogo, Fundación Valle Del Lili. Cali, Colombia.

<sup>2</sup> Hepatólogo, jefe del servicio de hepatología, Fundación Valle Del Lili. Cali, Colombia.

<sup>3</sup> Hepatóloga, Fundación Valle Del Lili. Cali, Colombia.

<sup>4</sup> Médico residente de medicina interna. Universidad ICESI, Cali, Colombia.

<sup>5</sup> Gastroenterólogo, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

<sup>6</sup> Médico general, asistente de investigación. Centro de investigaciones clínicas, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

#### \*Correspondencia:

Gabriel Sebastián Díaz-Ramírez.  
[sebastiandiazr@gmail.com](mailto:sebastiandiazr@gmail.com)

Fecha recibido: 06/06/2022

Fecha aceptado: 17/01/2023



### Resumen

**Introducción:** la hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado poco identificada por los clínicos, al punto de detectarse en estadios tardíos. Es poco frecuente, aunque hay falta de datos epidemiológicos. El diagnóstico temprano tiene implicaciones en los desenlaces y aparición de enfermedad hepática avanzada. El objetivo de este estudio es describir las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, así como los tratamientos recibidos y la respuesta a estos, y los desenlaces de interés de los pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis autoinmune atendidos en un hospital universitario de la ciudad de Cali, Colombia. **Materiales y métodos:** estudio observacional de cohorte histórica que incluyó a pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico de HAI con puntaje definitivo atendidos en los servicios de urgencias, consulta externa, cuidado intensivo y hospitalización en el Hospital Universitario Fundación Valle del Lili entre enero de 2014 y diciembre de 2020. **Resultados:** un total de 81 pacientes cumplió los criterios de inclusión. El 86% de los pacientes eran mujeres, la mediana de edad fue de 49 años (de 30 a 61) y hubo presencia de enfermedad autoinmune como comorbilidad en el 28,4%. Sobre el tratamiento farmacológico, prednisolona y azatioprina fueron los medicamentos más frecuentemente utilizados para el tratamiento de inducción y mantenimiento. El esquema de prednisolona o prednisolona con azatioprina se aplicó en el 79%. Cuatro pacientes fueron llevados a trasplante hepático y no se presentaron casos de insuficiencia hepática aguda. Se presentó un solo caso de mortalidad no relacionada con la HAI durante el tiempo de seguimiento. **Conclusión:** los pacientes con HAI definitivo son en su mayoría adultos de mediana edad y mujeres, similar a lo encontrado en la literatura, con un bajo porcentaje de cirrosis y en estadios más tempranos, baja mortalidad y requerimiento de trasplante hepático. El bajo porcentaje de biopsia hepática es la limitante más importante en el diagnóstico y, por ende, en los desenlaces de los pacientes no diagnosticados.

### Palabras clave

Hepatitis, autoinmune, Cali.

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, con amplio espectro de presentación clínica, cuya naturaleza progresiva es consecuencia de la actividad necroinflamatoria hepatocelular y de la fibrosis secundaria, como describió Waldestrom en 1950<sup>(1)</sup>.

La patogenia está mediada por una reacción inmune contra autoantígenos de la membrana del hepatocito y pérdida de la tolerancia inmunológica, con un potencial aumento de riesgo de presentación de cirrosis, carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática aguda. Clásicamente se han descrito dos tipos de hepatitis autoinmune, el 80% de los casos se diagnostica como tipo 1, con una proporción

## Abstract

**Introduction:** Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory disease of the liver, rarely identified by clinicians to the point of being detected in late stages. It is rare, although there is a lack of epidemiological data. Early diagnosis has implications for the outcomes and development of advanced liver disease. This study describes sociodemographic, clinical, and laboratory characteristics, treatments received and their response and outcomes of interest in adult patients diagnosed with AIH treated at a university hospital in Cali, Colombia. **Materials and methods:** This observational historical cohort study included patients over 18 years of age of both sexes diagnosed with definitive AIH treated in the emergency services, outpatient clinic, intensive care, and hospitalization at the Fundación Valle del Lili University Hospital between January 2014 and December 2020. **Results:** 81 patients met the inclusion criteria; 86% were women. The median age was 49 (30–61), and autoimmune disease was comorbidity in 28.4%. Regarding pharmacological treatment, prednisolone and azathioprine were the most frequently used for induction and maintenance. The regimen of prednisolone or prednisolone with azathioprine was used in 79%. Four patients underwent liver transplantation, with no acute liver failure cases. There was only one case of mortality not related to AIH during follow-up. **Conclusion:** Patients with definitive AIH are mostly middle-aged adults and women, as found in the literature, with a low percentage of cirrhosis and, in earlier stages, low mortality and liver transplantation requirement. The low percentage of liver biopsy is the most critical limitation in the diagnosis and, therefore, in the outcomes of undiagnosed patients.

## Keywords

Hepatitis, autoimmune, Cali.

de compromiso mujer-hombre de 3,6:1<sup>(2,3)</sup>, e incidencia y prevalencia mundial de 1,37 y 17,44 por 100 000 habitantes, respectivamente, por lo que no se puede considerar infrecuente. El objetivo de este estudio es describir las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, así como los tratamientos recibidos y la respuesta a estos, y los desenlaces de interés de los pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis autoinmune atendidos en un hospital universitario de la ciudad de Cali, Colombia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte histórica que incluyó a pacientes mayores de 16 años de ambos sexos con diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI) atendidos en los servicios de urgencias, consulta externa, cuidado intensivo y hospitalización del Hospital Universitario Fundación Valle del Lili entre enero de 2014 y diciembre de 2020. Se realizó una búsqueda en el sistema institucional de *software* de historias clínicas SAP de los pacientes con diagnóstico CIE-10 K754 reportado en la correspondiente historia clínica de ingreso y posterior tamizaje (Figura 1) hasta obtener a los pacientes con diagnóstico definitivo de HAI, para lo cual se utilizó el sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA) de 2008<sup>(4)</sup>, de acuerdo con la Tabla 1. En los casos de síndrome de solapamiento se agregaron aquellos que cumplieran con las características bioquímicas, el perfil de autoanticuerpos, los hallazgos histológicos hepáticos y los hallazgos colan-

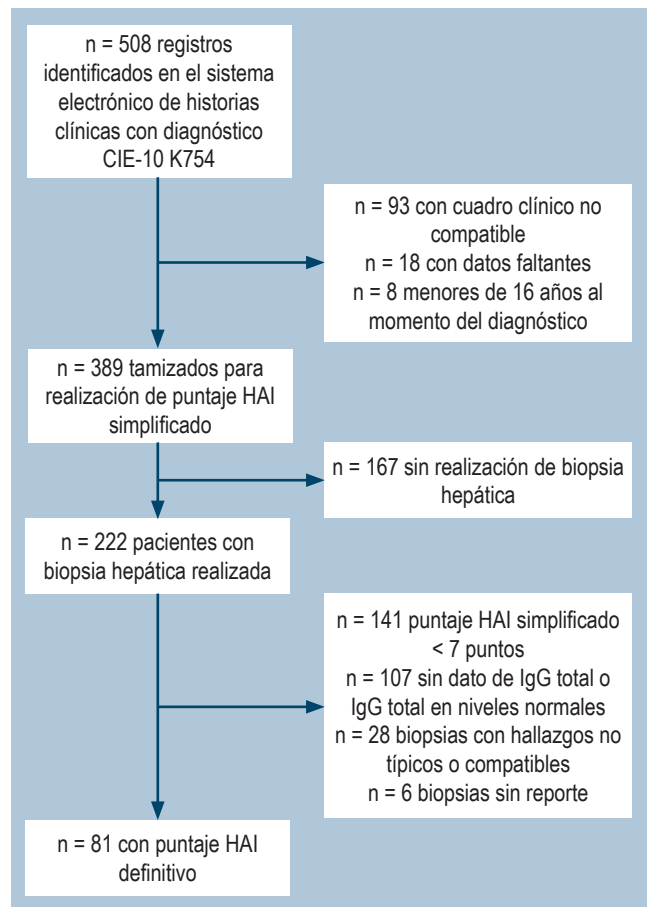


Figura 1. Diagrama de tamizaje del estudio. Fuente: elaboración propia.

**Tabla 1.** Criterios simplificados para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune

Variable	Punto de corte	Puntuación
ANA o SMA	≥ 1:40	1
ANA o SMA	≥ 1:80	2
Anti-LKM	≥ 1:40	2*
Anti-SLA	Positivo	2*
IgG sérica	> límite superior de normalidad	1
	> 1,10 veces el límite superior de normalidad	2
Histología hepática (evidencia de hepatitis como condición necesaria)	Compatible con hepatitis autoinmune	1
	Típica de hepatitis autoinmune	2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2
≥ 6 puntos: hepatitis autoinmune probable		
≥ 7 puntos: hepatitis autoinmune definida		
Histología típica de hepatitis autoinmune: hepatitis de interfase, infiltrados linfocítico/plasmocitario en espacios porta con extensión al lobulillo, emperipolesis, formación de rosetas		
Histología compatible con hepatitis autoinmune: hepatitis crónica con infiltrado linfocítico sin los otros hallazgos típicos de la hepatitis autoinmune.		

\*La sumatoria máxima para los puntos de los autoanticuerpos es 2. ANA: anticuerpos antinucleares. LKM: anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón; SLA: anticuerpos contra antígeno hepático soluble D; SMA: anticuerpos antimúsculo liso. Fuente: Hennes EM, et al.<sup>(4)</sup>

geográficos<sup>(5)</sup>. Se recogieron variables demográficas, clínicas, serológicas, histológicas y de tratamiento y desenlaces como aparición de cirrosis o cambio en el puntaje Child-Pugh, trasplante y muerte (relacionada o no con HAI).

Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y relativas, las variables continuas como media y desviación estándar si siguen una distribución normal o mediana, y rango intercuartílico (RIC) si no siguen una distribución normal. Esta investigación se acoge a los acuerdos internacionales en investigación biomédica del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y a la Resolución 8430 de 1993 de Colombia. Este estudio se clasifica como “sin riesgo”, por lo que no requiere de consentimiento informado. Los investigadores se comprometen a guardar la debida confidencialidad y privacidad de los sujetos de estudio.

Según la forma de presentación clínica, al momento del diagnóstico se clasificaron como asintomáticos con alteración de la bioquímica hepática a pacientes con ausencia de síntomas y presencia de anomalía bioquímica del perfil hepático. Síntomas inespecíficos: astenia, anorexia, prurito, pérdida de peso y dolor abdominal con evidencia de

alteración bioquímica hepática. Hepatitis aguda: dolor en el hipocondrio derecho, náuseas e ictericia, con un patrón de daño hepatocelular evidenciado en los laboratorios. Cirrosis hepática: presencia de signos clínicos de cirrosis (ginecomastia, telangiectasias, eritema palmar, circulación colateral, ascitis, y encefalopatía), bioquímicos (hipoalbuminemia, trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina). Insuficiencia hepática aguda: clínica de hepatitis aguda con coagulopatía y desarrollo de encefalopatía en las primeras 26 semanas después del inicio de la ictericia, de acuerdo con la definición descrita por O’Grady y colaboradores<sup>(6)</sup>. Hepatitis autoinmune *de novo*: pacientes con historia de trasplante hepático (sin diagnóstico de HAI pretrasplante) y que desarrollaron HAI en el período postrasplante.

El grado de fibrosis hepática por biopsia se evaluó según el puntaje METAVIR o por elastografía transitoria cuando fue realizada, con graduación de F0 a F4, en la que F0 indica ausencia de fibrosis y F4 fibrosis avanzada con cirrosis; asimismo, las características histológicas se clasificaron como no compatible, compatible o típica de HAI. En la evaluación de la respuesta al tratamiento se consideró

como *remisión bioquímica* a la normalización de transaminasas y de inmunoglobulina G (IgG); *remisión parcial* a la mejoría clínica y descenso de transaminasas, pero sin alcanzar normalización de las mismas, y como *no respuesta* a los que no alcanzaron a disminuir al menos un 25% los niveles de transaminasas tomando como referencia el nivel con las que inició el tratamiento. *Recaída* se definió como la elevación de ALT mayor de 3 veces el límite superior de normalidad y la elevación de IgG o empeoramiento de los hallazgos histológicos después de haber alcanzado la remisión con el tratamiento farmacológico.

## MANEJO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usó la plataforma BD Clinic protegida por contraseña y con servidores seguros para la consulta, descarga y almacenamiento de los datos recogidos. Solo las personas vinculadas al estudio tuvieron acceso a esta base de datos. A cada paciente que ingresó al estudio se le asignó un ID del estudio para asegurar el anonimato.

Para evaluar la calidad de los datos se tomó aleatoriamente el 10% de estos y se compararon los datos digitados con los documentos fuente. En caso de evidenciarse incongruencias, se tomaría otro 10% aleatorio y en caso de persistir las incongruencias se revisaría toda la base de datos.

## RESULTADOS

Un total de 81 pacientes cumplió los criterios de inclusión (**Figura 1**). El 80,2% de los pacientes eran mujeres, con una mediana de edad de 49 años (RIC: 30-61). Con respecto a las comorbilidades de autoinmunidad asociadas, el 28,4% las presentaba; entre este subgrupo la enfermedad tiroidea autoinmune fue la más frecuente (14,8%), seguida del síndrome de Sjögren (6,2%), artritis reumatoide (3,7%), lupus eritematoso sistémico (2,5%) y un caso de esclerosis sistémica. A la consulta de primera vez a la institución, la forma de presentación inicial más frecuente fue la hepatitis aguda (43,2%) y la alteración bioquímica como manifestación inicial se dio en el 24,7%; no se presentó debut con insuficiencia hepática aguda. La cirrosis hepática (tanto clínica como por métodos no invasivos) como presentación inicial se dio en el 17,3% de los pacientes, y al final del seguimiento pasó a 22,2% de la población; de ellos, el 72,2% estaba en estadio Child-Pugh A. El síndrome de solapamiento hepatitis autoinmune-cirrosis biliar primaria (HAI-CBP) se presentó en 13 pacientes (**Tabla 2**).

La histología correspondiente a hallazgos típicos se observó en 50 pacientes. Se obtuvo 29,6% de grado de fibrosis 0 o 1 a la valoración por el método histológico o por elastografía.

**Tabla 2.** Características clínicas de pacientes con hepatitis autoinmune

Variable	n	%
Edad*	49 (30-61)	
Sexo		
- Femenino	65	80,2
- Masculino	16	19,8
Enfermedades autoinmunes concomitantes		
- Ninguna	58	71,6
- Enfermedad tiroidea autoinmune	12	14,8
- Síndrome de Sjögren	5	6,2
- Artritis reumatoide	3	3,7
- Lupus eritematoso sistémico	2	2,5
- Esclerosis sistémica	1	1,2
Forma de presentación inicial		
- Hepatitis aguda	35	43,2
- Asintomático, solo alteración bioquímica	20	24,7
- Cirrosis	14	17,3
- Síntomas inespecíficos	12	14,8
- Insuficiencia hepática aguda	0	0,0
Cirrosis durante tiempo de seguimiento		
- No	63	77,8
- Sí	18	22,2
Estadio de cirrosis (puntaje Child-Pugh) n = 18		
- A	13	72,2
- B	5	27,8
- C	0	0,0
Síndrome de solapamiento		
- No	68	84,0
- Con CBP	13	16,0

CBP: cirrosis biliar primaria. Fuente: elaboración propia.

Con respecto a los parámetros de laboratorio, se obtuvieron niveles de aspartato-aminotransferasa (AST): 154 U/L (75,5-711,5), alanina-aminotransferasa (ALT): 150 U/L (79,5-509), bilirrubina total: 1,6 mg/dL (0,71-5,0), fosfatasa alcalina: 162 UI/L (100-280), IgG total: 20 g/L (17,1-28,8); el 88,9% tuvo positividad de anticuerpos anti-

nucleares mayor o igual a 1:80 diluciones y el 43,2% tuvo positividad para ASMA. No se presentó positividad de anticuerpos SLA o LKM en los 3 casos de pacientes dentro del tamizaje inicial en los que fueron evaluados (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Características de patología y laboratorio de pacientes con hepatitis autoinmune

Variable	n	%
Histología (n = 81)		
- Hallazgos típicos	50	61,7
- Hallazgos compatibles	31	38,3
Grado de fibrosis por biopsia o elastografía FibroScan (METAVIR index)		
- Grado 0	24	29,6
- Grado 1	24	29,6
- Grado 2	10	12,3
- Grado 3	5	6,3
- Grado 4 o cirrosis instaurada	18	22,2
Parámetros de laboratorio		
- AST (UI/L)*	154 (75,5-711,5)	
- ALT (UI/L)*	150 (79,5-509)	
- Bilirrubina total (mg/dL)*	1,6 (0,71-5,0)	
- Fosfatasa alcalina (UI/L)*	162 (100-280)	
- IgG total (gr/L)*	20 (17,1-28,8)	
Anticuerpos antinucleares (diluciones)		
- Negativos	9	11,1
- 1:80	19	23,5
- Mayor de 1:80	53	65,4
Anticuerpos antimúsculo liso (diluciones)		
- Negativos	46	56,8
- 1:40	15	18,5
- 1:80	5	6,2
- Mayor de 1:80	6	7,4
Anticuerpos LKM o SLA		
- Negativos o no realizados	81	100,00
- Positivos	0	0,00

\*Mediana y rango intercuartílico. Fuente: elaboración propia.

La combinación de prednisolona más azatioprina fue la más frecuentemente utilizada como terapia de inducción, así como de mantenimiento hasta el tiempo de seguimiento de los pacientes. En el 7,4% de pacientes no se reportó el inicio de la terapia de inducción. Se llegó a requerir terapias de segunda línea (específicamente micofenolato de mofetilo) en 4 pacientes. El 87% presentó criterios de respuesta y las recaídas se presentaron en 13,6% (**Tabla 4**). Se presentó un solo desenlace fatal, no relacionado directamente con el diagnóstico de HAI (bacteriemia en una paciente diagnosticada a los 26 años, con cirrosis Child-Pugh B durante la terapia de mantenimiento con prednisolona). Cuatro pacientes se llevaron a trasplante hepático y otros 5 pacientes estaban en la lista de trasplante durante el tiempo de seguimiento evaluado. Se presentó un cambio en el Child-Pugh o progresión a cirrosis en 19 pacientes (**Tabla 5**).

**Tabla 4.** Tratamientos de pacientes con hepatitis autoinmune

Variable	n	%
Terapia de inducción		
- Ninguno	6	7,4
- Prednisolona	10	12,3
- Prednisolona + azatioprina	64	79,0
- Otro	1	1,2
Respuesta		
- No	10	12,3
- Sí	71	87,7
Recaída		
- No	70	86,42
- Sí	11	13,58
Terapia de mantenimiento		
- Prednisolona	7	8,6
- Azatioprina	25	30,9
- Prednisolona + azatioprina	36	44,4
- Otros	4	4,9
- SD	9	11,1
Terapias de segunda línea		
- No se utilizó	77	95,1
- Micofenolato de mofetilo	4	4,9

SD: sin datos. Fuente: elaboración propia.

**Tabla 5.** Desenlaces de pacientes con hepatitis autoinmune

Variable	n	%
Muerte durante el seguimiento		
- No	80	98,8
- Sí	1	1,2
Trasplante hepático		
- No	77	95,1
- Sí	4	4,9
En lista de trasplante durante el seguimiento		
- No	76	93,8
- Sí	5	6,2
Cirrosis o cambio en el Child-Pugh inicial a la última valoración		
- No	62	76,5
- Sí	19	23,5

Fuente: elaboración propia.

## DISCUSIÓN

Se presenta un predominio de presentación de HAI en mujeres, similar a lo reportado en la literatura mundial<sup>(7,8)</sup>, y altamente consistente con otros estudios latinoamericanos<sup>(9,10)</sup>, por encima del 80%. Al menos una comorbilidad autoinmune se presentó en el 28,4% de los casos, menos que lo reportado por Karakaya y colaboradores<sup>(11)</sup>, aunque con una proporción muy similar de enfermedad tiroidea autoinmune, la cual es la más frecuente en estudios relacionados<sup>(12,13)</sup>, y que puede aparecer antes de la HAI o de forma concomitante. La hepatitis aguda y la presentación asintomática fueron las más frecuentes, hallazgo consistente con lo reportado en los estudios de Czaja<sup>(14)</sup> y Feld<sup>(15)</sup>. Se describió en el 24,7% una alteración del perfil bioquímico hepático (predominio de transaminasas en HAI y fosfatasa alcalina en síndromes de solapamiento), superior a lo detectado por Díaz y colaboradores<sup>(9)</sup>, por lo que el diagnóstico diferencial sigue siendo amplio a pesar de la ausencia de clínica.

La cirrosis como curso clínico es variable entre estudios; en nuestro estudio se presentó en el 17,3%, mientras que en una cohorte japonesa la fibrosis de grado 4 (en casos definitivos) se detectó en 8,3%<sup>(16)</sup>. Otros estudios reportan consistentemente un tercio de pacientes con cirrosis al diagnóstico (sin discriminar entre la clasificación por puntaje)<sup>(17,18)</sup>.

Las guías clínicas establecen un papel vital de la histología hepática para la confirmación diagnóstica, estadificación del grado de fibrosis, establecimiento del pronóstico

clínico y descarte de diagnósticos diferenciales. El 57% de los pacientes correspondientes al tamizaje inicial tuvieron una valoración histológica con biopsia (por laparoscopia o guiada por ecografía), de los cuales el 84,7% de estas mostraron hallazgos compatibles o típicos de HAI; en 34 pacientes, a pesar de que les fue realizada una biopsia, los cambios histológicos no fueron sugestivos, faltó el reporte definitivo o la muestra fue insuficiente. Solo el 20,8% del total tamizado tenía un puntaje simplificado de 7 puntos o superior para confirmar el diagnóstico definitivo de hepatitis autoinmune; lo anterior evidencia el persistente infradiagnóstico en países de bajos a medianos ingresos. Aunque el resto de parámetros incluidos en los puntajes permiten lograr el diagnóstico de acuerdo con las guías más recientes<sup>(19,20)</sup>, optamos por utilizar como criterios de inclusión el puntaje definitivo en pacientes con biopsia hepática realizada con reporte de características compatibles o típicas. A partir del tamizaje inicial se obtuvieron 50 pacientes con puntaje probable con biopsia realizada y 55 pacientes con HAI probables sin reporte de biopsia. Son estas mismas limitaciones las que dificultan una valoración seriada y apropiada del estado de fibrosis, aspecto que tiene implicaciones en la mortalidad<sup>(21)</sup>. La frecuencia de sobreposición HAI-CBP es similar a lo descrito en la literatura<sup>(22)</sup>, y también se ha encontrado una mayor frecuencia (con base en los criterios de París)<sup>(23)</sup> en los pacientes de ascendencia hispánica que en los no hispánicos (31% frente al 13%).

El tratamiento temprano es indispensable dado que hasta el 17% de los pacientes no tratados con hepatitis de interfase a la histología diagnóstica evolucionan a cirrosis a 5 años, y aquellos con necrosis en puentes en 82% a 5 años y con mortalidad cercana a 40%-50%, mientras que con tratamiento temprano tienen una expectativa de vida similar a la de los pacientes sin HAI<sup>(24)</sup>. Para el tiempo del seguimiento del presente estudio, el tratamiento de inducción estaba basado en la combinación de prednisolona con azatioprina (de similar efecto benéfico frente a monoterapia con prednisolona)<sup>(25)</sup>, pero con menor tasa de efectos adversos<sup>(26)</sup>, que incluyen diabetes, obesidad, osteoporosis, hipertensión o labilidad emocional<sup>(27)</sup>. En nuestro estudio se presentó un caso de pancitopenia por azatioprina con posterior fallecimiento.

Con respecto a la terapia de mantenimiento, los datos fueron mucho más heterogéneos, con 75,3% de pacientes con régimen basado en azatioprina (en monoterapia o en combinación con dosis mínimas de prednisolona) y uso de terapias de segunda línea en 4 pacientes (específicamente, micofenolato de mofetilo). Según la guía más reciente de la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) de 2019<sup>(19)</sup>, no hay cambios importantes en la farmacoterapia que hayan incidido en un cambio de tendencias de tratamiento en nues-

tro estudio. El porcentaje de recaída fue similar al de otro estudio colombiano<sup>(9)</sup> (también principalmente por abandono y mala adherencia a la terapia), en su gran mayoría se presentaron en los primeros 24 meses, similar a lo descrito por Czaja y colaboradores<sup>(28)</sup>. Los factores relacionados adicionales incluyen la duración del tratamiento adherente y del tiempo de enfermedad inactiva antes de la retirada de los fármacos, estrés psicológico<sup>(29)</sup>, enfermedad autoinmune concurrente, polifarmacia<sup>(30)</sup>, niveles de ALT e IgG a la retirada y la monoterapia con prednisolona, que propenden a mayores tasas de desarrollo de cirrosis, muerte y necesidad de trasplante hepático<sup>(31)</sup>. Aquellos son factores a identificar y evaluar durante el seguimiento de los pacientes (especialmente en países con dificultades en acceso a tratamientos y consultas especializadas).

Se trasplantaron cuatro pacientes (4,9%) con HAI definitivo, todos con edad menor de 40 años; no se presentaron casos de mortalidad ni de insuficiencia hepática aguda durante el seguimiento evaluado. El único caso de muerte de esta población fue no relacionado con HAI en un paciente cirrótico. De los 389 pacientes del tamizaje inicial murieron 25 (6,4%): 11 tuvieron casos relacionados con complicaciones de cirrosis (4 con hemorragia varicosa, 4 por infecciones asociadas con peritonitis bacteriana espontánea [PBE] y bacteriemia, 1 síndrome hepatorenal, 1 insuficiencia hepática aguda y 1 hepatocarcinoma metastásico). Se presentaron 14 muertes no relacionadas con HAI (6 asociadas con infecciones bacterianas y fúngicas no asociadas con PBE, 3 asociadas con neoplasias no hepatocarcinoma, 2 infecciones graves por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 [SARS-CoV-2], uno con sangrado masivo en el postrasplante hepático inmediato, uno con disfunción aguda de injerto en menos de 48 horas postrasplante y uno con hemorragia no varicosa). No se presentaron muertes de etiología cardiovascular, a diferencia del estudio de Borssen<sup>(32)</sup>, que reportó un 22% de esta etiología. Tres pacientes fallecieron por complicaciones tempranas postrasplante (dos por complicaciones de sangrado masivo con requerimiento de reintervención y uno con disfunción hiperaguda de injerto con indicación de urgencia cero de retrasplante).

El solo diagnóstico de hepatitis autoinmune confiere riesgos estadísticamente significativos de enfermedad cardiovascular, enfermedades hepáticas y malignidad extrahepática a largo plazo<sup>(8)</sup>. La ausencia de tratamiento tiene implicación pronóstica en la supervivencia (del 50% a 5 años y de 10% a 10 años), el uso de inmunosupresión permite la remisión completa en el 90% de los pacientes<sup>(33)</sup>. A pesar del beneficio del diagnóstico temprano, la detección en la juventud se ha catalogado como una variable independiente de respuesta incompleta al tratamiento<sup>(34)</sup>.

Entre tanto, la presencia de cirrosis al diagnóstico mantiene una discrepancia como factor pronóstico independiente para falta de respuesta, es relevante en las cohortes alemana<sup>(35)</sup> y canadiense<sup>(15)</sup>, y estadísticamente no significativa en una cohorte<sup>(36)</sup>; y esto parece estar relacionado con factores geográficos y genéticos de las poblaciones estudiadas. Para diciembre de 2020 estaban en lista para trasplante hepático 15 pacientes.

Llamativamente, los pacientes catalogados con puntaje definitivo tuvieron menores porcentajes de cirrosis a la presentación, alto porcentaje de respuesta bioquímica, baja recaída y menor mortalidad; lo anterior puede corresponder al impacto del uso de la histología temprana como método diagnóstico y guía del tratamiento, además del pronto inicio de inmunosupresión en el alto porcentaje de pacientes no cirróticos al diagnóstico. Al comparar este grupo con los pacientes con puntaje probable las características son similares, hallazgos semejantes al estudio de Fujita y colaboradores, en el que no reportaron diferencias pronósticas significativas al comparar a los pacientes con clasificación definitiva frente a la probable y, por ende, deberían de manejarse de la misma manera<sup>(16)</sup>.

La poca presencia de pacientes con puntajes definitivos con los datos disponibles al seguimiento podría explicarse por varias razones: antes de la consulta inicial muchos ya venían con tratamiento de mantenimiento y niveles de IgG total normalizados de manera sostenida (consistentes con respuesta clínica) o sin datos de la IgG total inicial, deficiente especificidad de los autoanticuerpos (en 31 de 188 pacientes con biopsia hepática con hallazgos típicos o compatibles los ANA y ASMA fueron negativos). Adicionalmente, aunque la literatura es clara acerca del valor de la biopsia de hígado con fines diagnósticos y de pronóstico, en el 43% de los pacientes tamizados para la realización del puntaje HAI simplificado no se les realizó, debido a una baja probabilidad pretest al valorar los otros componentes del puntaje (llamativamente 35 pacientes con biopsias típicas o compatibles, pero con IgG normal y autoanticuerpos negativos), contraindicaciones clínicas para el procedimiento, respuesta clínica de larga data a pesar de la ausencia de biopsia e incluso casos de dificultades administrativas.

La biopsia no se utiliza de manera rutinaria para la evaluación de la remisión y seguimiento de fibrosis<sup>(37)</sup>, lo cual manifiesta la necesidad de usar métodos no invasivos como la elastografía hepática y, más recientemente, la medición de marcadores inflamatorios como herramienta rápida. La elastografía transitoria se correlaciona positivamente con el estadio de fibrosis histológica con una precisión similar a la de otras enfermedades hepáticas crónicas, aunque con el inconveniente de la inflamación hepática como confu-

sor, que puede conducir a la sobreestimación de la rigidez hepática (a tener en cuenta en pacientes que reciben inmunosupresión). En general, los puntajes APRI, FIB-4 y AAR tienen baja precisión diagnóstica<sup>(38)</sup>; sin embargo, se ha encontrado que la relación inmunoglobulina:plaquetas y el *ratio* linfocitos:plaquetas se asocian de forma independiente con el estadio de fibrosis hepática en HAI sin tratamiento previo<sup>(39)</sup>. Se resaltan aún más estas controversias sobre el diagnóstico en el hecho de que en 63 pacientes a quienes no se les realizó biopsia hepática y en 6 pacientes con biopsia con hallazgos típicos, pero autoanticuerpos negativos se logró obtener un puntaje probable para HAI. Precisamente, los casos seronegativos son un reto diagnóstico dado que los pacientes pueden resultar con diagnóstico de HAI con el uso del puntaje clásico, pero negativo con el puntaje simplificado, como reportó Sherigar y colaboradores<sup>(40)</sup> (incluso llegando a descartarse HAI con este último método), además del efecto de la baja especificidad de los anticuerpos antinucleares en HAI; en la práctica clínica, muchos de estos se diagnostican como de etiología criptogénica.

## CONCLUSIÓN

Los pacientes con HAI definitivo son en su mayoría adultos de mediana edad y mujeres, similar a lo encontrado en la literatura. Se encontró un bajo porcentaje de cirrosis al momento del diagnóstico y en estadios más tempranos, lo anterior pudo incidir sobre la baja mortalidad y ausencia de insuficiencia hepática aguda, además de la baja tasa de requerimiento de trasplante hepático; sin embargo, se requieren tiempos de seguimiento más prolongados para tener una mejor estimación de los desenlaces. El bajo porcentaje de biopsia hepática es la limitante más importante en nuestro medio para el diagnóstico apropiado de HAI definitivo y, por ende, en los desenlaces clínicos, por lo cual es importante plantear alternativas diagnósticas no invasivas y de mayor disponibilidad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Strassburg CP, Manns MP. Therapy of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(6):673-87. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.08.003>
2. Puustinen L, Barner-Rasmussen N, Pukkala E, Färkkilä M. Incidence, prevalence, and causes of death of patients with autoimmune hepatitis: A nationwide register-based cohort study in Finland. *Dig Liver Dis.* 2019;51(9):1294-1299. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.01.015>
3. Lv T, Li M, Zeng N, Zhang J, Li S, Chen S, et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(10):1676-1684. <https://doi.org/10.1111/jgh.14746>
4. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169-176. <https://doi.org/10.1002/hep.22322>
5. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):2051-2057. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05921.x>
6. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342(8866):273-5. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91818-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91818-7)
7. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol.* 2014;60(3):612-617. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.020>
8. Sharma R, Verna EC, Söderling J, Roelstraete B, Hagström H, Ludvigsson JF. Increased Mortality Risk in Autoimmune Hepatitis: A Nationwide Population-Based Cohort Study With Histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(12):2636-2647.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.006>
9. Díaz-Ramírez GS, Marín-Zuluaga JJ, Donado-Gómez JH, Muñoz-Maya O, Santos-Sánchez Ó, Restrepo-Gutiérrez JC. Caracterización de los pacientes con hepatitis autoinmune de un hospital universitario, Medellín-Colombia: estudio de cohorte. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(2):87-96. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.09.003>
10. Estrada C. Caracterización clínica de pacientes con hepatitis autoinmune atendidos en una institución de salud de la región caribe colombiana. Barranquilla: Universidad Libre; 2019.
11. Karakaya F, Oztekin S, Ozturk Y, Kalkan C, Melekoglu Ellik Z, Elhan AH, et al. Clinical significance of concomitant extrahepatic autoimmune disease in patients with autoimmune liver disease. *Hepatology Forum.* 2021;2(1):3-6. <https://doi.org/10.14744/hf.2020.2020.0028>
12. Wong GW, Heneghan MA. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:25-35. <https://doi.org/10.1159/000440707>



13. Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, Berlot AH, Purnak T, Muratori L, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(5):531-534. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328350f95b>
14. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2016;10(2):177-203. <https://doi.org/10.5009/gnl15352>
15. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology.* 2005;42(1):53-62. <https://doi.org/10.1002/hep.20732>
16. Fujita K, Oura K, Tadokoro T, Nakahara M, Tani J, Morishita A, et al. Prognosis of probable autoimmune hepatitis patients: a single-center study in Japan. *Intern Emerg Med.* 2021;16(8):2155-2162. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02720-0>
17. Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. *World J Hepatol.* 2016;8(28):1157-1168. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i28.1157>
18. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:53-64. <https://doi.org/10.1159/000440747>
19. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722. <https://doi.org/10.1002/hep.31065>
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971-1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>
21. van den Brand FF, van der Veen KS, de Boer YS, van Gerven NM, Lissenberg-Witte BI, Beuers U, et al. Increased Mortality Among Patients With vs Without Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(5):940-947.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.046>
22. To U, Silveira M. Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(3):603-611. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.010>
23. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology.* 1998;28(2):296-301. <https://doi.org/10.1002/hep.510280203>
24. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis-Update 2015. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S100-S111. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.005>
25. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol.* 2010;53(1):191-198. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.037>
26. Tan P, Marotta P, Ghent C, Adams P. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2005;25(4):728-733. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01121.x>
27. Sandusadee N, Sukeepaisarnjaroen W, Suttichaimongkol T. Prognostic factors for remission, relapse, and treatment complications in type 1 autoimmune hepatitis. *Heliyon.* 2020;6(4):e03767. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03767>
28. Czaja AJ. Late relapse of type 1 autoimmune hepatitis after corticosteroid withdrawal. *Dig Dis Sci.* 2010;55(6):1761-1769. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1243-0>
29. Srivastava S, Boyer JL. Psychological stress is associated with relapse in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2010;30(10):1439-1447. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02333.x>
30. van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol.* 2013;58(1):141-147. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.009>
31. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2007;27(4):507-515. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01444.x>
32. Danielsson Borssén Å, Marschall HU, Bergquist A, Bergquist A, Rorsman F, Weiland O, et al. Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(9):1022-1028. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1335772>
33. Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology.* 1988;95(2):448-453. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90503-3](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90503-3)
34. Muratori P, Lalanne C, Bianchi G, Lenzi M, Muratori L. Predictive factors of poor response to therapy in Autoimmune Hepatitis. *Dig Liver Dis.* 2016;48(9):1078-1081. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.06.018>
35. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, et al. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2015;62(5):1524-1535. <https://doi.org/10.1002/hep.27983>
36. Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, Umemura T, Joshita S, Komatsu M, et al. Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2012;56(2):668-676. <https://doi.org/10.1002/hep.25658>

37. Gleeson D. Long-Term Outcomes of Autoimmune Hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;14(1):24-28. <https://doi.org/10.1002/cld.797>
38. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu); Clinical Practice Guideline Panel; Chair.; EASL Governing Board representative.; Panel members.. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
39. Yuan X, Duan SZ, Cao J, Gao N, Xu J, Zhang L. Noninvasive inflammatory markers for assessing liver fibrosis stage in autoimmune hepatitis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(11):1467-1474. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001437>
40. Sherigar JM, Yavgeniy A, Guss D, Ngo N, Mohanty S. Seronegative Autoimmune Hepatitis A Clinically Challenging Difficult Diagnosis. *Case Rep Med*. 2017;2017:3516234. <https://doi.org/10.1155/2017/3516234>

# Carga de la enfermedad de cáncer gástrico desde 2010 hasta 2019 en Tunja, Boyacá, Colombia

## The Burden of Gastric Cancer Disease from 2010 to 2019 in Tunja, Boyacá, Colombia

Clara Patricia Barreto-Noratto,<sup>1\*</sup>  Luis Manuel Limas-Solano,<sup>2</sup>  Alexandra Porras-Ramírez,<sup>3</sup>  Alejandro Rico-Mendoza.<sup>3</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Barreto-Noratto CP, Limas-Solano LM, Porras-Ramírez A, Rico-Mendoza A. Carga de la enfermedad de cáncer gástrico desde 2010 hasta 2019 en Tunja, Boyacá, Colombia. *Revista colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):12-18. <https://doi.org/10.22516/25007440.916>

<sup>1</sup> Docente, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja, Boyacá, Colombia.

<sup>2</sup> Servicio de gastroenterología, Hospital San Rafael de Tunja. Tunja, Boyacá, Colombia.

<sup>3</sup> Maestría en Epidemiología, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: Clara Patricia Barreto-Noratto. [clarapbarreton@gmail.com](mailto:clarapbarreton@gmail.com)

Fecha recibido: 31/05/2022

Fecha aceptado: 16/12/2022



### Resumen

**Introducción:** el cáncer gástrico (CG) es la primera causa de muerte por neoplasia en Colombia, con 6451 muertes durante el 2020. Esta patología y sus manifestaciones crónicas plantean un desafío en la salud pública. El objetivo fue estimar la carga de enfermedad por CG en Tunja, Boyacá, durante los años 2010 a 2019. **Metodología:** se realizó un estudio ecológico exploratorio en el que se utilizó como unidad de medida los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Se emplearon las bases de datos de mortalidad del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) e información de la prevalencia desde los registros del Sistema Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO). Las muertes y los casos de CG se agruparon y luego se ajustaron para controlar sesgos. **Resultados:** en el período 2010-2019 se perdieron 34,2 AVAD por cada 1000 personas secundarios a CG en Tunja, de los cuales 30,5 fueron debido a años perdidos por muerte prematura y 3,72 por años vividos con discapacidad. Se encontró que los AVAD por muerte prematura superan a los AVAD por discapacidad. **Conclusión:** la carga de morbilidad por CG en el período 2010 a 2019 para la ciudad de Tunja fue similar a la carga de otros cánceres y fue debido a años de vida perdidos por muerte prematura, motivo por el cual se deben realizar esfuerzos de salud pública para aumentar la detección temprana.

### Palabras clave

Cáncer gástrico, incidencia, mortalidad, años de vida ajustados por discapacidad.

### Abstract

**Introduction:** Gastric cancer (GC) is the first cause of death by neoplasm in Colombia, with 6,451 deaths in 2020. This pathology and its chronic manifestations pose a public health challenge. The objective is to estimate the disease burden of GC in Tunja, Boyacá, from 2010 to 2019. **Materials and methods:** An exploratory ecological study was conducted using disability-adjusted life years (DALYs) as the unit of measurement. The National Administrative Department of Statistics (DANE) mortality databases and prevalence information from the Integrated Social Protection Information System (SISPRO) records were used. Deaths and GC cases were pooled and then adjusted to control for bias. **Results:** In 2010-2019, 34.2 DALYs were lost for every 1,000 people secondary to GC in Tunja, 30.5 were due to years lost due to premature death, and 3.72 were due to years lived with disability. DALYs due to premature death were found to exceed DALYs due to disability. **Conclusion:** The morbidity burden of GC from 2010 to 2019 for Tunja was similar to that of other cancers because of years of life lost due to premature death, so public health efforts should be made to increase early detection.

### Keywords

Gastric cancer, incidence, mortality, disability-adjusted life years.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es un problema de salud mundial, a pesar de disminuir globalmente su incidencia desde 1975; se presenta más frecuentemente en hombres y personas mayores de 65 años<sup>(1)</sup>. Para el 2020 ocupó el quinto puesto a nivel mundial en incidencia y el cuarto puesto en mortalidad con 768 793 casos<sup>(2)</sup>; para el mismo año, en Colombia la incidencia fue de 8214 (7,3%) casos y es la primera causa de muerte por enfermedades neoplásicas con 6451 (11,7%) muertes<sup>(2)</sup>. Al ser un padecimiento que suele presentarse de forma asintomática, en Colombia el diagnóstico se realiza en una etapa con pocas o nulas posibilidades de un manejo óptimo<sup>(3)</sup>.

Los años de vida potencialmente perdidos registrados en Colombia por CG son menores a los de otros países con incidencias similares<sup>(4)</sup>; el departamento de Boyacá está catalogado como zona de alto riesgo en conjunto con otras regiones como el departamento de Nariño con 13,38 y 15,72 muertes por cada 100 000 habitantes, respectivamente, durante el 2014<sup>(5,6)</sup>, y ambos departamentos se mantuvieron en 2021 por encima del promedio nacional de 5,26 muertes por cada 100 000<sup>(7)</sup>.

La carga de enfermedad atribuible a neoplasias durante el 2020 fue de 0,75% del total de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel mundial con 4 581 860 y el CG aportó 0,04% del total de AVAD con 246 437. En Colombia<sup>(8)</sup>, la supervivencia es de 15,4% a 18,8% para el período de 2010 a 2014; muy por debajo del promedio de Estados Unidos, que presenta una supervivencia a 5 años del 33,6%<sup>(9)</sup>. Incluso en algunos municipios como Bucaramanga, Santander, presentan una tasa de supervivencia a 5 años del 11%<sup>(10)</sup>, que refleja el problema de esta neoplasia a nivel nacional.

Varios estudios de carga de enfermedad en el país se han realizado previamente<sup>(4,11,12)</sup>. Ante las características de la altiplanicie cundiboyacense, que es una zona de tierras altas y planas, ubicada en la Cordillera Oriental de los Andes, y Tunja, Boyacá, la capital más alta sobre el nivel del mar en Colombia, con 179 263 habitantes<sup>(13)</sup>, surgió la necesidad de realizar el estudio de la carga de enfermedad por discapacidad secundaria a CG en una población de alto riesgo. Aunque con el presente estudio no se va a determinar la prevalencia de *Helicobacter pylori* en la ciudad, según el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer, existen otros factores como el componente dietético, los alimentos conservados en salazón, el bajo consumo de frutas y el consumo de alcohol, que pueden ser factores de riesgo para el desarrollo del CG<sup>(14,15)</sup>, este último con un alta prevalencia en el departamento de Boyacá<sup>(16)</sup>.

Es importante señalar que el 95,6%<sup>(13)</sup> de la población de Tunja reside en el sector urbano. Adicional a esto, se ubica a

2775 metros sobre el nivel del mar<sup>(17)</sup> y, según algunos estudios<sup>(18,19)</sup>, vivir a más de 2000 metros sobre el nivel del mar podría favorecer el desarrollo del CG.

El objetivo de este trabajo fue estimar la carga medida en AVAD del CG en Tunja, Colombia, con datos de prevalencia provenientes del Ministerio de Protección Social y con la metodología establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## METODOLOGÍA

### Tipo de estudio

Se trata de un estudio de carga de enfermedad ecológico exploratorio que estima los años de vida potencialmente perdidos por discapacidad secundaria al CG en Tunja, Boyacá, durante los años 2010 a 2019.

### Fuente de información

La información de mortalidad de CG fue obtenida desde el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) y la información de la prevalencia desde los registros del Sistema Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO). La fuente principal de SISPRO es el Registro Individual de Prestación de Servicios de Salud (RIPS) centralizado por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

Para el análisis se tomaron los datos desde el 2010 al 2019 de Tunja. Se incluyeron los códigos de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) relacionados con CG desde C160 a C169 (tumor maligno del cardias, fondo gástrico, cuerpo del estómago, antro pilórico, píloro, curvatura menor y curvatura mayor del estómago, y tumor maligno del estómago, parte no especificada). Posteriormente, se realizó una cuantificación de pacientes con diagnóstico principal con los códigos CIE-10 mencionados, estratificados por sexo, ciclos de vida, año de reporte y residentes en Tunja. Para la prevalencia de CG se tuvo como denominador poblacional la información del DANE<sup>(20)</sup>, agrupado por ciclos de vida por año.

### Población en riesgo

Las personas que viven en áreas de alta prevalencia de CG en Colombia están ubicadas en los departamentos de Quindío, Cauca, Nariño y Boyacá. Se definió como la población en riesgo para este estudio a los habitantes de Tunja.

### Consideraciones éticas

Esta investigación se rigió por los principios establecidos en la Declaración de Helsinki<sup>(21)</sup> y la Resolución 8430<sup>(22)</sup>

del Ministerio de Salud de Colombia, en la cual, al ser un estudio documental retrospectivo, se considera una investigación sin riesgo.

## ANÁLISIS DE DATOS

Los AVAD se calcularon a partir de la suma de los AVPM (años de vida perdidos por muerte prematura), que indican la mortalidad atribuible a la enfermedad, y los AVVD (años de vida vividos con discapacidad), que indican la morbilidad por la enfermedad, de acuerdo con la metodología de la OMS. De esta forma, los datos recolectados (DANE y SISPRO) se organizaron en hojas de cálculo en Excel 365 para su análisis. Para el cálculo de AVVD se tuvo en cuenta el peso por discapacidad dado según los valores aportados por el estudio de carga de la enfermedad de 2010<sup>(23,24)</sup>; sin embargo, y debido a un acercamiento a la región, se decidió seguir por el peso por discapacidad sugerido por el panel de expertos en un estudio previo<sup>(4)</sup>, en el que se realiza un peso ponderado de 0,278 para el tiempo vivido con CG en Colombia; se usó una expectativa de vida al nacer de 82,4 años para hombres y mujeres, y según los quinquenios se empleó la expectativa para cada rango de edad, sin tasa de descuento ni ajuste por edad<sup>(23)</sup>. Posteriormente, con la plantilla de la OMS<sup>(25)</sup> para el cálculo de la carga de enfermedad, se obtuvieron los AVAD.

## RESULTADOS

En la ciudad de Tunja, según los RIPS recolectados durante los años 2010 a 2019, se atendieron a 583 pacientes con diagnóstico confirmado de CG, 51,5% hombres y 48,5% mujeres (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Personas atendidas con diagnóstico de CG por grupos de edad y sexo de 2010 a 2019 en Tunja

Edad	Femenino	Masculino	Total
5-14	1	0	1
15-29	5	4	9
30-44	39	20	59
45-59	79	69	148
60-69	59	80	139
70-79	67	78	145
80+	33	49	82
Total	283	300	583

Elaboración propia a partir de información obtenida de los RIPS, centralizado por el Ministerio de Salud y Protección social.

La prevalencia estimada de CG durante 10 años para la población mayor de 30 años fue de 7,6 por cada 1000 hombres y 6,1 por cada 1000 mujeres (**Tabla 2**).

Durante la década estudiada, el 79% de la población diagnosticada con CG estaba entre los 45 y 79 años.

Con respecto a la incidencia estimada (**Tabla 3**), se aprecia un aumento de los casos durante los ciclos vitales de 60 a 79 años. Se detectaron 249 defunciones en 6 grupos etarios: 15 a 29 años, 30 a 44 años, 45 a 59 años, 60 a 69 años, 70 a 79 años y 80 años o más. De estas muertes se calcularon los AVPM por 1000 habitantes.

Se calcularon los años perdidos por muerte prematura por CG y se encontró una mayor frecuencia en el sexo masculino (**Figura 1**).

El total de los AVAD se calculó a partir de los casos de cada grupo etario, así como del promedio de supervivencia de la enfermedad reportado en la literatura referente a Colombia<sup>(10)</sup>. Durante los años de 2010 a 2019 se perdieron 34,2 AVAD por cada 1000 personas secundario a CG con una tasa para la población de Tunja de 1,7/1000 habitantes. El 10,9% de los AVAD correspondieron a pérdidas por discapacidad. El grupo etario con más AVAD fue el de 45 a 59 años, que aporta el 34% del total, seguido por el grupo de 60 a 69 años con 27,4% (**Tabla 4**).

## DISCUSIÓN

El CG es una causa importante de morbimortalidad en muchas partes del mundo. Asia, Centroamérica y Suramérica son las regiones con mayor incidencia y mortalidad; sin embargo, se espera un aumento a nivel mundial del 80% en su comportamiento epidemiológico para el año 2030<sup>(1,26)</sup>. En Colombia fue la primera causa de muerte por neoplasias durante el 2020<sup>(2)</sup> y la tercera en incidencia<sup>(27)</sup>; no obstante, históricamente, los planes de tamizaje y detección temprana son escasos en comparación con otros cánceres priorizados como el cervicouterino, mama o próstata, y con el impacto global por la pandemia por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) los planes de tamizaje se han visto más restringidos<sup>(28)</sup>. El propósito de este estudio fue describir la carga de la enfermedad por CG en Tunja en un decenio con base en registros oficiales; de este modo se contribuye con otros estudios de similares características ya que es una ciudad del altiplano colombiano con factores de riesgo<sup>(16,29)</sup> comunes a otros municipios con alta o similar mortalidad por CG.

Las neoplasias ocupan el segundo puesto en carga de enfermedad a nivel global<sup>(30)</sup>. Estos datos varían según la ubicación geográfica, por ejemplo, en Corea se estimó que en el período del 2000-2020 el AVAD para CG sería de 445/100 000<sup>(24)</sup>, mientras que en un país cercano, como México, entre 2010 y 2014 el AVAD para CG fue de 80/100 000 para hombres

**Tabla 2.** Prevalencia por cada 1000 habitantes de 2010 a 2019 de CG en hombres y mujeres por ciclo de vida en Tunja

Ciclo vital	Hombre			Mujer			Total		
	Población	Casos	Prevalencia	Población	Casos	Prevalencia	Población	Casos	Prevalencia
5-14	137 625	0	0	137 625	1	0,007	275 250	1	0,003
15-29	260 514	4	0,015	260 514	5	0,019	521 028	9	0,017
30-44	214 729	20	0,093	214 729	39	0,181	429 458	59	0,137
45-59	166 670	69	0,414	166 670	79	0,474	333 340	148	0,444
60-69	62 729	80	1,276	62 729	59	0,940	125 458	139	1,108
70-79	29 287	78	2,666	29 287	67	2,290	58 574	145	2,478
80+	15 275	49	3,213	15 275	33	2,162	30 550	82	2,687
Total	886 829	300	7,678	886 829	283	6,076	1 773 658	583	6,877

Elaboración propia a partir de información obtenida de los RIPS, centralizado por el Ministerio de Salud y Protección social.

**Tabla 3.** Incidencia estimada por cada 1000 habitantes entre 2010 y 2019 de CG en hombres y mujeres por ciclo de vida en Tunja

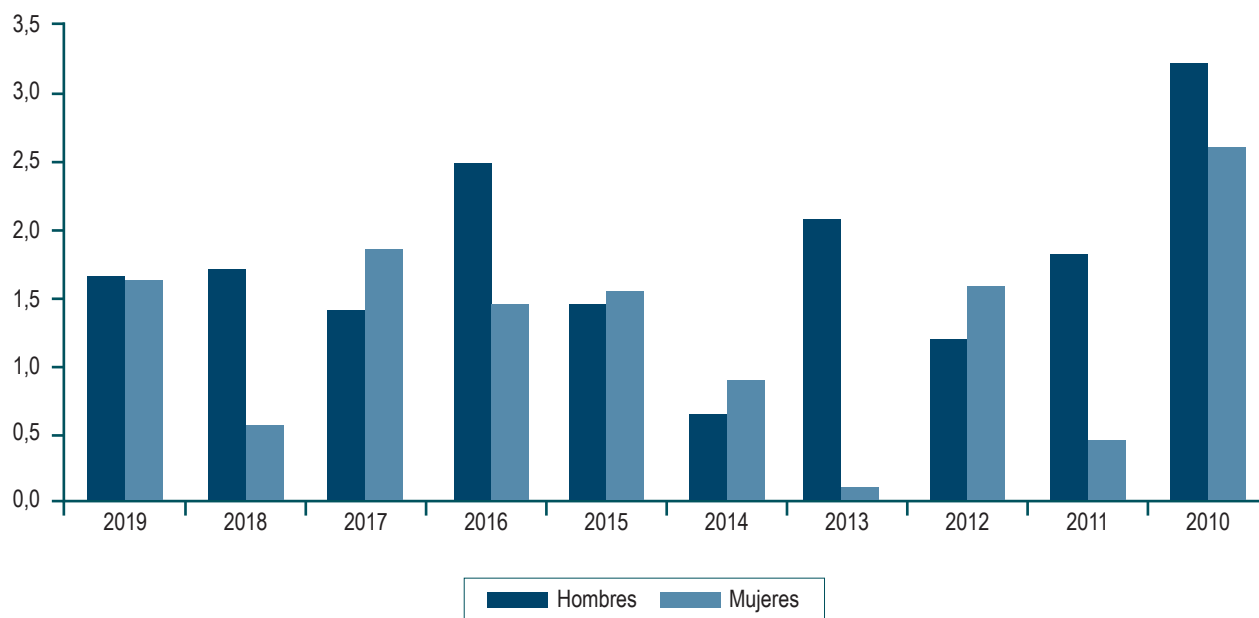
Incidencia	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
15-29	0,000	-	0,046	-	-	0,045	-	-	0,043	-
30-44	0,000	0,065	0,063	-	0,179	0,117	-	-	0,055	0,054
45-59	0,000	0,001	0,367	0,179	0,436	-	0,083	0,728	0,079	0,386
60-69	-	0,002	-	1,239	0,940	2,232	-	1,019	1,364	1,107
70-79	0,005	3,521	-	-	2,615	-	-	0,002	1,412	2,660
≥ 80	3,130	0,006	-	4,819	2,326	1,124	0,002	5,371	6,309	-

Elaboración propia a partir de información obtenida de los RIPS, centralizado por el Ministerio de Salud y Protección social.

**Tabla 4.** Distribución de AVPM, AVVD, AVAD por CG en Tunja, según año (tasas por 1000 habitantes)

Año	AVPM		AVVD		AVAD	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
2019	1,7	1,64	0,3	-0,01	2,0	1,6
2018	1,7	0,59	0,3	0,42	2,0	1,0
2017	1,4	1,86	-0,1	0,11	1,3	2,0
2016	2,5	1,46	0,3	-0,16	2,8	1,3
2015	1,5	1,56	0,2	0,28	1,7	1,8
2014	0,6	0,91	0,2	0,03	0,9	0,9
2013	2,1	0,13	-0,1	-0,06	1,9	0,1
2012	1,2	1,60	0,5	0,36	1,7	2,0
2011	1,8	0,45	0,2	0,22	2,1	0,7
2010	3,2	2,61	0,6	0,10	3,8	2,7
Total	17,7	12,8	2,4	1,3	20,1	14,1

Elaboración propia.



**Figura 1.** Años de vida perdidos por muerte prematura secundaria al CG según el sexo en Tunja durante los años 2010 a 2019 (por 1000 habitantes). Elaboración propia.

y 85,7/100 000 para mujeres<sup>(31)</sup>; entre tanto, en la población colombiana fue de 172,7/100 000 durante el 2017<sup>(4)</sup> y 131,5/100 000 AVAD para 2006 en Santander<sup>(32)</sup>; sin embargo, en el presente estudio fue de 170/100 000 habitantes, datos similares a los últimos reportados en el país<sup>(4)</sup>. Según Sierra y colaboradores<sup>(26)</sup>, Colombia y Sudamérica se consideran como zonas de alta incidencia y mortalidad por CG a nivel mundial, los resultados del presente estudio son concordantes con otras cifras medidas en el país y validan la alta carga por discapacidad secundaria a CG en nuestro medio.

Es importante señalar que, en la concepción de esta investigación, los autores tuvieron como hipótesis que los AVAD por CG en Tunja (Boyacá) eran mayores; no obstante, los resultados dan cuenta de 34,2 años de vida perdidos durante la década en estudio en una población con predominio de edad entre 45 y 59 años, en quienes la esperanza de vida es de 82,4 años según la OMS y de 77 años según el DANE<sup>(33)</sup>. Esto llama la atención ya que a pesar de que el 89,1% de los AVAD fueron debidos a AVPM, datos concordantes con la literatura a nivel mundial<sup>(33,34)</sup>, la población descrita en este estudio es más joven y de predominio femenino, lo cual difiere a lo reportado a otras investigaciones a nivel departamental<sup>(35)</sup>, nacional<sup>(4)</sup> y mundial<sup>(36)</sup>, que puede corresponder a un sesgo de información ya que los datos fueron obtenidos a partir de fuentes secundarias oficiales (SISPRO); no obstante, estos dependen del adecuado diligenciamiento del diagnóstico por el médico según el CIE-10; e incluso teniendo en cuenta el posible subregistro de SISPRO, este estudio encontró una prevalencia más alta de CG que la pre-

vista por el observatorio global de cáncer (GLOBOCAN) en 2020 para Colombia, con 22,82 casos por cada 100 000<sup>(27)</sup>.

Estos hallazgos proveen una evidencia cuantitativa que podrá ser usada para la implementación, priorización y evaluación de políticas públicas enfocadas en la prevención y diagnóstico temprano de tumores gástricos. Al igual que en ciudades como Bucaramanga y Cali, donde hay un registro poblacional de largo plazo, se sugiere que en el departamento de Boyacá y la ciudad de Tunja se apliquen estos métodos para estimar y llevar a cabo una evaluación continua y descriptiva de la población afectada.

## CONCLUSIONES

La ciudad de Tunja presentó incidencias similares a las observadas por Triana JJ y colaboradores, Amaya Lara y colaboradores, Arias Sosa y colaboradores y Caicedo A y colaboradores; sin embargo, con una carga de enfermedad por esta neoplasia detectada en este estudio, que en su mayoría es debida a años de vida perdidos por muerte prematura (89,1%) se evidencia la necesidad de trabajar más sobre aspectos como la tamización, diagnóstico temprano, seguimiento periódico, inicio temprano del tratamiento y creación de un registro poblacional, y de este modo mejorar el pronóstico de los pacientes.

## Agradecimientos

Al doctor Javier Alejandro Narváez González por su ayuda técnica.

## Conflictos de interés

Los autores refieren que no presentan conflictos de interés.

## Fuente de financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Contribución

Dra. Barreto: concepción, adquisición de datos, análisis y la interpretación de los datos; Dr. Limas: revisión crítica del contenido intelectual; Dres. Porras y Rico: revisión crítica del contenido intelectual y aprobación definitiva.

## REFERENCIAS

1. Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, Ikuta K, Bisignano C, Shakeri R, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):42-54. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30328-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30328-0)
2. Estimated number of new cases in 2020, world, both sexes, all ages [Internet]. International Agency for Research/World Health Organization (IARC/WHO); 2021 [consultado el 15 de abril de 2021]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group)
3. Oliveros R, Morales REP, Navia HF, Pedraza RS. Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2019;34(2):177-89. <https://doi.org/10.22516/25007440.394>
4. Triana JJ, Aristizábal-Mayor JD, Plata MC, Medina M, Baquero L, Gil-Tamayo S, et al. Disease Burden of Gastric Cancer in Disability-Adjusted Life Years in Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2017;32(4):326-31. <https://doi.org/10.22516/25007440.175>
5. Cáncer de estómago CIE10:C16 CIE-O-3:C16. En: Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2019 [Internet]. Cuenta de Alto Costo; 2020. p. 148-72 [consultado el 13 de julio de 2021]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2020/09/CANCER2019COM-3.pdf>
6. Observatorio Nacional de Cáncer. Guía metodológica. Ministerio de Salud y Protección Social, ONC Colombia; 2018.
7. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2019 [Internet]. Cuenta de Alto Costo; 2020 [consultado el 15 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2020/09/CANCER2019COM-3.pdf>
8. Allemani C, Matsuda T, Veronica di C, Harewood R, Matz M, Bonaventura A, et al. Concord-3. *Lancet.* 2018;391(10125):1023-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
9. Cancer Statistics Explorer Network [Internet]. National Cancer Institute [consultado el 19 de octubre de 2022]. Disponible en: [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=18&data\\_type=4&graph\\_type=2&compareBy=relative\\_survival\\_interval&chk\\_relative\\_survival\\_interval\\_1=1&chk\\_relative\\_survival\\_interval\\_3=3&sex=1&race=1&age\\_range=1&stage=106&adopt\\_prec](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=18&data_type=4&graph_type=2&compareBy=relative_survival_interval&chk_relative_survival_interval_1=1&chk_relative_survival_interval_3=3&sex=1&race=1&age_range=1&stage=106&adopt_prec)
10. De Vries E, Uribe C, Pardo C, Lemmens V, Van De Poel E, Forman D, et al. Gastric cancer survival and affiliation to health insurance in a middle-income setting. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(1):91-6. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.10.012>
11. Rodríguez-García J, Peñaloza-Quintero RE, Amaya-Lara JL. Estimación de la carga global de enfermedad en Colombia 2012: nuevos aspectos metodológicos. *Rev Salud Publica (Bogotá).* 2017;19(2):235-40. <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n2.66179>
12. De Vries E, Meneses MX, Piñeros M. Years of life lost as a measure of cancer burden in Colombia, 1997-2012. *Biomedica.* 2016;36(4):547-55. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.3207>
13. La información del DANE en la toma de decisiones de las ciudades capitales. Tunja-Boyacá [Internet]. DANE; 2021 [consultado el 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/planes-departamentos-ciudades/210209-InfoDane-Tunja-Boyaca.pdf>
14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
15. Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018 [Internet]. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer; 2018 [consultado el 26 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www>



- wrcf.org/wp-content/uploads/2021/02/stomach-cancer-report.pdf
16. Boletín Técnico Encuesta Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas (ENCSPA) [Internet]. DANE, Ministerio de Justicia; 2020 [consultado el 20 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/boletines/encspa/bt-encspa-2019.pdf>
  17. Geoportal. Coordinate data and level height values of the national geodesic network. Boyacá, Tunja. 2016 [Internet]. IGAC [consultado el 19 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://geoportal.igac.gov.co/contenido/datos-abiertos-geodesia>
  18. Torres J, Hernandez-Suarez G, Cavazza-Porro M, Dominguez R. Altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):249-56. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0114-8>
  19. Bravo LE, Collazos T, Collazos P, García LS, Correa P. Trends of cancer incidence and mortality in Cali, Colombia. 50 years' experience. *Colomb Med* [Internet]. 2012;43(4):246-55. <https://doi.org/10.25100/cm.v43i4.1266>
  20. Demografía y población [Internet]. Serie municipal de población por área, sexo y edad, para el periodo 2018-2026. DANE [consultado el 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>
  21. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Universidad de Navarra; 2013 [consultado el 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: [www.redsamid.net/archivos/201606/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf?1](http://www.redsamid.net/archivos/201606/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf?1)
  22. Resolución 8430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud [Internet]. Ministerio de salud Bogotá; 1993 [consultado el 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
  23. Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: Disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2129-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61680-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61680-8)
  24. Park JH, Lee KS, Choi KS. Burden of cancer in Korea during 2000-2020. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(4):353-9. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.03.015>
  25. Health statistics and information systems [Internet]. WHO [consultado el 10 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/healthinfo/bodreferencedalycalculatemplate.xls?ua=1>
  26. Sierra MS, Cueva P, Bravo LE, Forman D. Stomach cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44 Suppl 1:S62-73. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.03.008>
  27. Colombia fact sheets [Internet]. Globocan; 2021 [consultado el 15 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
  28. Jazieh AR, Akbulut H, Curigliano G, Rogado A, Alsharm AA, Razis ED, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Care: A Global Collaborative Study. *JCO Glob Oncol*. 2020;(6):1428-38. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00351>
  29. Caicedo A, Triana A, Niño C, Medina F, Reyes K. Caracterización sociodemográfica y clínica de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en el departamento de Boyacá (Colombia), 2008-2013. *Revista Salud, Historia Y Sanidad*. 2015;10(3):45-61.
  30. Global both sexes, all ages, 2019, DALYs [Internet]. IHME [consultado el 30 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
  31. Murillo E, Mendoza O, Ríos M, Sánchez R, Higareda MA, Higareda E, et al. Disability-adjusted life years for cancer in 2010-2014: A regional approach in Mexico. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):1-10. <https://doi.org/10.3390/ijerph15050864>
  32. Esquiaqui R, Posso H, Peñaloza R, Rodriguez J. Carga de enfermedad por cáncer en Santander, Colombia, 2005. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2012;14(2):213-25. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642012000200003>
  33. Life expectancy at birth, total (years) - Colombia [Internet]. World Bank; 2021 [consultado el 20 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=CO>
  34. Pham TM, Kubo T, Fujino Y, Ozasa K, Matsuda S, Yoshimura T. Disability-adjusted life years (DALY) for cancer in Japan in 2000. *J Epidemiol*. 2011;21(4):309-12. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20110017>
  35. Arias-Sosa LA, Cuspoca-Orduz AF, Siabato-Barrios JA, Eslava-Roa JS. Incidence and mortality of gastric cancer in the department of Boyacá-Colombia. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018;48(3):181-9.
  36. Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol*. 2022;8(3):420-44. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6987>

# Mutación del gen *KRAS* en pacientes llevados a resecciones hepáticas por cáncer colorrectal. ¿Hay ventaja en las resecciones anatómicas?

## *KRAS* Gene Mutation in Patients Undergoing Liver Resections for Colorectal Cancer. Is There an Advantage to Anatomical Resections?

Silvia Guerrero S.,<sup>1\*</sup> Juan Javier Acevedo,<sup>2</sup> Helena Facundo-Navia,<sup>2</sup> Óscar Alexander Guevara-Cruz.<sup>3</sup>

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Guerrero S, Acevedo JJ, Facundo-Navia H, Guevara-Cruz OA. Mutación del gen *KRAS* en pacientes llevados a resecciones hepáticas por cáncer colorrectal. ¿Hay ventaja en las resecciones anatómicas?. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):19-27. <https://doi.org/10.22516/25007440.929>

<sup>1</sup> Cirujana general, especialista en Formación en Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Especialista en Cirugía Hepatobiliar, Instituto Nacional de Cancerología. Profesor titular, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: Silvia Guerrero. [sguerrero623@gmail.com](mailto:sguerrero623@gmail.com)

Fecha recibido: 18/06/2022

Fecha aceptado: 15/11/2022



### Resumen

**Introducción:** se han descrito varios factores para realizar una evaluación pronóstica de los pacientes con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal y definir el beneficio en el manejo quirúrgico del compromiso metastásico; uno de estos factores es el estado del gen *KRAS*, debido a que su mutación está relacionada con peores desenlaces. El objetivo de este estudio es describir los desenlaces para una serie retrospectiva de pacientes después de resecciones hepáticas por metástasis de cáncer colorrectal en relación con el estado del gen *KRAS*. **Metodología:** cohorte retrospectiva de pacientes llevados a metastasectomía hepática por cáncer colorrectal con estudio de mutación *KRAS* durante el período 2009-2013, en el Instituto Nacional de Cancerología en Colombia. Se realizaron análisis de supervivencia a 5 años (global y libre de enfermedad) según el estado de mutación *KRAS* y según el tipo de resección hepática realizada mediante el método de Kaplan-Meier. **Resultados:** se analizaron a 35 pacientes llevados a metastasectomía hepática, de los cuales el 42,8% presentaba mutación del gen *KRAS*. La supervivencia global media fue de 34,2 meses para los pacientes con *KRAS* mutado y de 46,5 para los no mutados. La supervivencia media para los pacientes con *KRAS* mutado con resecciones anatómicas fue de 43,5 meses frente a 23,5 meses en los que se realizaron resecciones no anatómicas. **Conclusiones:** realizar resecciones anatómicas durante la metastasectomía hepática en los pacientes con *KRAS* mutado podría estar asociado con una mejoría en la supervivencia global. Se requiere continuar en la construcción de la evidencia que permita una adecuada toma de decisiones de los pacientes con *KRAS* mutado que serán llevados a resecciones hepáticas.

### Palabras clave

Cáncer colorrectal, metástasis hepáticas, metastasectomía, mutación *KRAS*.

### Abstract

**Introduction:** Several factors have been described to make a prognostic assessment of patients with liver metastases due to colorectal cancer and to define the benefit of the surgical management of metastatic involvement; one of these factors is the status of the *KRAS* gene since its mutation is associated with worse outcomes. This study aims to describe the outcomes for a retrospective series of patients after liver resections for metastatic colorectal cancer concerning *KRAS* gene status. **Materials and methods:** The study involves a retrospective cohort of patients undergoing liver metastasectomy for colorectal cancer with *KRAS* mutation study from 2009-2013 at the National Institute of Cancerology in Colombia. Five-year survival analyses (overall and disease-free) were performed according to *KRAS* mutation status and the type of liver resection performed using the Kaplan-Meier estimate. **Results:** 35 patients undergoing liver metastasectomy were analyzed, of which 42.8% had *KRAS* gene mutation. Median overall survival was 34.2 months for patients with *KRAS*-mutant and 46.5 for non-mutant. The median survival for *KRAS*-mutant patients with anatomic resections was 43.5 months versus 23.5 months for nonanatomic resections. **Conclusions:** Performing anatomic resections during liver metastasectomy in patients with *KRAS* mutants could be associated with an improvement in overall survival. It is necessary to continue building the evidence for adequate decision-making in patients with *KRAS* mutants who will undergo liver resections.

### Keywords

Colorectal cancer, liver metastases, metastasectomy, *KRAS* mutation.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal para 2020 ocupó el tercer lugar en incidencia, con un 9,5% de los nuevos casos por cáncer, y el cuarto en mortalidad a nivel mundial<sup>(1)</sup>. Entre el 20% y el 25% de los pacientes con cáncer colorrectal tienen enfermedad metastásica hepática al momento del diagnóstico y otro 50% la desarrolla en un escenario metacrónico<sup>(2,3)</sup>; para estos pacientes, la media de supervivencia raramente excede de un año, con un rango entre 3,8 y 21 meses sin tratamiento<sup>(2)</sup>.

La metastasectomía hepática asociada, en algunas ocasiones, a técnicas de ablación, es el único tratamiento que ofrece una posibilidad de curación, con una mediana de supervivencia de 3,6 años y tasas de supervivencia a 5 y 10 años del 40% y 25%, respectivamente<sup>(4)</sup>. Se ha observado que solo entre el 10% y 20% de los pacientes con compromiso hepático llega a cumplir criterios para resección quirúrgica<sup>(5)</sup>; sin embargo, el desarrollo de nuevos abordajes asociado al uso de terapia sistémica perioperatoria ha aumentado la cantidad de pacientes (30%) potencialmente elegibles para cirugía<sup>(3,6)</sup>.

Se han descrito varios factores para realizar una evaluación pronóstica de estos pacientes y definir el beneficio de un manejo quirúrgico del compromiso metastásico<sup>(7)</sup>; una mayor comprensión de la biología tumoral del cáncer colorrectal ha permitido integrar biomarcadores moleculares como la mutación del gen *KRAS* en la aplicación de escalas pronósticas. Este gen ha sido ampliamente estudiado y se ha reportado una mutación en hasta el 50% del cáncer colorrectal<sup>(3)</sup>, que se asocia a resistencia al tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La mutación del gen *KRAS* se presenta hasta en una tercera parte de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal resecables, con impacto pronóstico negativo dado por mayor frecuencia de metástasis extrahepáticas, peor respuesta a la terapia sistémica y menor supervivencia global después de la resección<sup>(3,8)</sup>. Algunos trabajos incluso recomiendan la metastasectomía hepática, siempre que sea posible, en los pacientes sin mutación *KRAS* e individualizar la decisión junto con la evaluación de otros factores pronósticos en los mutados<sup>(3,9)</sup>.

La cirugía continúa ofreciendo el mejor potencial de curación en los pacientes con cáncer de colon y metástasis hepáticas; una tendencia al uso liberal de la cirugía preservadora de parénquima ha permitido aumentar la posibilidad de resecciones múltiples sincrónicas o en el escenario de la recaída<sup>(10,11)</sup>; sin embargo, la preservación de parénquima no excluye la necesidad de resecciones con margen adecuado que garanticen la seguridad oncológica del procedimiento. A pesar de algunas publicaciones que reportan unos desenlaces similares en pacientes llevados a resecciones con márgenes

subcentimétricos comparadas con el estándar de 1 centímetro descrito inicialmente<sup>(12,13)</sup>, actualmente se considera que existen factores como la biología molecular incluida el estado del *KRAS*, que deben ser evaluados para determinar el mejor margen de resección en estos casos<sup>(14)</sup>.

El objetivo de esta publicación es describir los desenlaces para una serie retrospectiva de pacientes llevados a resecciones hepáticas por metástasis de cáncer colorrectal en relación con el estado del gen *KRAS* manejados en una institución de referencia para el manejo del cáncer en Colombia; así mismo, evaluar las resecciones hepáticas anatómicas en los pacientes con *KRAS* mutado en cáncer colorrectal.

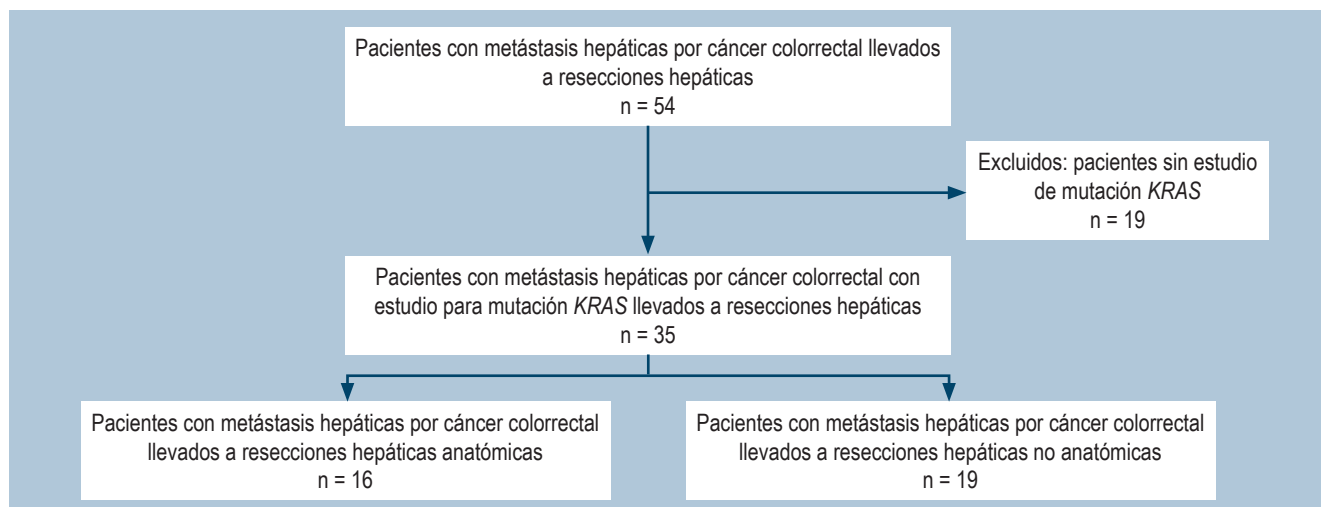
## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a pacientes mayores de 18 años que fueron llevados a cirugía de metastasectomía hepática (resecciones anatómicas y no anatómicas) por cáncer colorrectal a quienes se les había realizado un estudio de mutación *KRAS* entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2013 en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. Se excluyeron pacientes con pérdida del seguimiento que generara datos incompletos en el análisis.

La información se obtuvo de la revisión de las historias clínicas institucionales con un posterior registro en el programa RedCap. El análisis estadístico inicial de las variables cualitativas y cuantitativas se presenta en frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central, dispersión o de posición acordes a cada tipo de variable. Se realizó la estimación de las medianas de supervivencia a 5 años (global y libre de enfermedad) por grupos con datos univariados para pacientes con *KRAS* mutado y no mutado o *wild type* mediante el método de Kaplan-Meier. Así mismo, estos desenlaces se analizaron según el tipo de resección hepática realizada (anatómicas y no anatómicas), asociado a una comparación de estas gráficas mediante la prueba de Logrank con el *software* R-Project, versión 3.6.2.

## RESULTADOS

Se encontraron 54 pacientes a quienes se les realizaron resecciones hepáticas por cáncer colorrectal en el período de estudio; sin embargo, solo 35 pacientes tenían estudio para el gen *KRAS* (**Figura 1**). La edad media fue de 63 años (rango: 42-82) con una distribución similar entre hombres y mujeres (57,1% frente a 42,9%), el sitio de localización del tumor primario más frecuente fue el recto en el 40% de los pacientes, seguido por el colon sigmoide en 31,4% y con una menor frecuencia de los tumores en el colon derecho (11,4%). La mayoría de los pacientes tenía un grado moderado de diferenciación histológica (85,7%). En esta



**Figura 1.** Diagrama de flujo de los pacientes con resecciones hepáticas por cáncer colorrectal 2009-2013. Elaborada por los autores.

serie de pacientes, el 54,3% se presentó como un estadio IV, con compromiso metastásico hepático aislado en un 84,2% y asociado a otros órganos en un 15,8%. El antígeno carcinoembrionario (ACE) se encontró elevado previo a la metastasectomía en un valor superior a 5 ng/dL en el 82% de los pacientes, con una media de 7 ng/dL para todos los pacientes, sin diferencias entre mutados y no mutados (**Tabla 1**).

### Mutación del gen *KRAS*

Se analizaron a 15 pacientes con mutación del gen *KRAS* (42,8% del total de resecciones hepáticas), el 40% tenía un tumor primario en el colon izquierdo (descendente o sigmoide), 26,7% en el recto y 33,3% en el colon derecho. El 60% de estos pacientes se presentaron en el escenario sincrónico. El 73,3% presentaron recaída durante el seguimiento, con el 19,2% de estas recaídas de localización hepática exclusiva, y el 81,8% asociadas a otro sitio (pulmón). La media de lesiones metastásicas hepáticas fue de 4 y la media del tamaño fue de 4 cm.

De los 20 pacientes con *KRAS wild type* (57,1% del total de resecciones hepáticas), el 45% tenía localización del tumor primario en el colon izquierdo, 40% en el recto y solo 15% en el colon derecho. Este grupo de pacientes se presentó en el escenario sincrónico y metacrónico en igual proporción. Para estos pacientes, la media de lesiones metastásicas hepáticas fue de 4 y la media del tamaño fue de 2,7 cm. En este grupo, el 70% presentó recaída, con el 64,3% a nivel hepático y en un 50% asociada a otro sitio (pulmón, ganglios, peritoneo o huesos) (**Tabla 2**).

### Quimioterapia y radioterapia

En relación con otros tipos de terapias recibidas, el 31,43% de los pacientes recibieron quimioterapia en neoadyuvancia (para el tumor primario), y es más frecuente la dupleta de 5-fluorouracilo más leucovorina en un 60% de los pacientes (teniendo en cuenta que corresponden a los tumores rectales incluidos en esta serie). El 85,2% de los pacientes recibieron adyuvancia (posterior a la resección del tumor primario), la mayoría de ellos (63,3%) con regímenes basados en 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino; solo un 16% de los pacientes recibieron terapia dirigida (75% anti-VGFR y 25% anti-EGFR). Del 45,7% de los pacientes que se presentaron en el escenario metacrónico, el 11,4% recibió algún régimen de quimioterapia adicional previo a ser llevado a la cirugía de resección hepática, con regímenes basados en 5-fluorouracilo e irinotecán; sin embargo, en los casos de segunda recaída hepática el 100% recibió terapia sistémica previa a la resección.

En el análisis de pacientes según el estado del *KRAS*, el 33,3% y 30% de los pacientes con *KRAS* mutado y no mutado, respectivamente, recibió quimioterapia previa a la resección hepática; sin embargo, el 85% y 87% recibieron terapia sistémica adyuvante. Adicionalmente, el 28,6% de los pacientes recibieron radioterapia como parte del manejo locorregional del primario (tumores rectales).

### Resección hepática

De los pacientes que se presentaron en escenario sincrónico, solo al 10,5% se les realizó resección hepática en el

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes llevados a resecciones hepáticas por cáncer colorrectal

Característica	Estadística, n (%)
Edad (años cumplidos)	
- Mediana (mín.-máx.)	63 (42-82)
Sexo	
- Hombre	20 (57,14)
- Mujer	15 (42,86)
Tumor primario	
- Colon derecho	6 (17,14)
- Colon izquierdo	15 (42,86)
- Recto	14 (40)
Quimioterapia neoadyuvante	
- No	23 (65,71)
- Sí	11 (31,43)
- Sin dato	1 (2,86)
Metástasis sincrónica	
- No	16 (45,71)
- Sí	19 (54,29)
Sitio de la metástasis	
- Hígado	16 (84,21)
- Hígado + otros	1 (15,78)
Metastasectomía hepática y primaria en un tiempo quirúrgico	
- No	17 (89,47)
- Sí	2 (10,53)
Tratamiento para metástasis diferente a cirugía	
- No	16 (94,12)
- Sí	1 (5,88)
Grado de diferenciación del tumor primario	
- Bien diferenciado	4 (11,43)
- Mal diferenciado	1 (2,86)
- Moderadamente diferenciado	30 (85,71)
Estadio clínico	
- II	5 (14,29)
- III	10 (28,58)
- IV	19 (54,28)
- No hay dato	1 (2,86)
Presenta recaída en otro sitio diferente al hígado	
- No	31 (88,57)
- Sí	4 (11,43)
Sitio diferente al hígado de recaída	
- Pulmón	4 (100)
Quimioterapia neoadyuvante a la metastasectomía	
- No	31 (88,57)
- Sí	4 (11,43)
Marcador tumoral previo a la metastasectomía	
- Mediana (mín.-máx.)	7,03 (1,33-88,5)
Mutación del gen KRAS	
- No	20 (57,14)
- Sí	15 (42,86)

Elaborada por los autores.

**Tabla 2.** Características clínicas y desenlaces de los pacientes con KRAS mutados y *wild type*

Característica	KRAS mutados	KRAS <i>wild type</i>
Edad (años cumplidos)		
- Mediana (mín.-máx.)	66 (45-82)	59 (42-77)
Sexo, n (%)		
- Hombre	7 (46,67)	13 (65)
- Mujer	8 (53,33)	7 (35)
Tumor primario, n (%)		
- Colon derecho	5 (33,33)	1 (5)
- Colon izquierdo	4 (26,67)	12 (55)
- Recto	5 (40)	8 (40)
Quimioterapia neoadyuvante, n (%)	9 (60)	
- No	5 (33,33)	14 (70)
- Sí	1 (6,67)	6 (30)
Estadio clínico, n (%)		
- II	1 (6,67)	4 (20)
- III	5 (33,34)	4 (25)
- IV	9 (60)	8 (40)
- No hay dato	-	1 (5)
Marcador tumoral previo a la metastasectomía		
- Mediana (mín.-máx.)	6,98 (2,8-42,8)	8 (1,33-88,5)
Número de lesiones hepáticas		
- Mediana (mín.-máx.)	4 (1-12)	4(1-7)
Tipo de cirugía para la resección de metástasis hepática, n (%)		
- Hepatectomía derecha o izquierda	1 (6,67)	2 (10)
- Otra resección anatómica combinada	2 (13,33)	3 (15)
- Resección segmentaria no anatómica	8 (53,33)	10 (50)
- Segmentectomía anatómica	4 (26,67)	5 (25)
Medida de mayor metástasis hepática (cm)		
- Mediana (mín.-máx.)	4 (0,7-8)	2,7 (1-12)
Estado de resección en la metastasectomía, n (%)		
- R0	12 (80)	10 (50)
- R1	3 (20)	8 (40)
- R2	-	2 (10)
Supervivencia libre de progresión, meses		
- Mediana (mín.-máx.)	11,5 (0-24,8)	19,1 (1,9-46,2)
Estado al último contacto, n (%)		
- Muerto por enfermedad	9 (60)	10 (50)
- Muerto por otra causa	1 (6,67)	1 (5)
- Vivo con enfermedad	4 (26,67)	6 (30)
- Vivo sin enfermedad	1 (6,67)	3 (15)
Supervivencia global, meses		
- Mediana (mín.-máx.)	34,1 (0,5-82,6)	46,4 (2,7-152,4)

Elaborada por los autores.

mismo tiempo de la cirugía del tumor primario. Las resecciones segmentarias no anatómicas se realizaron en 54,3% (n = 19) de los pacientes; dentro de las resecciones anatómicas, la más frecuente fue la segmentectomía en el 25,7%, seguida por las resecciones combinadas (anatómicas de varios segmentos o asociadas a otra resección no anatómica) en el 14,3% y la hepatectomía derecha o izquierda en el 5,7% y 2,9%, respectivamente.

Se describió resección R0 en el 62,9% de los pacientes, R1 en el 31,4% y en dos pacientes se realizó la resección quirúrgica asociada a otras terapias locales de las lesiones residuales. Todos los pacientes en quienes se realizó una segunda resección hepática se consideraron R0.

Las resecciones anatómicas se realizaron en el 46,6% (n = 16) de los pacientes con *KRAS* mutado, con un 13,3% de resecciones combinadas, y se logró una resección R0 en el 80% de los pacientes de este grupo. En los pacientes con *KRAS wild type* se realizaron resecciones anatómicas en el 50% y las más frecuentes son las segmentectomías y las resecciones combinadas. En este grupo se consideraron R0 el 50% de las resecciones, R1 el 40% y solo el 10% fueron considerados R2 (Tabla 3).

## Desenlaces

La mediana de seguimiento fue de 39 meses, el 54,3% falleció a causa de su enfermedad oncológica, y el 5,7% falleció por otra causa. Del 40% de los pacientes sobrevivientes al momento de finalizar el estudio, solo el 28,5% se consideraron libres de enfermedad, sin ningún tratamiento activo (Tabla 4).

En el análisis por subgrupos según el estado del gen *KRAS*, se encontró que para los pacientes con mutación *KRAS* el 60% presentó mortalidad relacionada con el cáncer, 6,7% mortalidad por otra causa y, del 33% de los pacientes vivos al finalizar el seguimiento del estudio, el 80% tenía enfermedad activa; por otra parte, en los pacientes con *KRAS wild type* al finalizar el estudio, el 50% habían presentado mortalidad relacionada con el cáncer, y de los pacientes vivos, el 66% tenían enfermedad activa.

Al evaluar la supervivencia global, esta tuvo una mediana de 37,1 meses, con una mediana de 34,2 meses para los pacientes con *KRAS* mutado y de 46,5 para los *wild type*; así mismo, en el análisis según el tipo de resección realizada, se encontró que los pacientes con *KRAS* mutado a quienes se les realizaron resecciones anatómicas tuvieron una supervivencia mediana de 43,5 meses, en comparación con 23,5 meses en los que se realizaron resecciones no anatómicas. En el grupo de los pacientes *wild type*, la supervivencia mediana fue de 34,5 y 41,3 meses para las resecciones no anatómicas y anatómicas, respectivamente.

**Tabla 3.** Características de las resecciones hepáticas en todos los pacientes

Características de las resecciones hepáticas	n (%)
Número de lesiones hepáticas	
- Mediana (mín.-máx.)	4,5 (1-12)
Cirugía para la resección de metástasis hepática	
- Hepatectomía derecha o izquierda	3 (8,57)
- Otras resecciones anatómicas combinadas	5 (14,29)
- Resección segmentaria no anatómica	18 (51,43)
- Segmentectomía anatómica	9 (25,71)
Medida de mayor metástasis hepática (cm)	
- Mediana (mín.-máx.)	3 (0,7- 12)
Estado de resección en la metastasectomía	
- R0	22 (62,86)
- R1	11 (31,43)
- R2	2 (5,71)
Quimioterapia adyuvante a la metastasectomía	
- No	4 (11,43)
- Sí	29 (82,86)
- Sin dato	2 (5,71)
Manejo no quirúrgico de las metástasis hepáticas, n (%)	
- Otro	4 (11,4)
- Radioablación	2 (5,7)

Elaborada por los autores.

**Tabla 4.** Desenlaces de los pacientes llevados a resecciones hepáticas por cáncer colorrectal

Desenlaces pacientes general	Estadística
Supervivencia libre de progresión (meses)	
- Mediana (mín.-máx.)	15,6 (0-46,2)
Estado al último contacto, n (%)	
- Muerto por enfermedad	19 (54,29)
- Muerto por otra causa	2 (5,71)
- Vivo con enfermedad	10 (28,57)
- Vivo sin enfermedad	4 (11,43)
Supervivencia global (meses)	
- Mediana (mín.-máx.)	37,1 (0,5-152,4)

Elaborada por los autores.

## DISCUSIÓN

El cáncer colorrectal metastásico es un escenario heterogéneo con amplia variabilidad biológica y actualmente se considera que las posibilidades de ofrecer un manejo locorregional y sistémico deben ser analizadas de manera

individualizada<sup>(15)</sup>. En el caso de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal, varios estudios han analizado múltiples factores patológicos y clínicos como determinantes en el beneficio y el pronóstico de los pacientes sometidos a resecciones hepáticas, incluso se han diseñado algunos sistemas de puntuación preoperatoria con el objetivo de tener un mayor soporte en la elección de los candidatos a una cirugía de resección hepática<sup>(7,16)</sup>.

Dentro de los marcadores biológicos que se han analizado en las últimas décadas están las mutaciones para el gen *KRAS* y *NRAS*, varios autores han encontrado que estas mutaciones están relacionadas con la resistencia al manejo con anticuerpos monoclonales contra el EGFR en el escenario de la enfermedad metastásica<sup>(17,18)</sup>; del mismo modo, se ha demostrado una menor tasa de respuesta a las líneas de manejo convencionales, progresión rápida y desenlaces de supervivencia inferiores<sup>(19)</sup>.

Una mutación oncogénica en *KRAS* conduce a la activación de la vía de señalización RAS/RAF dependiente de activación de EGFR mediante la unión al receptor; esta activación resulta en una estimulación constante de la proliferación, angiogénesis, resistencia a la apoptosis y aumento de la capacidad metastásica<sup>(20,21)</sup>. De esta manera, podríamos entender que los inhibidores del EGFR que

actúan en un escalón superior a la activación de la vía *KRAS* no sean útiles en pacientes con una mutación que mantiene la vía activa.

Muchos estudios han analizado específicamente el impacto del estado del gen *KRAS* en los desenlaces de los pacientes con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal llevados a resección hepática; sin embargo, los resultados de las diferentes series no han sido del todo unánimes en reportar un efecto negativo para estos pacientes<sup>(22-25)</sup>; sin embargo, en el metaanálisis publicado recientemente por Passiglia, los resultados son contundentes en demostrar peores desenlaces de recurrencia y supervivencia en los pacientes con *KRAS* mutado<sup>(3)</sup>.

Recientemente, algunos autores se han centrado entonces en reportar los desenlaces específicos para los pacientes con *KRAS* mutado cuando se ofrece un mejor control local quirúrgico con resecciones anatómicas, lo que abre una alternativa que ofrece a estos pacientes tasas de supervivencia que superan a las que se obtienen solo con terapias sistémicas sin un control local del compromiso metastásico; sin embargo, los resultados son contradictorios (**Tabla 5**)<sup>(26-28)</sup>.

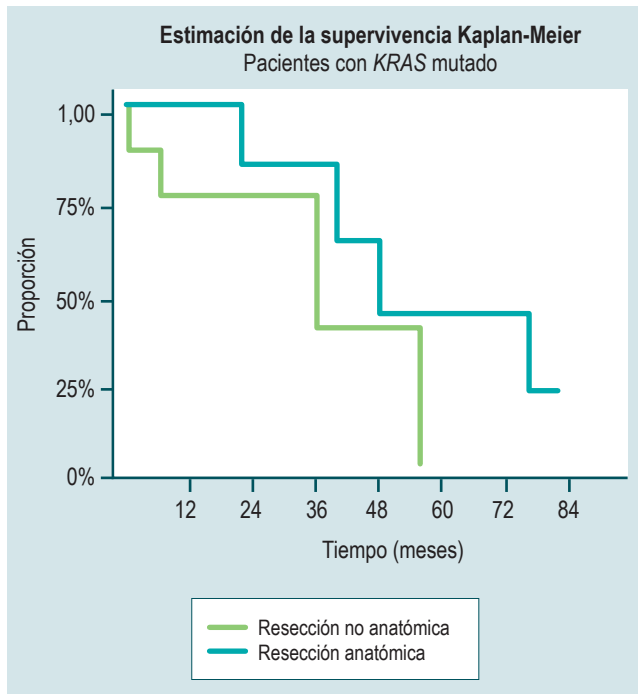
En nuestra serie de casos, las resecciones anatómicas se realizaron en el 46,6% y 50% de los pacientes con mutación *KRAS* y *wild type*, respectivamente, previa planeación según

**Tabla 5.** Estudios que reportan desenlaces oncológicos según el tipo de resección hepática en relación con el estado del gen *KRAS* en pacientes con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal

Estudio	Margonis y colaboradores	Choi M y colaboradores	Kwai T y colaboradores	Acevedo y colaboradores
Pacientes	389 pacientes	250 pacientes	290 pacientes	35 pacientes
Año	2017	2022	2022	2022
Desenlaces oncológicos	SLE KRASmut anatómica: 33,8 meses No anatómica: 10,5 meses	SLE KRASmut Anatómica: 11 meses No anatómica: 9 meses	SG a 5 años KRASmut Anatómica: 55% No anatómica: 53% KRASwt Anatómicas: 81% No anatómica: 58%	SG media KRASmut Anatómicas: 43,5 meses No anatómicas: 23,5 meses KRASwt Anatómicas: 34,5 meses No anatómicas: 41,3 meses
Comentario	Las resecciones no anatómicas se asocian con una peor SLE en pacientes con tumores con mutación <i>KRAS</i>	La presencia o ausencia de la mutación <i>KRAS</i> no mostró una asociación significativa con la SLE, independientemente del tipo de resección y no se consideró un factor pronóstico significativo	La resección anatómica fue un factor pronóstico independiente de la SLE y la SG en los pacientes con KRASwt. Por el contrario, la resección anatómica no se asoció con la SLE o la SG en los pacientes con mutación de <i>KRAS</i>	La resección anatómica fue un factor asociado a mejor supervivencia en los pacientes con <i>KRAS</i> mutado

KRASmut: Mutación del gen *KRAS*; KRASwt: estado salvaje o sin mutación del gen *KRAS*; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad. Elaborada por los autores.

la localización y la cantidad de las lesiones metastásicas, sin tener en cuenta para ese momento el estado de la mutación en la elección del tipo de resección; encontramos que en el grupo de los pacientes con *KRAS* mutado la supervivencia media fue un 85% superior cuando se realizaron resecciones anatómicas (43,5 frente a 23,5 meses) (Figura 2).



**Figura 2.** Supervivencia global de los pacientes con mutación *KRAS* según el tipo de resección. Elaborada por los autores.

Diferentes publicaciones han demostrado un mayor beneficio en la supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal con el manejo quirúrgico, comparado con el manejo sistémico<sup>(29-31)</sup> y, a pesar de describirse un peor pronóstico para los pacientes con estado mutado del *KRAS*, este beneficio se mantiene para este grupo de pacientes, y se ha reportado en la literatura una supervivencia media de 34 a 40 meses comparado con 10,6 meses si se recibe solo manejo sistémico con qui-

mioterapia<sup>(32-34)</sup>. En este estudio, la supervivencia entre los pacientes con resecciones anatómicas es similar en ambos subgrupos (*KRAS* mutado y *wild type*) con una media de 43,5 y 41,5 meses, respectivamente, mientras que en los pacientes con *KRAS* mutado, la supervivencia es notablemente inferior en los llevados a resecciones no anatómicas (23,5 frente a 34,5 meses).

Existen actualmente poco estudios que describan o soporten la recomendación de resecciones anatómicas específicamente en los pacientes con estado mutado del gen *KRAS*<sup>(26-28)</sup>, con resultados heterogéneos en relación con la supervivencia global y libre de enfermedad; sin embargo, dada la mayor frecuencia de micrometástasis y resecciones RI<sup>(34,35)</sup> en este grupo de pacientes, es esperable una mayor dificultad en el control local con las resecciones hepáticas ahorradoras de parénquima en este escenario.

Ciertamente, esta publicación tiene limitaciones al ser un estudio retrospectivo con una cantidad relativamente baja de pacientes; sin embargo, los resultados coinciden con los reportados por otros autores, en los que se obtienen mejores desenlaces en supervivencia para los pacientes con *KRAS* mutados cuando se realizan resecciones hepáticas con mayor margen o anatómicas; aunque aún la evidencia es poca, los resultados de esta serie retrospectiva son valiosos y abren el espacio para continuar con la construcción de la evidencia que permita una adecuada toma de decisiones de los pacientes con *KRAS* mutado que serán llevados a resecciones hepáticas, quienes tienen ya un pronóstico desfavorable en los diferentes desenlaces oncológicos.

## Agradecimientos

El grupo de autores de esta publicación agradece al Dr. Jorge Mesa y al grupo de patología del Instituto Nacional de Cancerología, sin ellos muchos de los proyectos no podrían llevarse a cabo.

## Conflictos de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de interés en el desarrollo y publicación de este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Cancer Today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 [Internet]. Lyon: IARC; 2020 [consultado el 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Jones RP, Jackson R, Dunne DF, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, et al. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012;99(4):477-86. <https://doi.org/10.1002/bjs.8667>
3. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Galvano A, Vincenzi B, Russo A. Can *KRAS* and *BRAF* mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients?



- A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:150-7.  
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.12.015>
4. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012;4:283-301.  
<https://doi.org/10.2147/CLEP.S34285>
  5. Adam R, Vinet E. Regional treatment of metastasis: Surgery of colorectal liver metastases. *Ann Oncol.* 2004;15(Suppl 4):103-106.  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdh912>
  6. Chow FCL, Chok KSH. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol.* 2019;11(2):150-172.  
<https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i2.150>
  7. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230(3):309-18.  
<https://doi.org/10.1097/00000658-199909000-00004>
  8. Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD, Azad NS, Diaz LA Jr, Donehower RC, et al. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. *Cancer.* 2013;119(23):4137-44.  
<https://doi.org/10.1002/cncr.28347>
  9. Brudevik KW, Kopetz SE, Li L, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN. Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2015;102(10):1175-83.  
<https://doi.org/10.1002/bjs.9870>
  10. Mise Y, Aloia TA, Brudevik KW, Schwarz L, Vauthey JN, Conrad C. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival. *Ann Surg.* 2016;263(1):146-52.  
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001194>
  11. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gönen M, Fong Y, et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg.* 2008;247(1):109-17.  
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181557e47>
  12. Sadot E, Groot Koerkamp B, Leal JN, Shia J, Gonen M, Allen PJ, et al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? *Ann Surg.* 2015;262(3):476-85.  
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001427>
  13. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg.* 1998;227(4):566-71.  
<https://doi.org/10.1097/00000658-199804000-00019>
  14. Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, Kim Y, Merath K, Wagner D, et al. KRAS Mutation Status Dictates Optimal Surgical Margin Width in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(1):264-271.  
<https://doi.org/10.1245/s10434-016-5609-1>
  15. Bronte G, Rolfo C, Peeters M, Russo A. How to find the Ariadne's thread in the labyrinth of salvage treatment options for metastatic colorectal cancer? *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(6):743-8.  
<https://doi.org/10.1517/14712598.2014.902926>
  16. Nagashima I, Takada T, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. Proposal of a new and simple staging system of colorectal liver metastasis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(43):6961-5.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i43.6961>
  17. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1466-75.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.057>
  18. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(10):1243-52.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.007>
  19. Rizzo S, Bronte G, Fanale D, Corsini L, Silvestris N, Santini D, et al. Prognostic vs predictive molecular biomarkers in colorectal cancer: is KRAS and BRAF wild type status required for anti-EGFR therapy? *Cancer Treat Rev.* 2010;36 Suppl 3:S56-61.  
[https://doi.org/10.1016/S0305-7372\(10\)70021-9](https://doi.org/10.1016/S0305-7372(10)70021-9)
  20. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, Vink-Börger ME, Tol J, Teerenstra S, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2011;104(6):1020-6.  
<https://doi.org/10.1038/bjc.2011.26>
  21. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res.* 2007;67(6):2643-8.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4158>
  22. Kemeny NE, Chou JF, Capanu M, Gewirtz AN, Cercek A, Kingham TP, et al. KRAS mutation influences recurrence patterns in patients undergoing hepatic resection of colorectal metastases. *Cancer.* 2014;120(24):3965-71.  
<https://doi.org/10.1002/cncr.28954>
  23. Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, Casagrande M, Lonardi S, Aprile G, et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer.*

- 2015;112(12):1921-8.  
<https://doi.org/10.1038/bjc.2015.142>
24. Stremtizer S, Stift J, Gruenberger B, Tamandl D, Aschacher T, Wolf B, et al. KRAS status and outcome of liver resection after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab. *Br J Surg.* 2012;99(11):1575-82.  
<https://doi.org/10.1002/bjs.8909>
  25. Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A, et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2013;258(4):619-26.  
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a5025a>
  26. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Sasaki K, Ijzermans JNM, van Vugt JLA, et al. Anatomical Resections Improve Disease-free Survival in Patients With KRAS-mutated Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 2017;266(4):641-649.  
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002367>
  27. Choi M, Han DH, Choi JS, Choi GH. Can the presence of KRAS mutations guide the type of liver resection during simultaneous resection of colorectal liver metastasis? *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2022;26(2):125-132.  
<https://doi.org/10.14701/ahbps.21-127>
  28. Kawai T, Ishii T, Uchida Y, Sato A, Naito S, Kitaguchi K, et al. Impact of anatomical liver resection on patient survival in KRAS-wildtype colorectal liver metastasis: A multicenter retrospective study; *Surgery.* 2022;172(4):1133-1140.  
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.05.014>
  29. Teng H-W, Huang Y-C, Lin J-K, Chen W-S, Lin T-C, Jiang J-K, et al. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy. *J Surg Oncol.* 2012;106(2):123-129.  
<https://doi.org/10.1002/jso.23063>
  30. Tosi F, Magni E, Amatu A, Mauri G, Bencardino K, Truini M, et al. Effect of KRAS and BRAF mutations on survival of metastatic colorectal cancer after liver resection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16(3):e153-e163.  
<https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.004>
  31. Javed S, Benoist S, Devos P, Truant S, Guimbaud R, Lièvre A, et al. Prognostic factors of BRAF V600E colorectal cancer with liver metastases: a retrospective multicentric study. *World J Surg Oncol.* 2022;20(1):131.  
<https://doi.org/10.1186/s12957-022-02594-2>
  32. Johnson B, Jin Z, Truty MJ, Smoot RL, Nagorney DM, Kendrick ML, et al. Impact of metastasectomy in the multimodality approach for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: the mayo clinic experience. *Oncologist.* 2018;23(1):128-134.  
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0230>
  33. Gagnière J, Dupré A, Gholami SS, Pezet D, Boerner T, Gönen M, et al. Is Hepatectomy Justified for BRAF Mutant Colorectal Liver Metastases?: A Multi-institutional Analysis of 1497 Patients. *Ann Surg.* 2020;271(1):147-154.  
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002968>
  34. Zhang Q, Peng J, Ye M, Weng W, Tan C, Ni S, et al. KRAS Mutation Predicted More Mirometastases and Closer Resection Margins in Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(4):1164-1173.  
<https://doi.org/10.1245/s10434-019-08065-5>
  35. Margonis GA, Sasaki K, Kim Y, Samaha M, Buettner S, Amini N, et al. Tumor Biology Rather Than Surgical Technique Dictates Prognosis in Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(11):1821-1829.  
<https://doi.org/10.1007/s11605-016-3198-8>

# Hallazgos endoscópicos observados en pacientes con COVID-19 moderado a grave: un estudio de corte transversal

## Endoscopic Findings in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Cross-sectional Study

Viviana Parra-Izquierdo,<sup>1</sup>  Juan Sebastián Frías-Ordóñez,<sup>2\*</sup>  Jenny Paola Navarro-Morantes,<sup>3</sup>  Humberto Navarro-Morantes,<sup>4</sup>  Kimberly Tatiana Castro-Ruiz,<sup>5</sup>  Cristina Navarro-Morantes,<sup>6</sup>  Jesús David Castillo,<sup>7</sup>  Cristian Flórez.<sup>8</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Parra-Izquierdo V, Frías-Ordóñez JS, Navarro-Morantes JP, Navarro-Morantes H, Castro-Ruiz KT, Navarro-Morantes C, Castillo JD, Flórez C. Hallazgos endoscópicos observados en pacientes con COVID-19 moderado a grave: un estudio de corte transversal. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):28-34. <https://doi.org/10.22516/25007440.949>

- 1 Médica internista, gastroenteróloga y reumatóloga, Hospital Internacional de Colombia. Bucaramanga, Santander, Colombia.
- 2 Gastroenterología y endoscopia digestiva, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
- 3 Gastroenterología y endoscopia digestiva, Gastroadvanced IPS. Bogotá, Colombia.
- 4 Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina. Bogotá, Colombia.
- 5 Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina. Bogotá, Colombia.
- 6 Médica internista, gastroenteróloga, Gastroadvanced IPS. Bogotá, Colombia.
- 7 Médico cirujano, gastroenterología y endoscopia digestiva, Clínica Infantil Santa María del Lago, Gastroadvanced IPS. Bogotá, Colombia.
- 8 Médico internista, gastroenterólogo, epidemiólogo, Gastroadvanced IPS y Clínica Palermo en Bogotá. Hospital Internacional de Colombia en Bucaramanga, Santander, Colombia.

#### \*Correspondencia:

Juan Sebastián Frías-Ordóñez.  
[jfríaso@unal.edu.co](mailto:jfríaso@unal.edu.co)

Fecha recibido: 15/09/2022  
Fecha aceptado: 20/10/2022



### Resumen

**Introducción:** la infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) tiene manifestaciones gastrointestinales diversas, que en muchas ocasiones requieren de endoscopia. **Objetivo:** como objetivo primario, describir la necesidad de procedimientos endoscópicos a partir de una muestra de pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) moderado a grave, y como objetivo secundario, describir en detalle las características, los hallazgos y las intervenciones. **Materiales y métodos:** estudio observacional descriptivo de corte trasversal desde mayo de 2020 a diciembre de 2021 acerca de las indicaciones, hallazgos endoscópicos, intervenciones, requerimiento de anestesia y eventos adversos a partir de una muestra de pacientes con COVID-19 moderado a grave en quienes se realizaron procedimientos endoscópicos gastrointestinales por cualquier indicación. **Resultados:** de 2312 pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a grave, 2,72% requirió procedimientos endoscópicos, con predominio de los hombres (75%), edad promedio de 65,7 años y la mayoría para endoscopia digestiva alta (68%). Las indicaciones más frecuentes fueron hemorragia gastrointestinal (62%) y acceso enteral (28,3%). Se documentó compromiso isquémico en tres pacientes. En aquellos con sangrado digestivo, 9,5% requirió terapia hemostática, 65% se encontraba con soporte ventilatorio y sedación al momento del procedimiento endoscópico, y en la mitad de estos casos se requirió el apoyo de anestesiología, sin presentarse eventos adversos periprocedimentales, ni requerimiento de sala de presión negativa en ningún procedimiento. **Conclusiones:** en el paciente con COVID-19 moderado a grave con requerimiento de endoscopia gastrointestinal es necesario un juicio clínico para definir la pertinencia del procedimiento, y en muchos casos puede plantearse un manejo conservador.

### Palabras clave (DeCS)

COVID-19, coronavirus, endoscopia, hemorragia gastrointestinal, enfermedades gastrointestinales, tracto gastrointestinal.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) fue considerada en un principio como una enfermedad respiratoria, y con el paso del tiempo se fue demostrando

sus potenciales consecuencias en otros órganos, incluidos los del sistema digestivo<sup>(1)</sup>. El primer caso confirmado de COVID-19 con manifestaciones gastrointestinales ocurrió en Estados Unidos<sup>(2)</sup>, y en aquel entonces sugirió la posibilidad de transmisión fecal-oral con positividad para coro-

## Abstract

**Introduction:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) infection has diverse gastrointestinal manifestations, often requiring endoscopy. **Objective:** The primary objective is to describe the need for endoscopic procedures from a sample of hospitalized patients with moderate to severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). The secondary objective is to describe the characteristics, findings, and interventions. **Materials and methods:** An observational, descriptive, cross-sectional study was conducted from May 2020 to December 2021 about indications, endoscopic findings, interventions, anesthesia requirements, and adverse events from a sample of patients with moderate to severe COVID-19 in whom gastrointestinal endoscopic procedures were performed for any indication. **Results:** Of 2,312 hospitalized patients with moderate to severe COVID-19, 2.72% required endoscopic procedures, with a predominance of men (75%), an average age of 65.7 years, and the majority for upper gastrointestinal endoscopy (68%). The most frequent indications were gastrointestinal bleeding (62%) and enteral access (28.3%). An ischemic compromise was documented in three patients. Of those with digestive bleeding, 9.5% required hemostatic therapy, and 65% were on ventilatory support and sedation during the endoscopic procedure. In half of these cases, anesthesiology support was required without periprocedural adverse events, nor was a negative pressure room required in any procedure. **Conclusions:** In patients with moderate to severe COVID-19 requiring gastrointestinal endoscopy, clinical judgment is necessary to define the relevance of the procedure; in many cases, conservative management may be considered.

## Keywords (DeCS)

COVID-19, coronavirus, endoscopy, gastrointestinal bleeding, gastrointestinal diseases, gastrointestinal tract.

navirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) en la materia fecal, y esto llevó a una mayor atención, ya que no solo implicaba otra vía de transmisión, sino también dificultades en evaluar la duración de la infectividad del virus<sup>(3)</sup>. Posterior a esto, los estudios realizados en países externos a China describieron una mayor prevalencia de síntomas gastrointestinales en comparación con aquellos estudios realizados en China<sup>(4)</sup>. Las diversas manifestaciones gastrointestinales reportadas incluyen diarrea, pérdida del apetito, náuseas, emesis o dolor abdominal. También se ha informado de disgeusia y anosmia, e incluso hemorragia gastrointestinal en el momento de la admisión o durante la estancia hospitalaria<sup>(3)</sup>.

El compromiso gastrointestinal secundario a la infección por SARS-CoV-2 tiene manifestaciones clínicas diversas que requieren en muchas ocasiones la necesidad de estudios endoscópicos diagnósticos y terapéuticos. En el ámbito hospitalario, la sospecha de sangrado intestinal es una de las indicaciones más frecuentes; sin embargo, los hallazgos pueden estar potenciados por múltiples etiologías en correlación con la enfermedad viral de base, consumo de medicamentos, alteraciones en la coagulación y compromiso isquémico, entre otras causas<sup>(1)</sup>. También la necesidad de soporte nutricional llevó al aumento en la necesidad de apoyo endoscópico<sup>(3,5)</sup>. Estudios previos han descrito hallazgos anormales en una gran proporción de la población estudiada, con diferentes espectros de gravedad de la enfermedad y con amplia heterogeneidad en los hallazgos endoscópicos<sup>(5-7)</sup>. Se ha informado que la afectación gastrointestinal clínica en pacientes con COVID-19 tiene

relevancia pronóstica y que los pacientes con síntomas gastrointestinales experimentan brotes clínicos más graves y una mayor necesidad de tratamientos intensivos<sup>(8,9)</sup>.

La relación del tracto gastrointestinal como potencial diana del SARS-CoV-2 ya se había propuesto previamente cuando se estableció la hipótesis de un efecto inflamatorio directo en la mucosa gastrointestinal, en el que el SARS-CoV-2 se liga a receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), que se expresan de modo constitutivo en el tracto gastrointestinal<sup>(10)</sup>. Sin embargo, cohortes previas<sup>(5,7,11)</sup> han mostrado hallazgos heterogéneos y que la mayoría de manifestaciones gastrointestinales están relacionadas con enfermedad crítica o prolongada en lugar de una lesión viral directa. En nuestro medio hay pocos datos acerca de la gravedad de COVID-19 y su potencial relación con compromiso gastrointestinal objetivado por estudios endoscópicos digestivos. En el presente estudio descriptivo se pretende, como objetivo primario, describir la necesidad de procedimientos endoscópicos a partir de una muestra de pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a grave y, como objetivo secundario, describir en detalle las características, los hallazgos y las intervenciones.

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio y extracción de datos

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal durante el período de mayo de 2020 a diciembre de 2021. Se recopilaron datos de 2312 pacientes hospita-

lizados a quienes se les solicitaron estudios endoscópicos en 2 hospitales de tercer nivel en la ciudad de Bogotá, Colombia. La población de estudio la constituyeron pacientes  $\geq 18$  años diagnosticados con COVID-19 moderado a grave, con estancia intrahospitalaria en urgencias, hospitalización general o unidad de cuidados intensivos (UCI), durante la cual se hubiesen realizado procedimientos endoscópicos gastrointestinales por cualquier indicación. Se excluyeron sujetos con cuadro de COVID-19 leve y aquellos casos que se hubiesen realizado procedimientos endoscópicos gastrointestinales de modo ambulatorio.

## Recolección de datos

Se usaron como fuente de información primaria las historias clínicas y el reporte oficial del procedimiento realizado. Se recolectaron variables sociodemográficas y clínicas, y se realizó un análisis en el que se recopiló información sobre indicaciones, hallazgos endoscópicos, intervenciones, utilización de anestesia y eventos adversos. Las variables incluyeron edad, sexo, indicación endoscópica, estudio endoscópico realizado, hallazgos endoscópicos, requerimiento de soporte ventilatorio, requerimiento de sedación por anestesiología para el procedimiento, requerimiento de hemostasia y eventos adversos.

## Definiciones

Se definió *COVID-19 moderado* como aquellos casos con evidencia de enfermedad respiratoria inferior durante la evaluación clínica o por imágenes y que tengan una saturación de oxígeno ( $SpO_2$ )  $\geq 94\%$  en aire ambiente; *COVID-19 grave* se refiere a aquellos individuos que tienen una  $SpO_2 < 94\%$  en aire ambiente, una relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ )  $< 300$  mm Hg, una frecuencia respiratoria (FR)  $> 30$  respiraciones por minuto (rpm) o infiltrados pulmonares  $> 50\%$ <sup>(12)</sup>. En los casos de documentación endoscópica de esofagitis se estratificó la gravedad de la esofagitis en función de los hallazgos endoscópicos, de acuerdo con la clasificación de Los Ángeles<sup>(13)</sup>.

## Análisis estadístico

Se elaboró la base de datos en Excel versión 2019. Se completaron los datos faltantes con nuevas revisiones de las fuentes de información y se realizaron al final solo análisis de datos completos. El procesamiento de datos se realizó en el programa para ciencias sociales SPSS versión 25,0. Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se utilizaron el promedio aritmético y la desviación estándar

(DE), y para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas.

## Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación de las instituciones Clínica Palermo y Clínica Infantil Santa María del Lago, en Bogotá, Colombia. Ambos son hospitales de tercer nivel de atención y centros de referencia local en Gastroenterología. En su diseño se tuvieron en cuenta los requerimientos establecidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, de manera que se consideró una investigación de bajo riesgo y se garantizó la confidencialidad y reserva de la información recolectada. Todos los pacientes fueron informados y firmaron el consentimiento informado. Ningún registro contenía información sensible sobre la identidad de los pacientes.

## RESULTADOS

De 2312 pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado a grave durante el período evaluado en las instituciones participantes, 63 (2,72%) pacientes fueron sometidos a procedimientos endoscópicos, eran de predominio masculino (75%) y con una edad promedio de 65,7 años. 41/63 pacientes (65%) cumplían con la definición de COVID-19 grave y 22/63 pacientes con la definición de COVID-19 moderado. El procedimiento con mayor frecuencia fue la endoscopia de vías digestivas altas (EVDA), seguido de colonoscopias y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Las indicaciones más habituales fueron: 62% por hemorragia gastrointestinal, 28,3% por requerimiento de acceso enteral y 4,8% por colangitis, entre otras (**Tabla 1**).

De 39 pacientes con sospecha de sangrado digestivo, 6/39 pacientes (15,38%) requirieron de terapia hemostática (**Tabla 2**), en los 6 casos con escleroterapia con adrenalina. La región más afectada por úlceras fue el estómago (7/9 pacientes), seguido por el duodeno (2/9 pacientes). Se documentó compromiso isquémico en tres pacientes, 2/3 presentaron compromiso isquémico esofágico (**Figura 1**) y compromiso isquémico gástrico en un caso; estos casos ocurrieron en pacientes que cumplían con definición COVID-19 grave con requerimiento de manejo en la UCI con compromiso trombotico sistémico. Se realizaron 14 gastrostomías (22%) y 4 pasos de sonda nasointestinal (6,3%) (**Tabla 1**). En las 3 que se requirió de CPRE se documentaron hallazgos de coledocolitiasis (**Tabla 2**).

Al momento de realizar el estudio endoscópico, el 65% (n: 41) se encontraba con soporte ventilatorio y sedación, y de estos, en 22 casos se requirió de participación por parte de anestesiología para realizar el procedimiento para anes-

**Tabla 1.** Caracterización de los pacientes con COVID-19 moderado-grave que requirieron estudios endoscópicos

Características (n = 63)	
Edad promedio (DE)	65,73 (13,91)
Sexo	
- Masculino, n (%)	47 (75%)
- Femenino, n (%)	16 (25%)
Indicación endoscópica	
- Sangrado, n (%)	39 (62%)
- Requerimiento de gastrostomía, n (%)	14 (22%)
- Colangitis, n (%)	3(4,8%)
- Paso de sonda para soporte nutricional, n (%)	4 (6,3%)
- Dolor abdominal, n (%)	1 (1,6%)
- Cuerpo extraño, n (%)	1 (50%)
- Obstrucción intestinal, n (%)	1 (50%)
Estudio endoscópico	
- EVDA, n (%)	51 (81%)
- Colonoscopia, n (%)	9 (14%)
- CPRE, n (%)	3 (4,8%)

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. EVDA: endoscopia de vías digestivas altas; DE: desviación estándar. Elaborada por los autores.

tesia general debido a que correspondieron a pacientes con terapia multisoprote y clasificación American Society of Anesthesiologists (ASA) III o superior; no se informaron eventos cardiopulmonares adversos periprocedimentales. No se empleó sala de presión negativa en ningún procedimiento. No se recogieron datos acerca de la posible exposición e infección del personal de endoscopia o de anestesia durante estos procedimientos.

## DISCUSIÓN

De un total de 2312 pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a grave, solo el 2,72% fue llevado a endoscopia a pesar de la alta carga de la enfermedad. En la mayoría de EVDA se detectó gastritis eritematosa y esofagitis, mientras que el sangrado diverticular fue el hallazgo más común durante la colonoscopia. La mayoría de los pacientes requirió EVDA por hemorragia gastrointestinal en una probable

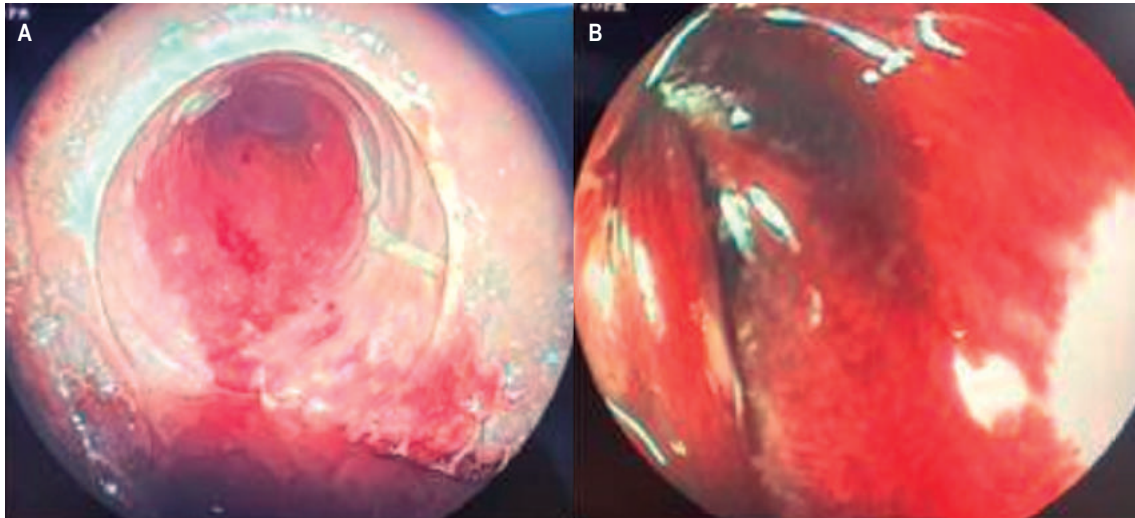
**Tabla 2.** Hallazgos endoscópicos de los pacientes con COVID-19 moderado-grave que requirieron estudios endoscópicos

Hallazgos endoscópicos (n = 63)*	
Gastritis eritematosa, n (%)	14 (22,2%)
Esofagitis, n (%)	10 (15,8%)
Úlcera, n (%)	9 (14,3%)
Pangastritis hemorrágica, n (%)	6 (9,5%)
Cambios por epistaxis, n (%)	3 (4,8%)
Coledocolitiasis, n (%)	3 (4,8%)
Gastritis erosiva, n (%)	3 (4,8%)
Sangrado diverticular, n (%)	2 (3,2%)
Bulboduodenitis erosiva, n (%)	2 (3,2%)
Compromiso isquémico, n (%)	3 (4,76%)
Neoplasia, n (%)	1 (1,6%)
Sin hallazgos, n (%)	27 (42,8%)

\*Los pacientes pueden presentar más de un hallazgo endoscópico. Elaborada por los autores.

relación multifactorial, incluido el uso de medicamentos que facilitan el sangrado, predisposición al sangrado o coagulación intravascular diseminada. Se documentaron casos de isquemia esofágica y gástrica, y su presentación está relacionada con lesión isquémica secundaria a disfunción trombótica por inflamación excesiva, activación plaquetaria y disfunción endotelial. Los hallazgos en el tracto gastrointestinal superior se habían descrito previamente en cohortes de Italia y Estados Unidos<sup>(5,6,14)</sup> y son los de esperar en cualquier cohorte de pacientes gravemente enfermos. En contraste, no se observaron hallazgos de patología inflamatoria en el colon en estos pacientes, estos hallazgos son similares a la cohorte de Kufnec y colaboradores<sup>(5)</sup>, en la que la diverticulosis y las hemorroides fueron los principales hallazgos colonoscópicos. Por lo anterior, las indicaciones y hallazgos endoscópicos obedecen a consecuencias de la enfermedad sistémica y no a una lesión viral directa, y coincide con cohortes previas<sup>(5,7,11)</sup>.

La mayoría de la muestra de sujetos incluidos en este estudio correspondió a hombres y el promedio de edad fue de aproximadamente 65 años; se deben resaltar los hallazgos hemorrágicos e isquémicos, que indican la presencia de complicaciones en pacientes con COVID-19 moderado-grave. En cohortes previas<sup>(5-7,11,14)</sup> se ha descrito la media



**Figura 1.** Vista endoscópica de compromiso isquémico esofágico. **A.** Desprendimiento de áreas de mucosa en etapa inicial en esofagitis isquémica. **B.** Compromiso avanzado en áreas de necrosis. Imágenes propiedad de los autores.

de edad entre 60 y 71 años, en su mayoría hombres (56%-83,3%), con diabetes e hipertensión arterial como principales comorbilidades, y a su vez con mayor tasa de complicaciones con respecto a otros grupos de edad. A pesar de las limitaciones de este estudio, se encontró predominio masculino y edad avanzada, los cuales son características que se deben considerar como factores de riesgo para daño isquémico en el tracto gastrointestinal por COVID-19, y ameritan estudios de mayor envergadura a futuro. El rol del endoscopista es fundamental en el manejo integral y multidisciplinario de estos pacientes.

En esta cohorte de pacientes, 39/63 (62%) requirieron endoscopia por sangrado digestivo, y de estos, en 6/39 casos (15,38%) se requirió de terapia hemostática (escleroterapia con adrenalina en los 6 casos). Solo 4/63 (6,35%) necesitaron acceso enteral y solo fueron necesarias 3 CPRE por obstrucción biliar (en todas se documentó coledocolitiasis con colangitis). Una gran mayoría de los casos (36/63, 57,1%) se realizó con fines diagnósticos y no requirió de intervencionismo. Estos hallazgos se asemejan a la cohorte de Kuffinec y colaboradores<sup>(5)</sup>, lo que sugiere que el tratamiento conservador (no endoscópico) es una alternativa razonable en la mayoría de pacientes con COVID-19, y que el beneficio del requerimiento de estudio endoscópico con posible intervención debe ser definido por juicio clínico.

Aunque la muestra fue pequeña, no se encontró un aumento sustancial del riesgo relacionado con el procedimiento o la sedación asociada a la intervención endoscópica. Algunos estudios han sugerido mayor riesgo de broncoaspiración asociada a la sedación (0,22% en colonoscopia bajo sedación frente a 0,16% en colonoscopia sin sedación)

<sup>(15,16)</sup>, lo que podría ser una consideración de importancia en pacientes con COVID-19 con compromiso respiratorio y cambios del estado mental. En nuestra cohorte de pacientes, al momento de realizar el estudio endoscópico, 41/63 pacientes (65%) se encontraban con soporte ventilatorio y sedación, y 22/41 (53,6%) requirieron asistencia por parte de anestesiología para realizar el procedimiento; no se documentaron eventos adversos periprocedimentales y no se requirió sala de presión negativa en ningún procedimiento. Estos hallazgos son similares a la cohorte de Kuffinec y colaboradores<sup>(5)</sup>, en la que se observó que alrededor del 50% requirió de asistencia de anestesiología en el procedimiento, en su mayoría se realizaron en la UCI y la unidad de endoscopia digestiva y sin requerimiento de sala de presión negativa. Por lo anterior, el apoyo de anestesiología es preponderante en el abordaje periprocedimental de estos pacientes, con el fin de tener una mayor seguridad y la comodidad del personal sanitario.

Como posibles limitaciones de este estudio deben mencionarse su diseño retrospectivo y dependencia de la revisión de registros médicos. También se realizó en solo dos centros hospitalarios de tercer nivel en Bogotá, Colombia, por lo que los resultados no son generalizables a otras áreas geográficas con diferente disponibilidad de recursos. Otra posible limitación es el tamaño de la muestra de pacientes sometidos a EVDA, esta fue pequeña; en las instituciones participantes se adoptaron las consideraciones para procedimientos endoscópicos establecidas a nivel nacional durante la pandemia y los procedimientos realizados fueron urgentes o con fines terapéuticos únicamente. Algunas otras posibles limitaciones incluyen que no se pudieron

comparar pacientes COVID-19 positivos frente a controles negativos y que no se realizaron análisis histológicos y microbiológicos, ya que el enfoque del estudio fue endoscópico. Sin embargo, este estudio destaca la heterogeneidad y el amplio espectro de manifestaciones gastrointestinales por COVID-19 que los gastroenterólogos y endoscopistas deben tener en cuenta.

## CONCLUSIONES

En este estudio se observó que en pacientes con COVID-19 moderado a grave menos del 3% requirió de endoscopia gastrointestinal, en su mayoría el manejo fue conservador y hubo baja frecuencia de requerimiento de intervencionismo endoscópico. Las indicaciones de estudio, los hallazgos endoscópicos, el requerimiento de intervencionismo y la necesidad de anestesia fueron ampliamente variables, y se aproximan a las descritas en la literatura. Se requiere juicio clínico para definir la pertinencia de endoscopia y dar preponderancia a las que son urgentes y terapéuticas.

## Aprobación ética y consentimiento de participación

Esta investigación fue revisada y aprobada por el comité de ética en investigación de cada institución participante.

## Consentimiento para la publicación

Se tuvieron en cuenta los requerimientos establecidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la

República de Colombia, de manera que se consideró una investigación de bajo riesgo y se garantizó la confidencialidad y reserva de la información recolectada. Todos los pacientes fueron informados y firmaron el consentimiento informado. Ningún registro contenía información sensible sobre la identidad de los pacientes.

## Disponibilidad de datos y material

Los datos y el material disponibles para la publicación están en el manuscrito y no se omite ninguna información.

## Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

## Fuente de financiación

Ninguna declarada por los autores.

## Contribuciones de los autores

VPI, JSFO, JPNM, HNM, KTCR, CNM, JC y CFS contribuyeron en todas las etapas de la investigación (revisión de la literatura, recopilación de datos y composición). Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

## Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

## REFERENCIAS

1. Hunt RH, East JE, Lanis A, Malfertheiner P, Satsangi J, Scarpignato C, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39(2):119-39. <https://doi.org/10.1159/000512152>
2. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
3. Dhar J, Samanta J, Kochhar R. Corona Virus Disease-19 pandemic: The gastroenterologists' perspective. *Indian J Gastroenterol*. 2020;39(3):220-31. <https://doi.org/10.1007/s12664-020-01075-2>
4. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-334.e27. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.001>
5. Kufteinec G, Elmunzer BJ, Amin S, Elmunzer J, Spitzer RL, Foster LD, et al. The role of endoscopy and findings in COVID-19 patients, an early North American Cohort. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):1-2. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01796-4>
6. Massironi S, Viganò C, Dioscoridi L, Filippi E, Pagliarulo M, Manfredi G, et al. Endoscopic Findings in Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Lombardy, Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2375-7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.045>
7. Vanella G, Capurso G, Burti C, Fanti L, Ricciardiello L, Souza Lino A, et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: An international multicentre study. *BMJ Open Gastroenterol*.



- 2021;8(1):19-21.  
<https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000578>
8. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667-78.  
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
  9. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(8):1663-72.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>
  10. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-51.  
<https://doi.org/10.1111/apt.15731>
  11. Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, Merchant AA, Howard EF, Patel VA, et al. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(7):1355-1365.e4.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.041>
  12. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health [consultado el 4 de abril de 2022] Disponible en: <https://www.covid-19treatmentguidelines.nih.gov/>
  13. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche P, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report on observer agreement. *Gastroenterology.* 1996;111(1):85-92.  
<https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8698230>
  14. Blackett JW, Kumta NA, Dixon RE, David Y, Nagula S, DiMaio CJ, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Endoscopy During the COVID-19 Pandemic: A Multicenter Study from New York City. *Dig Dis Sci.* 2021;66(8):2545-54.  
<https://doi.org/10.1007/s10620-020-06593-9>
  15. Goudra B, Nuzat A, Singh PM, Borle A, Carlin A, Gouda G. Association between type of sedation and the adverse events associated with gastrointestinal endoscopy: An analysis of 5 years' data from a Tertiary center in the USA. *Clin Endosc.* 2017;50(2):161-9.  
<https://doi.org/10.5946/ce.2016.019>
  16. Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: A population-based analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):551-6.  
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.2908>

# Enfermedad de Whipple: revisión sistemática de la literatura

## Whipple's Disease: A Systematic Review of the Literature

Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez,<sup>1\*</sup> Jeinny Lucero Ruiz-Muñoz,<sup>2</sup> Paola Andrea Bolívar-Córdoba,<sup>2</sup> Mónica Dayana Romero-Cely,<sup>2</sup> Ervirson Jair Cañón-Abril,<sup>2</sup> Zulma Marisol Suárez-Correa,<sup>2</sup> María Angélica Mendoza-Cáceres.<sup>3</sup>

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Vargas-Rodríguez LJ, Ruiz-Muñoz JL, Bolívar-Córdoba PA, Romero-Cely MD, Cañón-Abril EJ, Suárez-Correa ZM, Mendoza-Cáceres MA. Enfermedad de Whipple: revisión sistemática de la literatura. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):35-45. <https://doi.org/10.22516/25007440.966>

<sup>1</sup> MD, epidemiología, Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

<sup>2</sup> Estudiante de medicina, Universidad De Boyacá. Tunja, Colombia.

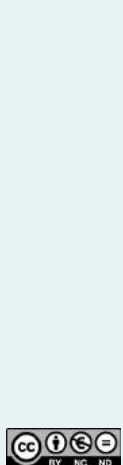
<sup>3</sup> Médica y cirujana, Universidad Industrial de Santander. Médica de urgencias, Clínica Roma, Colsubsidio. Bogotá, Colombia.

#### \*Correspondencia:

Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez.  
lejovaro@gmail.com

Fecha recibido: 15/09/2022

Fecha aceptado: 23/09/2022



### Resumen

**Introducción:** la enfermedad de Whipple es una enfermedad crónica sistémica con predilección por el aparato digestivo, especialmente el intestino delgado. Fue descrita por vez primera en 1907 por George H. Whipple, quien la denominó *lipodistrofia intestinal*. Es causada por una bacteria grampositiva perteneciente a la familia de los *Actinomycetaceae* denominada *Tropheryma whipplei*. **Objetivo:** caracterizar a los pacientes con enfermedad de Whipple. **Materiales y métodos:** se realizó una revisión sistemática de la literatura, de los términos DeCS *enfermedad de Whipple (whipple Disease)* o (*Tropheryma whipplei*) en las bases de datos Pubmed/Medline, Scopus, Scielo y Science Direct, Embase, Cochrane Library, BIREME, Proquest y Redalyc; se analizaron 123 artículos. **Resultados:** se analizaron 123 artículos publicados que correspondían a reportes y series de casos en los cuales se evidenció una mayor prevalencia en varones (70,6%). Las manifestaciones más frecuentes fueron los síntomas articulares (61%), seguidos de pérdida de peso (47,1%) y diarrea (43,4%). El método diagnóstico más usado fue la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (63,2%), seguido por la biopsia (50,7%) y, por último, examen anatomopatológico con gránulos PAS (ácido peryódico de Schiff) (47,8%). El manejo más empleado fue la antibioticoterapia con predominio de trimetoprima/sulfametoxazol y ceftriaxona. **Conclusiones:** la enfermedad de Whipple tiene una baja prevalencia, se presenta con mayor frecuencia en personas de raza blanca, afecta principalmente a los adultos mayores, tiene predilección por el sexo masculino y se caracteriza por ser una enfermedad crónica sistémica con predilección por el aparato digestivo, especialmente el intestino delgado.

### Palabras clave

Enfermedad de Whipple, *Tropheryma*, revisión sistemática.

### Abstract

**Introduction:** Whipple's disease is a chronic systemic disease with a predilection for the digestive system, especially the small intestine. It was first described in 1907 by George H. Whipple, who named it *intestinal lipodystrophy*. It is caused by a gram-positive bacterium belonging to the *Actinomycetaceae* family called *Tropheryma whipplei*. **Objective:** To characterize patients with Whipple's disease. **Materials and methods:** A systematic literature review was carried out using the DeCS terms *enfermedad de Whipple (Whipple's disease)* or (*Tropheryma whipplei*) in the Pubmed/Medline, Scopus, Scielo, Science Direct, Embase, Cochrane Library, BIREME, Proquest, and Redalyc databases; 123 articles were analyzed. **Results:** 123 published articles corresponding to case reports and series were examined, noting a higher prevalence in males (70.6%). The most frequent manifestations were joint symptoms (61%), followed by weight loss (47.1%) and diarrhea (43.4%). The most used diagnostic method was polymerase chain reaction (PCR) (63.2%), followed by biopsy (50.7%) and pathological examination with PAS (periodic acid Schiff) granules (47.8%). The management most used was antibiotic therapy with a predominance of trimethoprim/sulfamethoxazole and ceftriaxone. **Conclusions:** Whipple's disease has a low prevalence, occurs more frequently in white people, mainly affects the elderly, has a predilection for the male sex, and is characterized as a chronic systemic disease with a predilection for the digestive system, especially the small intestine.

### Keywords

Whipple's disease, *Tropheryma*, systematic review.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Whipple (EW) es una enfermedad crónica sistémica con predilección por el aparato digestivo, especialmente el intestino delgado; fue descrita por primera vez en 1907 por George H. Whipple, quien la denominó *lipodistrofia intestinal*<sup>(1,2)</sup>. Es causada por una bacteria grampositiva perteneciente a la familia de los *Actinomycetaceae* denominada *Tropheryma whipplei* (TW) y la infección generada por esta bacteria presenta síntomas inespecíficos; sin embargo, la presentación clásica comienza con artralgia seguida de diarrea, pérdida de peso, fiebre, adenopatías y, ocasionalmente, manifestaciones neurológicas, cardíacas u oculares; el síndrome febril de origen desconocido es una manifestación atípica de esta enfermedad<sup>(1-4)</sup>.

El objetivo del presente estudio es hacer una caracterización de los pacientes con EW, a través de una revisión sistemática de la literatura.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo de estudio

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con base en la declaración “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) 20 y en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, versión 5.1.022.

### Población

Se incluyó a todas las personas que presentaron diagnóstico de EW que hubiesen sido tratadas y los artículos publicados entre 2015 y 2021. Se consideraron los últimos avances relacionados con manifestaciones clínicas, diagnóstico, estudios de laboratorio, tratamiento y pronóstico.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos de reportes de casos y series de casos publicados en un período menor de 6 años en idioma español e inglés.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios, revisiones de tema y cartas editoriales.

### Variables

Las variables que se analizaron fueron sexo (masculino/femenino), país, año de publicación, antecedentes, mani-

festaciones clínicas, estudios de laboratorio y manejo médico empleado.

### Estrategias de búsqueda

La búsqueda estuvo a cargo de los investigadores, los cuales la realizaron entre el 1 de septiembre y el 15 de septiembre de 2021. Las bases de datos utilizadas fueron Pubmed/Medline, Scopus, Scielo y Science Direct, Embase, Cochrane Library, BIREME, Proquest y Redalyc, en las cuales se realizó la búsqueda con las siguientes palabras claves (DeCS [MeSH]): enfermedad de Whipple (*Whipple Disease*) o *Tropheryma*.

### Restricciones en la búsqueda

Se limitó la búsqueda a la literatura relacionada con humanos, publicados en los idiomas inglés y español.

### Extracción de datos

Los artículos identificados y detectados en la literatura se registraron en una base de datos de Microsoft Excel y los duplicados fueron eliminados. Las dudas fueron debatidas por el equipo de trabajo, así como los motivos de su posible exclusión, y se tomó la decisión por consenso. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 22; se realizó un análisis univariado por medio de estadística descriptiva y determinaron las frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas, mientras que en las variables cuantitativas se estimaron medidas de tendencia central y de dispersión. Finalmente, se revisaron los artículos completos para ser elegidos e incluidos en el presente estudio.

### Sesgos

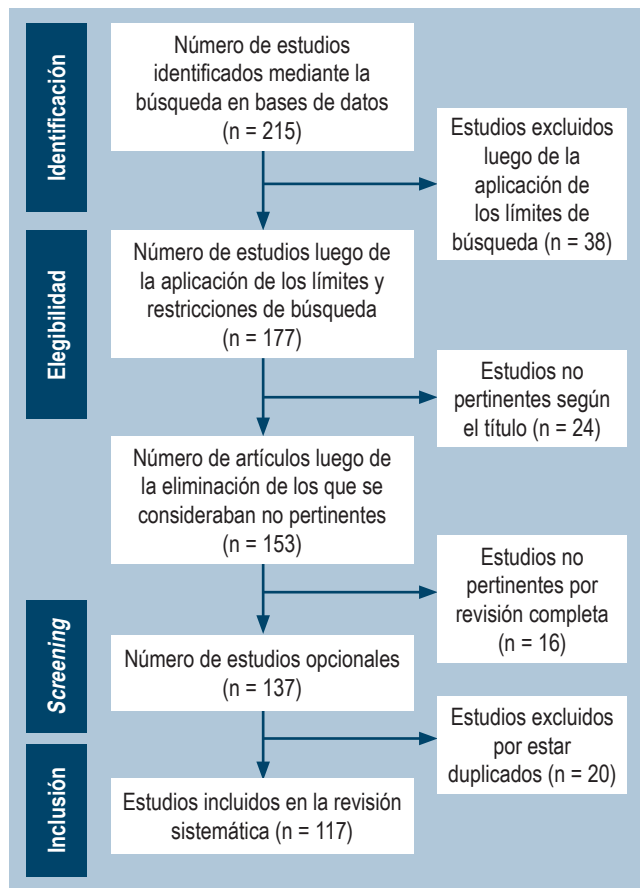
En este diseño de estudio existen varios sesgos a controlar. El primero es una mala selección de la población, y para controlarlo se crearon los criterios de inclusión y exclusión; el segundo sesgo es de medición, y para controlarlo se usó una ficha de recolección de datos que fue aplicada por los investigadores, y el tercer sesgo se encuentra en los vacíos en el registro de la información, ya que los datos provienen de registros de reportes de caso y series de casos publicados con la posibilidad de que la información recolectada esté incompleta.

## RESULTADOS

### Selección de estudios

A través de la estrategia de búsqueda descrita se encontraron 215 artículos en las bases de datos, de los cuales se eli-

minaron 38 artículos al aplicar los límites de búsqueda, por lo que quedaron 177 artículos. Luego se realizó la revisión del título y resumen de los artículos, de los cuales se eliminaron 24, y quedaron 153. Se realizó una revisión completa de los manuscritos y se consideró que 16 no cumplían con los criterios para dar respuesta al estudio. De los 137 restantes se eliminaron 20 que se encontraban duplicados, con lo cual se obtuvo un total de 117 artículos publicados que correspondían a reportes y series de casos. De acuerdo con la declaración PRISMA, se realizó el proceso de selección de dichos estudios (**Figura 1**).



**Figura 1.** Flujograma PRISMA. Elaboración propia.

### Características sociodemográficas de los pacientes

Al interpretar los datos acerca de la edad de presentación más frecuente de la EW, se evidencia que puede ocurrir en cualquier momento de la vida y existen reportes documentados desde los 4 años en una niña hasta los 82 años en un hombre; la mayor prevalencia de la enfermedad está en un rango aproximado de 50 a 65 años con 67 pacientes reportados; además, se evidenció una mayor incidencia característica en las edades de 50-58 años (2,9%) y 63 años

(6,6%). El sexo con mayor presentación fue el masculino (96 casos) con un porcentaje de 70,6%<sup>(1-117)</sup>.

### Características clínicas

Se realizó el análisis de la serie de casos clínicos por los investigadores quienes encontraron que las manifestaciones más frecuentes en la EW son las artralgias en 83 pacientes (61%), pérdida de peso en 64 pacientes (47,1%), diarrea en 59 pacientes (43,4%), fiebre en 45 pacientes (33,1%), dolor abdominal en 31 pacientes (22,8%) y síntomas neurológicos en 30 casos (22,1%), como se describe en la **Tabla 1**<sup>(1-117)</sup>.

De acuerdo con los casos clínicos seleccionados por el grupo de investigación, se observó que las 3 herramientas diagnósticas más utilizadas al momento de generar un posible diagnóstico fueron, en primer lugar, la PCR para *T. Whipple*, en 86 pacientes (63,2%); seguida por la biopsia, en 69 pacientes (50,7%), y examen anatomopatológico con tinción positiva para ácido peryódico de Schiff (PAS) en 65 pacientes (47,8%). También se observó que los hallazgos imagenológicos con pruebas como la radiografía, la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía axial computarizada (TAC) eran de gran importancia para el diagnóstico, pues se encontraron en 90 pacientes (66,2%), al igual que lo fue la velocidad de sedimentación globular (VSG), que se encontraba elevada en 114 pacientes (83,8%).

### Características terapéuticas

Dentro de los posibles abordajes terapéuticos que pueden utilizarse para la EW se encontró una inclinación hacia el uso de la antibioticoterapia con predominio hacia trimetoprima/sulfametoxazol en un 61,0%, ceftriaxona en 57,4%, doxiciclina en 31,6%, hidroxiclороquina en 26,5%, e incluso el uso de corticoides/prednisona en un 15,4%. Con menor frecuencia se usaron otros antibióticos como tratamiento, entre ellos la cefotaxima, meropenem, vancomicina, imipenem, tigeciclina y cefixima; los resultados se describen detalladamente en la **Tabla 2**<sup>(1-117)</sup>.

Para el manejo específico de otros síntomas asociados se utilizaron otras opciones de tratamiento como metotrexato (1,5%), inicio de antibiótico sin especificar el fármaco (1,5%), antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (1,5%), ofloxacina/prednisona en gotas (0,7%), cirugía estereotáctica paliativa (0,7%), caspofungina (0,7%), gentamicina + noradrenalina + dopamina (0,7%) (**Tabla 3**).

### DISCUSIÓN

La EW se considera una afección sistémica producida por una bacteria grampositiva, el *Tropheryma whipplei*. El

**Tabla 1.** Características clínicas

Prevalencia	n	%	Prevalencia	n	%
Manifestaciones clínicas			Estudios realizados		
- Diarrea	59	43,4	- Hemoglobina (anemia)	40	29,4
- Distensión abdominal	14	10,3	- Leucocitosis	21	15,4
- Sangrado rectal	3	2,2	- Neutrofilia	11	8,1
- Dolor abdominal	31	22,8	- VSG aumentada	114	83,8
- Disnea	19	14,4	- PCR para T. Whipple positivo	86	63,2
- Cefalea	4	2,9	- Factor reumatoide humano	1	0,7
- Fiebre	45	33,1	- Examen anatomopatológico con gránulos PAS	65	47,8
- Hiporexia	11	8,1	- Sangre oculta en materia fecal	3	2,2
- Anorexia	7	5,1	- Hallazgos imagenológicos	90	66,2
- Pérdida de peso	64	47,1	- Colonoscopia	9	6,6
- Astenia	10	7,4	- Hallazgos endoscópicos	25	18,4
- Poliartritis	25	18,4	- Hallazgos en biopsia	69	50,7
- Mialgias	7	5,1	- Autopsia	1	0,7
- Artralgias	83	61,0			
- Adinamia	3	2,2			
- Fatiga	14	10,3			
- Debilidad	10	7,4			
- Vómito	8	5,9			
- Síntomas neurológicos	30	22,1			
- Oftalmoplejia	3	2,2			
- Sintomatología cardíaca	10	7,4			
- Taquicardia	3	2,2			
- Hiperpigmentación de la piel	9	6,6			
- Apatía	2	1,5			
- Irritabilidad	2	1,5			
- Linfadenopatía	24	17,6			
- Pericarditis	1	0,7			
- Endocarditis	2	1,5			
- Derrame pleural	3	2,2			
- Cambios de la personalidad	4	2,9			
- Uveítis	5	3,7			
- Insomnio	2	1,5			
- Sudoración nocturna	12	8,8			
- Hipotensión	4	2,9			
- Síntomas oculares	18	13,2			
- Depresión y ansiedad	5	3,7			
- Edema en miembros inferiores	18	13,2			
- Hinchazón de miembros	1	0,7			
- Parestesias en miembros inferiores	3	2,2			
- Hipoestesia e hiporreflexia	2	1,5			

PAS: ácido peryódico de Schiff. Elaboración propia.

**Tabla 2.** Características terapéuticas<sup>(1-117)</sup>

Prevalencia	n	%
Características terapéuticas		
- Trimetoprima/sulfametoxazol	83	61
- Ceftriaxona	78	57,4
- Metronidazol	1	0,7
- Vancomicina	3	2,2
- Penicilina	6	4,4
- Meropenem	7	5,1
- Tigeciclina	2	1,5
- Doxiciclina	43	31,6
- Cefotaxima	1	0,7
- Cefixima	2	1,5
- Imipenem	3	2,2
- Ciprofloxacina	1	0,7
- Hidroxicloroquina	36	26,5
- Corticoides o prednisona	21	15,4

Elaboración propia.

nombre proviene del griego *trophe*: “alimento” y *eryma*: “barrera”, por la mala absorción de nutrientes que puede generar. Esta entidad fue descrita en 1907 por George Hoyt Whipple como una enfermedad sistémica y crónica asociada a lipodistrofia intestinal. Recién en 1952 se postuló que la etiología podría deberse a una bacteria, dada la mejoría clínica luego de la instauración de tratamiento antibiótico. En 1960, los hallazgos en la microscopía electrónica sumaron evidencia a dicha hipótesis y en 1990 se amplificó su ácido ribonucleico (ARN) por la técnica de PCR. Se logró su cultivo en 1997<sup>(42)</sup>. La edad promedio de inicio de la enfermedad se relaciona con varios reportes de casos en los que se indica que la mayor prevalencia de la enfermedad está en un rango aproximado de 50 a 65 años; sin embargo, puede ocurrir en cualquier momento de la vida, por lo que existen reportes documentados desde una edad de 4 años hasta los 82 años<sup>(1-117)</sup>. Se determina que el sexo con mayor predisposición para esta enfermedad es el masculino (96 casos) con un porcentaje de 70,6%<sup>(1-117)</sup>.

**Tabla 3.** Otras opciones de tratamiento

Prevalencia	n	%
Características terapéuticas		
- AINE	2	1,5
- Amoxicilina	1	0,7
- Gentamicina + amoxicilina	1	0,7
- Caspofungina	1	0,7
- Ceftazidima	1	0,7
- Ciclofosfamida	1	0,7
- Cotrimoxazol	4	2,9
- Estreptomicina	1	0,7
- Gentamicina + noradrenalina + dopamina	1	0,7
- Leflunomida	1	0,7
- Metotrexato	2	1,5
- Ofloxacina en gotas + prednisona en gotas	1	0,7
- Piperazina	1	0,7
- Sulfadiazina	1	0,7
- Inicio de antibiótico sin especificación	2	1,5
- Cirugía estereotáctica paliativa	1	0,7

Elaboración propia.

Las manifestaciones clínicas de esta patología son diversas e inespecíficas, muestran variedad en el compromiso de órganos y, por tanto, en su clínica. Esta entidad puede cursar con lesiones histológicas gastrointestinales o casos neurológicos aislados; clínicamente, los primeros síntomas son los articulares en 83 pacientes (61%), hecho que concuerda con el estudio de Moreno García (60% de los casos)<sup>(85)</sup>; seguida de pérdida de peso en 64 pacientes (47,1%), diarrea en 59 pacientes (43,4%), fiebre en 45 pacientes (33,1%), dolor abdominal en 31 pacientes (22,8%) y síntomas neurológicos en 30 casos (22,1%). La afección articular se presenta como artralgia migratoria intermitente, artritis o ambas sin deformidad. Generalmente, el compromiso es poliarticular, aunque puede ser oligoarticular de grandes articulaciones<sup>(9)</sup>.

Las afecciones oftalmológicas son raras en la EW, aparece tardíamente y debe sospecharse en presencia de una granulomatosis coroidea bilateral en un contexto de patología general atípica. En la literatura científica reciente se descri-

bieron pocos casos de afectación ocular de la EW, lo que coincide con la revisión de casos, en la cual se evidencia en 18 pacientes con un porcentaje de 13,2%<sup>(29)</sup>.

Según Gundling F y colaboradores, las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) tienen una frecuencia de hasta el 15% y pueden ocurrir en raras ocasiones con poca o ninguna afectación gastrointestinal o como compromiso aislado, asociado a la enfermedad gastrointestinal, o como recaída neurológica en la enfermedad previamente tratada<sup>(58)</sup>, lo cual concuerda con los reportes de casos en los que se evidenció en 30 pacientes, con un porcentaje de 22,1%. En autopsias se han encontrado alteraciones histológicas cerebrales; en la revisión realizada se encontraron alteraciones en 1 caso (0,7%), en el cual se observó que varios sistemas de órganos estaban muy afectados por organismos TW y se confirmó con una evaluación histoquímica y molecular.

En cuanto al compromiso cardíaco, se encuentra una gran variabilidad entre el porcentaje obtenido por nuestra investigación con respecto a los demás autores, en los que encontramos compromiso en 10 casos (7,4%) y, según autores como Parodi R., hay compromiso del 17% al 55% de los casos; la pericarditis es muy frecuente, aunque no la miocarditis, que puede ser la primera manifestación en forma de insuficiencia cardíaca o muerte súbita. El cuadro de endocarditis cursa con hemocultivos negativos, ausencia de fiebre, vegetaciones y destrucción valvular, por lo que es dificultoso su diagnóstico. Se ha confirmado dicha afección a través de la PCR del material valvular obtenido quirúrgicamente<sup>(9)</sup>.

En cuanto a su diagnóstico, se observó que las 3 herramientas diagnósticas más utilizadas al momento de generar un posible diagnóstico fueron la PCR para TW, seguida por la biopsia y, por último, examen anatomopatológico con gránulos PAS. Según Fernández-Mondelo y colaboradores, se consideran como criterios diagnósticos la tinción positiva para PAS en una biopsia de intestino delgado o cuando son positivas dos pruebas (PAS, PCR o inmunohistoquímica) de TW de muestras gastrointestinales o extraintestinales. En el diagnóstico de la EW, la técnica más utilizada continúa siendo la gastroscopia con toma de biopsias. A nivel macroscópico, los hallazgos más característicos son una mucosa lanuda, amarilla y pálida que se alterna con una mucosa eritematosa, erosiva o ligeramente friable en la región posbulbar del duodeno o en el yeyuno. Las biopsias tomadas a este nivel muestran macrófagos espumosos positivos para PAS. La identificación del bacilo mediante PCR en el mismo tejido duodenal permite confirmar el diagnóstico. En pacientes con sospecha de EW sin síntomas gas-

trointestinales, las muestras deben ser recogidas de sitios anatómicos relevantes (líquido sinovial, nódulos linfáticos, entre otros)<sup>(91)</sup>.

## Diagnósticos diferenciales

En caso de que los síntomas articulares predominen, deben descartarse otras causas de enfermedad reumática. Se sospecha EW cuando la enfermedad articular no mejora o incluso empeora con la terapia biológica. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) puede presentarse con cualquiera de los síntomas descritos, incluso puede cursar con el cuadro de enteropatía y síndrome de Wasting. En una presentación con endocarditis deben descartarse en primera instancia los patógenos más frecuentes. La presencia de granulomas sistémicos puede semejar a la sarcoidosis. En cuanto al compromiso abdominal, deben estudiarse otras causas de síndrome malabsortivo, como la enfermedad celíaca y otras infecciones, y en pacientes con enfermedad vascular debe considerarse el diagnóstico de angina abdominal<sup>(9)</sup>.

El tratamiento debe hacerse con antibióticos que pasen la barrera hematoencefálica como trimetoprima/sulfametoxazol o ceftriaxona, para evitar las recaídas neurológicas<sup>(8)</sup>, hecho que concuerda con nuestra investigación, en la que se observa un predominio hacia trimetoprima/sulfametoxazol con 83 casos (61,0%), seguidos por ceftriaxona con 78 casos (57,4%). En la actualidad, se aconseja ceftriaxona (2 g/día) o meropenem (3 g/día) por vía parenteral, seguidos de trimetoprima/sulfametoxazol (800-160 mg/2 veces día) por vía oral, al menos por 1 a 2 años. En las formas neurológicas aisladas se usa ceftriaxona (2-4 g/día) por vía intravenosa durante 15-30 días, seguida de trimetoprima/sulfametoxazol (1600-320 mg/día) o doxiciclina (200 mg/día) o cefixima (400 mg/día) hasta que su detección mediante PCR en líquido cefalorraquídeo (LCR) sea negativo<sup>(8)</sup>.

Los objetivos del tratamiento son reducir la morbilidad, prevenir complicaciones y erradicar la infección. La mortalidad es cercana al 100% en caso de que la entidad no sea adecuadamente tratada. El pronóstico es fatal sin tratamiento, pero es favorable con un tratamiento antibiótico completo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés al realizar el presente trabajo; de igual manera, todos formaron parte en el diseño, recolección, análisis, formulación y edición del estudio.

## REFERENCIAS

1. Valdés Álvarez K, Nieves Sánchez M. Enfermedad de Whipple en paciente con fiebre de origen desconocido. *Rev Cubana Med.* 2018;57(1):33-7.
2. Dolmans RA, Boel CH, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of Tropheryma whipplei Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(2):529-555. <https://doi.org/10.1128/CMR.00033-16>
3. Cardoso J, Gomes L, Santos S, Moreira H, Gomes P, Rua J, et al. Whipple's disease: A rare cause of malabsorption syndrome. *GE Port J Gastroenterol.* 2020;27(4):283-9. <https://doi.org/10.1159/000504760>
4. Pankl S, Baez M, Young P, Bruetman J, Rausch A, Zubiarurre I, et al. Enfermedad de Whipple e hipertensión pulmonar reversible. *Medicina.* 2021;81(1):91-95.
5. Kadian R, Wang J, Freitas E. Could CT abdomen and PET/CT be helpful in early diagnosis of Whipple's disease? A case report. *IDCases.* 2021;26(e01286):e01286. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01286>
6. Brönnimann D, Vareil M-O, Sibon I, Lagier J-C, Lepidi H, Puges M, et al. Limbic encephalitis as a relapse of Whipple's disease with digestive involvement and spondylodiscitis. *Infection.* 2019;47(4):637-41. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1173-x>
7. Lopes A, Santos AF, Alvarenga MJ, Mello E, Silva A. Whipple's disease: a rare case of malabsorption. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018:bcr2017222955. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-222955>
8. Crespo E, Lemus A, González S. Enfermedad de Whipple, una causa poco frecuente de diarrea, *Rev Ciencias Médicas.* 2017. 21(3):133-137.
9. Parodi R, Ibarzábal J, Román R, Alasino M, Varela M, Díaz S. Enfermedad de Whipple. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana.* 2019;49(3):229-240.
10. Kukull B, Mahlow J, Hale G, Perry LJ. Whipple's disease: a fatal mimic. *Autops Case Rep.* 2021;11:e2020237. <https://doi.org/10.4322/acr.2020.237>
11. Melas N, Amin R, Gyllemark P, Younes AH, Almer S. Whipple's disease: the great masquerader-a high level of suspicion is the key to diagnosis. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01664-1>
12. da Silva GAR, Neto JSP. Whipple's disease manifested as difficult-to-diagnose polyarthralgia: a case report and literature review. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(5):483-6. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2015.05.003>
13. Turcan S, Tofan-Scutaru L, Istrate V, Tirbu V. Whipple's disease? A case report and discussion. *Med Pharm Rep.* 2021;94(Suppl 1):S76-8. <https://doi.org/10.15386/mpr-2237>
14. Alsarhani WK, Alkhalifah MI, Alkatan HM, Alsolami AL, Maktabi AMY, Alsuhaibani AH. Whipple's disease scleral nodules: a novel presentation in 2 consecutive patients. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):413. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01695-4>
15. Brevet P, Rottenberg P, Viacroze C, Schleifer D, Lequerre T, Vittecoq O. A case of Whipple's disease mimicking auto-inflammatory disease and revealed by severe right cardiac failure under anakinra. *Joint Bone Spine.* 2020;87(4):365-6. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.11.004>
16. Gruber JR, Sarro R, Delaloye J, Surmely J-F, Siniscalchi G, Tozzi P, et al. Tropheryma whipplei bivalvular endocarditis and polyarthralgia: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9(1):259. <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0746-x>
17. Ramos JM, Pasquau F, Galipienso N, Valero B, Navarro A, Martinez A, et al. Whipple's disease diagnosed during anti-tumor necrosis factor alpha treatment: two case reports and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2015;9(1):165. <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0632-6>
18. Scheurwater MA, Verduin CM, van Dantzig J-M. Whipple's endocarditis: a case report of a blood culture-negative endocarditis. *Eur Heart J Case Rep.* 2019;3(4):1-6. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytz222>
19. Alozie A, Zimpfer A, Köller K, Westphal B, Obliers A, Erbersdobler A, et al. Arthralgia and blood culture-negative endocarditis in middle Age Men suggest tropheryma whipplei infection: report of two cases and review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):339. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1078-6>
20. Li W, Zhang Q, Xu Y, Zhang X, Huang Q, Su Z. Severe pneumonia in adults caused by Tropheryma whipplei and Candida sp. infection: a 2019 case series. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):29. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01384-4>
21. McGee M, Briennes S, Chong B, Levendel A, Lai K. Tropheryma whipplei Endocarditis: Case Presentation and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(1):ofy330. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy330>
22. Jos S-L, Angelakis E, Caus T, Raoult D. Positron emission tomography in the diagnosis of Whipple's endocarditis: a case report. *BMC Res Notes.* 2015;8(1):56. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1022-2>
23. Testi I, Tognon MS, Gupta V. Ocular Whipple disease: Report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(7):1117-20. <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1518461>
24. Dick J, Krauß P, Hillenkamp J, Kohlmorgen B, Schoen C. Postoperative Tropheryma whipplei endophthalmitis - a case report highlighting the additive value of molecular testing. *JMM Case Rep.* 2017;4(10):e005124. <https://doi.org/10.1099/jmmcr.0.005124>



25. Liersch J, Carlotti A, Theunis A, Leonard A, Barrett M, Carlson JA, et al. Erythema nodosum leprosum-like lesions are a histopathologic pattern in Whipple's disease and a sign of the immune reconstitution inflammatory syndrome: A case series and review of the literature: A case series and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(4):259-66.  
<https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000641>
26. Vural A, Acar NP, Soylemezoglu F, Oguz KK, Dericioğlu N, Saka E. Isolated central nervous system Whipple's disease: Two cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;139:91-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.08.028>
27. Peregrin J, Malikova H. Primary Whipple disease of the brain: case report with long-term clinical and MRI follow-up. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2461-9.  
<https://doi.org/10.2147/NDT.S92066>
28. Karlowee V, Kolakshyapati M, Amatya VJ, Takayasu T, Nosaka R, Sugiyama K, et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) mimicking Whipple's disease: a case report and literature review. *Childs Nerv Syst*. 2017;33(8):1411-4.  
<https://doi.org/10.1007/s00381-017-3405-2>
29. de Saint-Martin G, Urbanski G, Beucher A-B, Ebran J-M. An ophthalmologic complication of Whipple's disease: Case report. *J Fr Ophtalmol*. 2018;41(8):e387-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.jfo.2017.11.036>
30. Citerne Q, Honstette S, Ouichka R, Loeuille D, Gillet P, Chary-Valckenaere I. Atypical response of spondyloarthritis to biologics revealing Whipple's disease: A case-report. *Therapie*. 2018;73(5):437-9.  
<https://doi.org/doi:10.1016/j.therap.2018.02.008>
31. Sampaio F, Moreira J, Jordão S, Vieira B, Pereira S, Carvalho R. Whipple's disease orbitopathy: case report and review of literature. *Orbit*. 2022;41(1):112-117.  
<https://doi.org/10.1080/01676830.2020.1820044>
32. Saraci G. Enfoque diagnóstico de una condición rara: la enfermedad de Whipple. *Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed)*. 2020;85(4):477-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.07.006>
33. Santos Seoane SM, Martínez Gutiérrez R, Venta Menéndez VI. Whipple's disease: when diarrhea is absent. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(6):492-3.  
<https://doi.org/10.17235/reed.2019.6015/2018>
34. Chou J-W, Hsu B-C, Chang C-H. A rare cause of chronic diarrhea and fever. *Gastroenterology*. 2020;158(8):e5-6.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.018>
35. Saito H, Shiode J, Ohya S, Yao A, Saito S, Fujii M, et al. Whipple's disease with long-term endoscopic follow-up. *Intern Med*. 2018;57(12):1707-13.  
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9631-17>
36. Damaraju D, Steiner T, Wade J, Gin K, FitzGerald JM. Clinical problem-solving. A surprising cause of chronic cough. *N Engl J Med*. 2015;373(6):561-6.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMcps1303787>
37. Ruggiero E, Zurlo A, Giantin V, Galeazzi F, Mescoli C, Nante G, et al. Short article: Relapsing Whipple's disease: a case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(3):267-70.  
<https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000539>
38. Guiomar V, Pinto MJ, Gomes C, Correia C, Tavares S, Chaves V, et al. Whipple's disease as the first manifestation of chronic Lymphocytic leukaemia. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019;6(10):001270.  
[https://doi.org/10.12890/2019\\_001270](https://doi.org/10.12890/2019_001270)
39. Fontana M, Cerri S, Bernardelli G, Brugioni L, Clini E, Tonelli R. Unusual effectiveness of systemic steroids in Whipple disease. *Pulmonology*. 2020;26(6):415-7.  
<https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.02.007>
40. Sullivan A, Shrestha P, Basnet S, Herb R, Zagorski E. A rare case of Whipple's disease with endocarditis in a patient with dextrocardia. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:2050313X20936952.  
<https://doi.org/10.1177/2050313X20936952>
41. Balducci C, Foresti S, Ciervo A, Mancini F, Nastasi G, Marzorati L, et al. Primary Whipple disease of the Central Nervous System presenting with rhombencephalitis. *Int J Infect Dis*. 2019;88:149-51.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.019>
42. Sid'Amar S, Puppa G. Whipple's disease affecting ileal Peyer's patches: The first case report. *Case Rep Pathol*. 2019;2019:1509745.  
<https://doi.org/10.1155/2019/1509745>
43. Juanmartiñena Fernández JF, Oyón Lara D, Rázquin Lizarraga S, Fernández Urien I. Whipple's disease under the vision of capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(9):606.  
<https://doi.org/10.17235/reed.2016.4362/2016>
44. Bally JF, Méneret A, Roze E, Anderson M, Grabli D, Lang AE. Systematic review of movement disorders and oculomotor abnormalities in Whipple's disease: Movement Disorders in Whipple's Disease. *Mov Disord*. 2018;33(11):1700-11.  
<https://doi.org/10.1002/mds.27419>
45. Priest DH, Grote TH, Staley SL, Berger WS, Norman ES, Smith BS. Secondary immune thrombocytopenia (ITP) as an initial presentation of Whipple's disease. *IDCases*. 2018;12:e4-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.idcr.2017.05.010>
46. Gaudé M, Tébib J, Puéchal X. Atypical focal forms of Whipple's disease seen by rheumatologists. *Joint Bone Spine*. 2015;82(1):56-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.08.005>
47. Ankli B, Khanlari B, Pegios V, Zettl A, Daikeler T. Whipple's disease mimicking an auto-inflammatory disease with myositis and soft tissue inflammation. *Joint Bone Spine* 2018;85(5):645-646.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.01.003>
48. Seddon O, Hettiarachchi I. Whipple's endocarditis presenting as ulnar artery aneurysm; if you don't look, you won't find. *BMJ Case Rep*. 2017;bcr2017221327.  
<https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221327>

49. Olano C, Dorelo R, Oricchio M, Mendez D, Canavesi A, Pitetta C. Capsule endoscopy aiding diagnosis of a rare condition - Whipple's disease. *Endoscopy*. 2019;51(9):E272-3. <https://doi.org/10.1055/a-0896-2269>
50. Totschnig D, Seitz T, Zoufaly A, Hagenauer-Drektraan S, Wenisch C. Whipple's disease diagnosed in a patient with suspected sarcoidosis. *Int J Infect Dis*. 2021;106:41-2. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.053>
51. Hamza Bin Waqar S, Diks J, Zaman U, Sharif S, Sheikh T, Kolla S, et al. Refractory effusions, crumbly bones, mystifying cachexia and an absent mind: An unusual presentation of Whipple's disease with review of literature. *Am J Med Case Rep*. 2021;9(7):348-53. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-9-7-2>
52. Loiodice A, Losurdo G, Iannone A, Rossi R, Fiore MG, Piscitelli D. Transmission electron microscopy helpfulness in Whipple's disease masked by immunosuppressant therapy for arthritis. *APMIS*. 2018;126(1):92-6. <https://doi.org/10.1111/apm.12782>
53. Kono M, Yamamoto K, Nagamatsu M, Kutsuna S. Use of polymerase chain reaction in the diagnosis of Whipple's disease. *J Infect Chemother*. 2015;21(12):885-8. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.08.010>
54. Boban M, Gjadrov-Kuveždić K, Jakić-Razumović J. Cytology of cerebrospinal fluid in CNS Whipple disease. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(4):935-936. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0824-5>
55. Wartique L, Lagier JC, Raoult D, Jamilloux Y, Sève P. Mesenteric lymphadenitis as a presenting feature of Whipple's disease: Value of PCR analysis. *Int J Infect Dis*. 2018;75:15-17. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.08.003>
56. Giunchi D, Marcoli N, Deabate L, Delcogliano M, Testa E, Candrian C, et al. Isolated Knee Arthritis as Early and Only Symptom of Whipple's Disease. *Case Rep Med*. 2018;2018:3417934. <https://doi.org/10.1155/2018/3417934>
57. Kundu A, Sen P, Khurana S. Isolated CNS Whipple's disease: a diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015211784. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211784>
58. Gundling F, Wittenburg H, Tannapfel A, Mossner J. Neurological presentation of Whipple's disease after long-term antibiotic treatment: a case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:191. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-2-191>
59. Zhang WM, Xu L. Pulmonary parenchymal involvement caused by Tropheryma whipplei. *Open Med (Warsz)*. 2021;16(1):843-6. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0297>
60. Zhu B, Tang J, Fang R, Fei X, Wang Q, Wang W, et al. Pulmonary coinfection of Mycobacterium tuberculosis and Tropheryma whipplei: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):359. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02899-y>
61. Obma KL, Marx GE, Mauchley D, Seres T, Babu A, Saveli CC, et al. CASE 12--2015: Tropheryma Whipplei Endocarditis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(6):1712-6. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.11.011>
62. Vindigni SM, Taylor J, Quilter LAS, Hyun TS, Liu C, Rosinski SL, et al. Tropheryma whipplei infection (Whipple's disease) in a patient after liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(4):617-24. <https://doi.org/10.1111/tid.12562>
63. Muretti M, Keiralla A, Jeffery K, Krasopoulos G. Tropheryma whipplei endocarditis: An uncommon infection with potentially fatal consequences. *J Card Surg*. 2020;35(4):923-5. <https://doi.org/10.1111/jocs.14467>
64. Heavener T, Thompson M, Patel C, Forrester L, Rawls D. An unusual presentation of Tropheryma whipplei infection. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30(4):429-30. <https://doi.org/10.1080/08998280.2017.11930215>
65. Lagier JC, Cammilleri S, Raoult D. Classic Whipple's disease diagnosed by (18)F-fluorodeoxyglucose PET. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(1):130. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00503-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00503-4)
66. He YT, Peterson K, Crothers J, DeJace J, Hale AJ. Endocarditis and systemic embolization from Whipple's disease. *IDCases*. 2021;24(e01105):e01105. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01105>
67. Tatsuki M, Ishige T, Igarashi Y, Hatori R, Hokama A, Hirato J, et al. Whipple disease mimicking inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2021;19(1):119-25. <https://doi.org/10.5217/ir.2019.09177>
68. Sanchez A, Del Giudice P, Manton C, Mazellier S, Boukari F, Roger P-M, et al. Erythematous skin nodules during treatment of Whipple's disease. *Med Mal Infect*. 2021;51(4):397-9. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.10.006>
69. Yan J, Zhang B, Zhang Z, Shi J, Liu S, Qi J, et al. Case report: Tropheryma whipplei hide in an AIDS patient with Pneumocystis pneumonia. *Front Public Health*. 2021;9:663093. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.663093>
70. Branquinho DF, Pinto-Gouveia M, Mendes S, Sofia C. From past sailors' eras to the present day: scurvy as a surprising manifestation of an uncommon gastrointestinal disease. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015210744. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210744>
71. Rezk A, Gunnerson AC, Komar M. A disease that is often missed without gastrointestinal symptoms. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1096-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.054>
72. Chizinga M, Schiliro D, Mullin B, Barrie RL. Mesenteric lymphadenitis as a presenting feature of Whipple's disease. *IDCases*. 2017;9:50-2. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2017.06.002>
73. De Francesco V, Corsi F, Pennella A, Bellesia A, Fiorini G, Vaira D, et al. Whipple's disease: case report and review of

- the literature. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2018;27(3):331–6. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.273.fra>
74. Henriques MS de M, da Paz AR, Gaertner ABP, Melo CI, Filgueiras PL, Jerome RA. Deep vein thrombosis as initial manifestation of Whipple disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2016;10(3):640–5. <https://doi.org/10.1159/000452206>
  75. Parkash V, Mudhar HS, Wagner BE, Raoult D, Batty R, Lepidi H, et al. Bilateral ocular myositis associated with Whipple's disease. *Ocul Oncol Pathol*. 2017;3(1):17–21. <https://doi.org/10.1159/000448622>
  76. Kilani M, Njim L, Nsir AB, Hattab MN. Whipple disease presenting as cystic brain tumor: Case report and review of the literature. *Turk Neurosurg*. 2018;28(3):495–9. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.17111-16.2>
  77. Puéchal X, London J. Clinical image: Whipple's destructive septic arthritis. *Arthritis rheumatol*. 2017;69(3):559. <https://doi.org/10.1002/art.39999>
  78. Elfanagely Y, Jamot S, Dapaah-Afryie K, Fine S. Whipple's disease mimicking common digestive disorders. *RI Med J* (2013). 2021;104(4):43–5.
  79. Papakonstantinou D, Riste MJ, Langman G, Moran E. Misdiagnosing Whipple's disease in the young. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2016218866. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218866>
  80. Dubost J-J, Couderc M, Mathieu S, Tournadre A, Soubrier M. Chronic bursitis and tenosynovitis revealing Whipple's disease. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):481–2. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.01.010>
  81. Sarvananthan S, Velissaris T, Miskolczi S, Yam T, Shah BN. Tropheryma whipplei endocarditis. *Echocardiography*. 2021;38(4):697–700. <https://doi.org/10.1111/echo.15007>
  82. Vayssade M, Tournadre A, D'Incan M, Soubrier M, Dubost J-J. Immune reconstitution inflammatory syndrome during treatment of Whipple's disease. *Joint Bone Spine*. 2015;82(2):122–4. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.09.002>
  83. Quartuccio L, Giovannini I, Pizzolitto S, Scarpa M, De Vita S. Seronegative arthritis and Whipple disease: Risk of misdiagnosis in the era of biologic agents. *Case Rep Rheumatol*. 2019;2019:3410468. <https://doi.org/10.1155/2019/3410468>
  84. Emonet S, Wullemin T, Harbarth S, Wassilew N, Cikirikcioglu M, Schrenzel J, et al. Relapse of Tropheryma whipplei endocarditis treated by trimethoprim/sulfamethoxazole, cured by hydroxychloroquine plus doxycycline. *Int J Infect Dis*. 2015;30:17–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.11.003>
  85. Moreno García MS, Casorrán Berges M, Del Río-Martínez PS, Bosque Peralta MT. The great unknown, Whipple's disease. *Reumatol Clin*. 2017;13(4):243–4. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.08.002>
  86. Van der Bent S, van Vugt M, Amir A, van der Wal A, Mekkes J. Cutaneous manifestations in treated Whipple's disease. *Int J Dermatol*. 2017;56(4):e82–e84. <https://doi.org/10.1111/ijd.13479>
  87. Chiu M, Moore S. Bilateral optic disc swelling in Whipple's disease: Letter to the Editor. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2017;45(6):641–3. <https://doi.org/10.1111/ceo.12933>
  88. Van Bockstal M, Hoorens A, Van den Bosch F, Creyten D, Verbeke S, Van Dorpe J. Whipple's disease in granulomatous disguise: a challenging diagnosis with many histopathological pitfalls. *Virchows Arch*. 2017;470(4):465–8. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2084-4>
  89. Aamar A, Madhani K, Anwar MS, Singh P, Garsten J. Whipple's disease manifested as recurrent ascites. *Cureus*. 2017;9(3):e1108. <https://doi.org/10.7759/cureus.1108>
  90. Chandra SR, Raj P, Pai AR, Reddy N. A case of Whipple's disease: A very rare cause for rapidly progressive dementia. *Indian J Psychol Med*. 2018;40(3):280–3. [https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM\\_149\\_17](https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_149_17)
  91. Fernández-Mondelo J, Cervero-Jiménez M. Forma atípica de presentación de la enfermedad de Whipple. Reporte de un caso. *Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI)*. 2018;3(2):56–58.
  92. Brönnimann D, Vandenhende M-A, Viallard J-F. Gamma delta T cell expansion in Whipple's disease with muscular granulomatous vasculitis. *Infection*. 2018;46(4):573–6. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1143-3>
  93. Herráez A, Valmaseda M, Chao M, Reinoso M. Manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad de Whipple en una adolescente: a propósito de un caso. *Dig Liver Dis*. 2018;27(2):92–5.
  94. Methotrexate: Masking and worsening of Whipple's disease: case report. *React Wkly*. 2018;1692(1):224. <https://doi.org/10.1007/s40278-018-42751-4>
  95. Kutlu O, Erhan SS, Gökden Y, Kandemir O, Tükekc T. Whipple's Disease: A Case Report. *Med Princ Pract*. 2020;29(1):90–93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024871/>
  96. Loiodice A. The conundrum of arthritis and chronic diarrhea could be unveiled as Whipple's disease. *Dig Liver Dis*. 2017;2:3–10. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(17\)30459-0](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(17)30459-0)
  97. Bosa L. Tropheryma whipplei infection in a pediatric kidney transplanted patient: A case report. *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):E257. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.09.041>
  98. Herbette M, Cren JB, Joffres L, Lucas C, Ricard E, Salliot C, et al. Usefulness of polymerase chain reaction for diagnosing Whipple's disease in rheumatology. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0200645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200645>
  99. Maciorkowska M, Ustymowicz, Zakrzewski M, Pryczynicz A, Markowski A, Romatowski J, et al. Whipple's disease as a systemic infectious disease – a case presentation. *Prog Health Sci*. 2018;8(1):212–218. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.1332>

100. Delarbre D, Gan L, Antoine C, Poisnel E, Cambon A, Dutasta F, et al. Difficultés diagnostiques de la maladie de Whipple au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques: trois observations. *La Revue de Médecine Interne*. 2021;42(11):801-804.
101. Lenfant M, Callemeyn J, Alerts H, Meersseman W, Van Moerkercke W. Whipple's disease in a man of north african descent: Case report and brief review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019;82(1):83-86.
102. Thornton S, Wang Y, Köebel M, Bernard K, Burdz T, Maitland A, et al. Another Whipple's triad? Pericardial, myocardial and valvular disease in an unusual case presentation from a Canadian perspective. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):312.  
<https://doi.org/10.1186/s12872-019-1257-2>
103. Spoerl D, Bär D, Cooper J, Vogt T, Tyndall A, Walker UA. Multisegmental spondylitis due to *Tropheryma whipplei*: case report. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;4:13.  
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-13>
104. Le Blay P, Rakotonirain H, Lagier JC, Raoult D, Puechal X, Pers YM. A severe Whipple disease with an immune reconstitution inflammatory syndrome: an additional case of thalidomide efficiency. *Joint Bone Spine*. 2014;81(3):260-2.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.10.007>
105. Fenollar F, Nicoli F, Paquet C, Lepidi H, Cozzone P, Antoine J-C, et al. Progressive dementia associated with ataxia or obesity in patients with *Tropheryma whipplei* encephalitis. *BMC Infect Dis*. 2018;11:171.
106. Erak P, Murillo D. Enfermedad de Whipple: presentación clínica sin afección articular. *Rev Clin Esc Med*. 2019;9(4):64-68.
107. Hujoel IA, Johnson DH, Lebwohl B, Leffler D, Kupfer S, Wu TT, et al. *Tropheryma whipplei* Infection (Whipple Disease) in the USA. *Dig Dis Sci*. 2019;64(1):213-223.  
<https://doi.org/10.1007/s10620-018-5033-4>
108. Lenfant M, Callemeyn J, Alaerts H, Meersseman W, Van Moerkercke W. Whipple's disease in a man of North African descent: case report and brief review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019;82(1):83-86.
109. Kutlua O, Şengiz Erhanb S, Gökdena Y, Kandemira O, Tükekc T. Whipple's Disease: A Case Report. *Med Princ Pract* 2020;29(1):90-93.  
<https://doi.org/10.1159/000498909>
110. Aguiar A, Gomes P, Curvo-Semedo L, Donato P. Whipple's disease: imaging contribution for a challenging case. *BMJ Case Rep*. 2020;13(2):e233071.  
<https://doi.org/10.1136/bcr-2019-233071>
111. Al-Hamoudi W, Habbab F, Nudo C, Nahal A, Flegel K. Eosinophilic vasculitis: a rare presentation of Whipple's disease. *Can J Gastroenterol*. 2017;21(3):189-91.
112. Verbrughe L, Verraes K, Vanderschueren S, Vermeire S, Pollet S, De Leyn P, et al. Mesenteric panniculitis as a presentation of Whipple's disease: case report and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*. 2020;83(4):666-668.
113. Olivier M, Licitra C, Field Z, Ge L, Hill D, Madruga M, et al. Thrombocytopenia and endocarditis in a patient with Whipple's disease: case report. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):71.  
<https://doi.org/10.1186/s12879-020-4799-0>
114. Rey R, Orozco L, Marrugo K, Lopez R, Perez E, De la Hoz J, et al. Whipple disease diagnosed by enteroscopy: first case report in Colombia of an underdiagnosed disease and literature review. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):197.  
<https://doi.org/10.1186/s12876-020-01302-2>
115. Foteinogiannopoulou K, Mouzas I, Tzardi M, Orfanoudaki E, Theodoraki E, Kofteridis D. First case of Whipple's disease successfully treated with tigecycline. *Germes*. 2021;11(1):105-110.  
<https://doi.org/10.18683/germes.2021.1246>
116. Hofmann P, Durisch N, Buetikofer C, Helmchen B. Granulomatous lung disease and immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e243633.  
<https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243633>
117. Tandon P, Huang V, Jaffer N, Kirsch R, Croitoru K. A rare presentation of hypovolemic shock secondary to Whipple's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(5):642-5.  
<https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001363>

# Hígado graso (parte 2): enfoque clínico y tratamiento

## Fatty Liver (part 2): Clinical Approach and Treatment

Jhon Edison Prieto-Ortiz,<sup>1\*</sup>  Carlos Bernardo Sánchez-Luque,<sup>2</sup>  Rolando Ortega-Quiroz.<sup>3</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Prieto-Ortiz JE, Sánchez-Luque CB, Ortega-Quiroz R. Hígado graso (parte 2): enfoque clínico y tratamiento. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):46-58. <https://doi.org/10.22516/25007440.979>

<sup>1</sup> Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Hepatología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de enfermedades hepáticas y digestivas (CEHYD). Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Médico especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, Universidad del Rosario, Universidad Nacional de Colombia. Organización Sanitas, Centro de enfermedades hepáticas y digestivas (CEHYD). Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Hepatología, Universidad de Cartagena, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Clínic de Barcelona. Jefe del servicio de gastroenterología y hepatología, clínica del Norte. Barranquilla, Colombia.

\*Correspondencia: Jhon Edison Prieto-Ortiz. [jhonprieto@hotmail.com](mailto:jhonprieto@hotmail.com)

Fecha recibido: 02/08/2022  
Fecha aceptado: 23/09/2022



### Resumen

Los pacientes con hígado graso son casi siempre asintomáticos, las aminotransferasas usualmente están elevadas dos a cinco veces el valor normal y son una causa importante de consulta inicial. Todas las imágenes pueden evidenciar el hígado graso y la biopsia hepática sigue siendo la prueba de oro para su diagnóstico. En cualquier paciente las pruebas no invasivas son una excelente alternativa a la biopsia para determinar el grado de fibrosis hepática y establecer en qué etapa de la fibrogénesis se encuentra. La pérdida de peso y el ejercicio son los pilares fundamentales del tratamiento indicado para todos los pacientes con sobrepeso u obesidad; se recomienda una pérdida de peso entre 5% y 10% del peso corporal y una dieta con restricción calórica de 500-1000 kcal/día, baja en grasas saturadas y rica en productos de la dieta mediterránea como fruta, pescado, verduras, frutos secos, aceite de oliva, entre otros. Hay otros tratamientos como las medidas farmacológicas y los procedimientos endoscópicos y quirúrgicos.

### Palabras clave

Hígado graso, diagnóstico no invasivo, enfoque clínico, tratamiento.

### Abstract

Patients with fatty liver are almost always asymptomatic; aminotransferases are usually elevated two to five times the expected value and are an important cause of initial consultation. All images can show fatty liver, and liver biopsy remains the gold standard for diagnosis. In any patient, non-invasive tests are an excellent alternative to biopsy to determine the degree of liver fibrosis and establish the stage of fibrogenesis. Weight loss and exercise are the fundamental pillars of the indicated treatment for all patients with overweight or obesity; a weight loss between 5% and 10% and a diet with caloric restriction of 500-1000 kcal/day, low in saturated fat and rich in Mediterranean diet products such as fruit, fish, vegetables, nuts, olive oil, among others, are recommended. There are other treatments, such as pharmacological measures and endoscopic and surgical procedures.

### Keywords

Fatty liver, non-invasive diagnosis, clinical approach, treatment.

## CLÍNICA

Los pacientes con hígado graso (NAFLD), como en la mayoría de las enfermedades hepáticas, son casi siempre asintomáticos, ocasionalmente refieren astenia, adinamia o dolor en el hipocondrio derecho; en etapas avanzadas, los

signos y síntomas son los de la hipertensión portal o cirrosis<sup>(1)</sup>. En el examen físico usualmente presentan sobrepeso u obesidad, aunque la enfermedad puede presentarse en pacientes delgados<sup>(1,2)</sup>. La hepatomegalia debida a la infiltración grasa del hígado se ha informado en el 5% de los pacientes con hígado graso y en el 18% de los pacientes con

esteatohepatitis no alcohólica (NASH)<sup>(3-5)</sup>, y puede ser la causa del dolor abdominal en estos pacientes, aunque siempre se deben descartar otras causas<sup>(1)</sup>.

## LABORATORIO

Las aminotransferasas usualmente están elevadas dos a cinco veces el valor normal, y es una causa importante de consulta inicial; sin embargo, dicha elevación no predice el grado de inflamación o fibrosis hepática, y una alanina-aminotransferasa (ALT) normal no excluye diagnóstico de hígado graso o una lesión histológica importante<sup>(6-8)</sup>.

Otros hallazgos de laboratorio incluyen la elevación de la fosfatasa alcalina (FA) 2-3 veces el valor normal, una concentración sérica de ferritina o una saturación de transferrina elevada<sup>(9)</sup>. En los pacientes con hígado graso, una ferritina mayor de 1,5 el valor normal se asocia con fibrosis hepática avanzada<sup>(10)</sup>. La albúmina, bilirrubinas y tiempos de coagulación solamente se alteran en la cirrosis avanzada<sup>(9)</sup>.

## RADIOLOGÍA

Todas las imágenes pueden evidenciar el hígado graso. La ecografía o ultrasonido abdominal o hepático es la prueba más utilizada, la esteatosis se manifiesta como un aumento difuso de ecogenicidad del parénquima hepático o un hígado brillante<sup>(11)</sup>. En un metaanálisis en el que se utilizó la biopsia hepática como estándar de oro se encontró una sensibilidad (S) y especificidad (E) del 85% y el 94%, respectivamente<sup>(12)</sup>; sin embargo, en pacientes con contenido de grasa < 30% y en obesos estas son menores, se han reportado valores de S entre 49% y 66%, y E entre 77% y 93,1%<sup>(11,13)</sup>.

La tomografía axial computarizada (TAC) tiene una S de 82% y una E de 100% para diagnosticar esteatosis hepática cuando el contenido de grasa es  $\geq 30\%$ <sup>(14)</sup>, pero con contenidos menores se reducen respectivamente a 50% y 83%<sup>(11)</sup>. Es un método rápido, no dependiente del operador, pero se debe tener en cuenta la radiación a la que se exponen los pacientes.

En cuanto a la resonancia magnética nuclear (RMN) en estudios con biopsia hepática como prueba de oro para la detección de esteatosis, se ha encontrado S entre 88% y 95%, y E entre 63% y 98%, respectivamente<sup>(15,16)</sup>; cuando la detección de esteatosis histológica se reduce a  $\geq 5\%$ , se describen valores de S entre 76,7% y 90,0% y de E entre 87,1% y 91%.

La fracción de grasa de densidad de protones (PDFF), estimada por espectroscopia de resonancia magnética (MRS), es un biomarcador no invasivo de esteatosis hepática preciso y reproducible<sup>(17,18)</sup>; sin embargo, no todos los

escáneres tienen la capacidad de obtener secuencias espectroscópicas y no se usa de forma rutinaria por costos.

## BIOPSIA HEPÁTICA

Sigue siendo la prueba de oro para el diagnóstico de hígado graso y para diferenciar con certeza entre esteatosis simple, esteatohepatitis e incluso cirrosis, con implicaciones pronósticas; guía el manejo del paciente y, en muchas ocasiones, lo motiva a realizar cambios benéficos en su estilo de vida<sup>(19-25)</sup>. Se recomienda ante:

- Pacientes con riesgo incrementado de fibrosis o cirrosis: obesidad, diabetes, dislipidemia o ferritina sérica > 1,5 veces el límite superior de lo normal, cuando las pruebas no invasivas no pueden excluir la fibrosis avanzada.
- Sospecha de hígado graso no confirmado luego de un estudio prudencial con laboratorios e imágenes.
- Sospecha de enfermedad hepática avanzada asociada al hígado graso, estigmas periféricos de cronicidad o cirrosis, esplenomegalia, citopenias.
- Necesidad de estadificar la gravedad de la enfermedad o de excluir otras entidades.

## Hallazgos

Para el diagnóstico histológico de hígado graso se requiere la presencia del 5% o más de los hepatocitos con esteatosis en una muestra de tejido hepático; según el porcentaje encontrado, se puede clasificar en leve (5%-33%), moderada (34%-66%) y grave (> 66%)<sup>(21,22)</sup>.

La esteatosis simple se diferencia de la NASH por los hallazgos histológicos: la esteatosis simple puede presentarse con inflamación lobulillar o portal, pero sin *baloning* de los hepatocitos, o con *baloning*, pero sin inflamación<sup>(20,23)</sup>. La NASH requiere la presencia de esteatosis hepática combinada con *baloning* de los hepatocitos e inflamación lobulillar hepática (típicamente en la zona acinar 3)<sup>(20,23)</sup>. La fibrosis no es una característica de diagnóstico necesaria, pero puede verse. Cuando la fibrosis progresa a cirrosis, la esteatosis y la inflamación pueden desaparecer, lo que da lugar al diagnóstico de cirrosis "criptogénica"<sup>(23)</sup>.

Con respecto a la predicción de la progresión de la fibrosis en hígado graso, se ha demostrado que sus mejores predictores son los parámetros histológicos, incluidos el *baloning* hepatocelular y la inflamación, asociados con la edad de los pacientes<sup>(26)</sup>. En otras series, la presencia de fibrosis en la biopsia inicial o la progresión de esta en otra biopsia parece ser el predictor histológico más destacado, de resultados adversos y mortalidad general en el hígado graso<sup>(27,28)</sup>. Por lo anterior, es fundamental determinar la presencia de fibrosis en los pacientes.

## DETERMINACIÓN NO INVASIVA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

En cualquier paciente las pruebas no invasivas son una excelente alternativa a la biopsia hepática, para determinar el grado de fibrosis hepática y establecer en qué etapa de la fibrogénesis (F0-F4) se encuentra. Se considera fibrosis significativa una puntuación  $\geq$  F2, y fibrosis avanzada  $\geq$  F3<sup>(19,20,24,25,29)</sup>. En el mercado existen dos categorías de pruebas no invasivas de fibrosis hepática, pruebas serológicas y pruebas basadas en imágenes. La tendencia actual es a usarlas de forma combinada de acuerdo con la disponibilidad local, dicha combinación de pruebas da como resultado menos pacientes con una puntuación de fibrosis indeterminada y una mayor especificidad<sup>(25,29,30)</sup>.

### Pruebas serológicas

Se han validado varios productos de marcadores séricos:

- El APRI
- El FIB-4
- Puntuación de fibrosis NAFLD
- Puntuación BARD
- Fibrotest/fibrosure
- Hepascore
- Fibrospect
- La puntuación ELF (panel del Grupo Europeo de Estudio de Fibrosis Hepática).

Tienen una buena capacidad para diferenciar a los pacientes con fibrosis significativa (F2 a F4) de aquellos sin fibrosis significativa (F0 a F1), pero una desventaja es que no pueden diferenciar de manera confiable entre las diferentes etapas de la fibrosis, y los resultados indeterminados se presentan hasta en un 65%<sup>(25,29,30)</sup>. A continuación se mencionan las más útiles en nuestro medio.

### El APRI o relación entre AST y plaquetas

Se ha estudiado en pacientes con el virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), coinfección VIH-VHC y en enfermedad hepática alcohólica<sup>(29)</sup>. Un metaanálisis de 40 estudios encontró que para predecir una fibrosis significativa (F2 a F4), un punto de corte APRI de 0,7 tenía una S del 77% y una E del 72%; para predecir la cirrosis (F4), un punto de corte APRI de 1,0 tenía una S del 76% y una E del 72%<sup>(31)</sup>. La capacidad del APRI para predecir resultados en pacientes con NAFLD se examinó en una serie retrospectiva con 320 pacientes<sup>(32)</sup>, el área bajo la curva ROC (AUROC) para predecir resultados adversos relacionados con el hígado fue de 0,80 y para predecir muerte o trasplante de hígado fue de 0,63.

### El FIB-4

Combina el recuento de plaquetas, ALT, AST y edad, estudiado básicamente en hepatitis C. En hígado graso es útil para predecir la fibrosis avanzada<sup>(33)</sup>, el AUROC para predecir resultados adversos fue de 0,81 y para predecir muerte o trasplante de hígado fue de 0,67<sup>(32)</sup>. El FIB-4 se interpreta con dos umbrales de diagnóstico, uno inferior ( $< 1,30$ ) para excluir fibrosis avanzada y uno superior ( $> 2,67$ ) para confirmarla<sup>(29)</sup>.

### Puntuación de fibrosis NAFLD

Se calcula con los datos de las pruebas de laboratorio de rutina, tiene en cuenta la edad del paciente, el IMC, los niveles de glucosa en sangre, los niveles de aminotransferasas, el recuento de plaquetas y la albúmina<sup>(34)</sup>. En un estudio de validación, un valor de corte alto en la puntuación de fibrosis NAFLD ( $> 0,676$ ) se asoció con un valor predictivo positivo para fibrosis avanzada (F3 a F4) del 82% (S: 43%, E: 96%) y un valor de corte bajo ( $< -1,455$ ) se asoció con un valor predictivo negativo del 88% (S: 77%, E: 71%)<sup>(33)</sup>.

### Puntuación BARD

Tiene en cuenta el IMC, la relación AST/ALT y la presencia de diabetes *mellitus*<sup>(35)</sup>. En una serie de 126 pacientes con hígado graso, los valores predictivos positivo y negativo para fibrosis avanzada fueron del 69% y el 96%, respectivamente, con un AUROC de 0,87<sup>(36)</sup>. En otro estudio, las AUROC que predicen resultados adversos relacionados con el hígado y muerte o trasplante hepático fueron 0,73 y 0,66, respectivamente<sup>(32)</sup>.

### Pruebas basadas en imágenes

Determinan la rigidez hepática al aplicar ondas mecánicas y medir la velocidad de propagación a través del tejido mediante imágenes, estas pruebas se conocen como *elastografía*, la mayoría se basan en la ecografía e incluyen la elastografía transitoria (ET) o Fibroscan®, elastografía en tiempo real o de onda bidimensional (2D-SWE) conocida en nuestro medio como Supersonic®, elastografía por impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) y elastografía por resonancia magnética (ERM). 2D-SWE y ERM combinan la elastografía con imágenes morfológicas hepáticas convencionales en la misma sesión<sup>(37)</sup>. Las pruebas basadas en ecografía son muy buenas para predecir hígado sano, fibrosis avanzada o cirrosis, pero en los estadios intermedios deben analizarse con cautela<sup>(25,29,38)</sup>.

### Elastografía transitoria o Fibroscan®

Es el dispositivo más evaluado para medir la rigidez hepática. Se utilizan dos sondas, la clásica M y la XL, desarrollada para optimizar la medición y reducir la tasa de falla en

pacientes obesos<sup>(29,38,39)</sup>. Los dos umbrales con Fibroscan® para descartar o sospechar fibrosis hepática avanzada ( $\geq F3$ ) son  $< 7,9$  kPa y  $> 9,6$  kPa, respectivamente, valor predictivo negativo del 96% y una S del 89%<sup>(40)</sup>. La zona gris entre los dos umbrales con diagnóstico indeterminado afecta al 10%-15% de los pacientes. Dos tercios de los pacientes con resultado  $> 9,6$  kPa tienen fibrosis hepática avanzada, correspondiente a un valor predictivo positivo del 67%<sup>(40)</sup>. Aunque puede lograr una precisión diagnóstica (AUROC) superior a 0,92 para fibrosis avanzada, en pacientes con hígado graso es menos preciso para etapas intermedias<sup>(41)</sup>.

### **Imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica**

Utiliza un pulso acústico de alta intensidad y corta duración y se mide el desplazamiento del tejido en la misma dirección<sup>(42)</sup>. El rendimiento diagnóstico de ARFI y TE puede ser comparable para la detección de fibrosis hepática; en un estudio, el AUROC para ARFI frente a TE fue de 0,77 y 0,74 para diagnosticar el estadio de fibrosis  $\geq F2$ , y de 0,84 y 0,80 para diagnosticar fibrosis  $\geq F4$ . Sin embargo, en pacientes sin obesidad, ARFI funcionó ligeramente mejor para el diagnóstico de fibrosis en estadio  $\geq F4$  (área bajo la curva [AUC]: 0,92), una diferencia que no se observó con TE<sup>(43)</sup>.

### **Elastografía de ondas de corte bidimensional, 2D-SWE o Supersonic®**

Ofrece imágenes simultáneas en escala de grises en tiempo real del tejido objeto del estudio. Supersonic® está integrado en los mismos escáneres que realizan una ecografía convencional, por lo que los dos procedimientos se pueden realizar en la misma sesión<sup>(37,38,44)</sup>. En un estudio prospectivo y controlado con biopsia de pacientes de hígado graso, el AUROC para el diagnóstico de fibrosis en estadio  $\geq F2$  fue de 0,84, en estadio  $\geq F3$ , 0,88, y para cirrosis fue de 0,93<sup>(45)</sup>; otros estudios muestran resultados similares para el diagnóstico de fibrosis significativa, avanzada y cirrosis<sup>(46,47)</sup>.

### **Elastografía por resonancia magnética**

A diferencia de la elastografía basada en ultrasonido, la ERM examina todo el hígado y no se limita a objetivo definido para el muestreo, se realiza en un escáner de RMN convencional que se ha equipado con *hardware* y *software* adicionales, la elastografía y la imagen morfológica se pueden realizar en la misma sesión. Un metaanálisis encontró S y E para la detección de la fibrosis  $\geq F2$  de 79% y 81%, para fibrosis  $\geq F3$ , de 85% y 85%, y para cirrosis, de 91% y 81%, respectivamente<sup>(48)</sup>. La ERM también se ha comparado con la ET; en un estudio, la ERM mostró resultados similares a la ET basada en ultrasonido<sup>(49)</sup>, mientras que otros han encontrado una mayor tasa de éxito técnico y una mejor precisión diagnóstica con la ERM<sup>(30,50)</sup>.

Cada día se diagnostica más hígado graso en el mundo y en nuestro medio, asociado básicamente al síndrome metabólico y eso conlleva un aumento en las complicaciones asociadas a la fibrosis progresiva que culmina en la cirrosis; por tanto, los pacientes con hígado graso deben ser sometidos a estudios de clasificación de riesgo por parte de todos los médicos que los atiendan inicialmente<sup>(51,52)</sup>, fundamentalmente de atención primaria, medicina interna y gastroenterología, razón por la cual se propone el algoritmo de la **Figura 1**.

## **TRATAMIENTO**

Debido a los diseños de la mayoría de los ensayos clínicos actuales a corto plazo, los objetivos terapéuticos son la resolución histológica, la mejoría de la NASH sin progresión de la fibrosis, la mejoría de la fibrosis en al menos un estadio o la mejoría de los parámetros bioquímicos<sup>(25,53,54)</sup>. Idealmente se deberían buscar resultados clínicos como reducción de la enfermedad hepática terminal o el trasplante asociado con el hígado graso. En diabetes tipo 2 se deben considerar objetivos extrahepáticos cardiovasculares o microvasculares<sup>(54)</sup>.

El tratamiento se basa en 4 etapas progresivas:

- Pérdida de peso con dieta y ejercicio
- Medidas farmacológicas
- Procedimientos endoscópicos
- Procedimientos quirúrgicos.

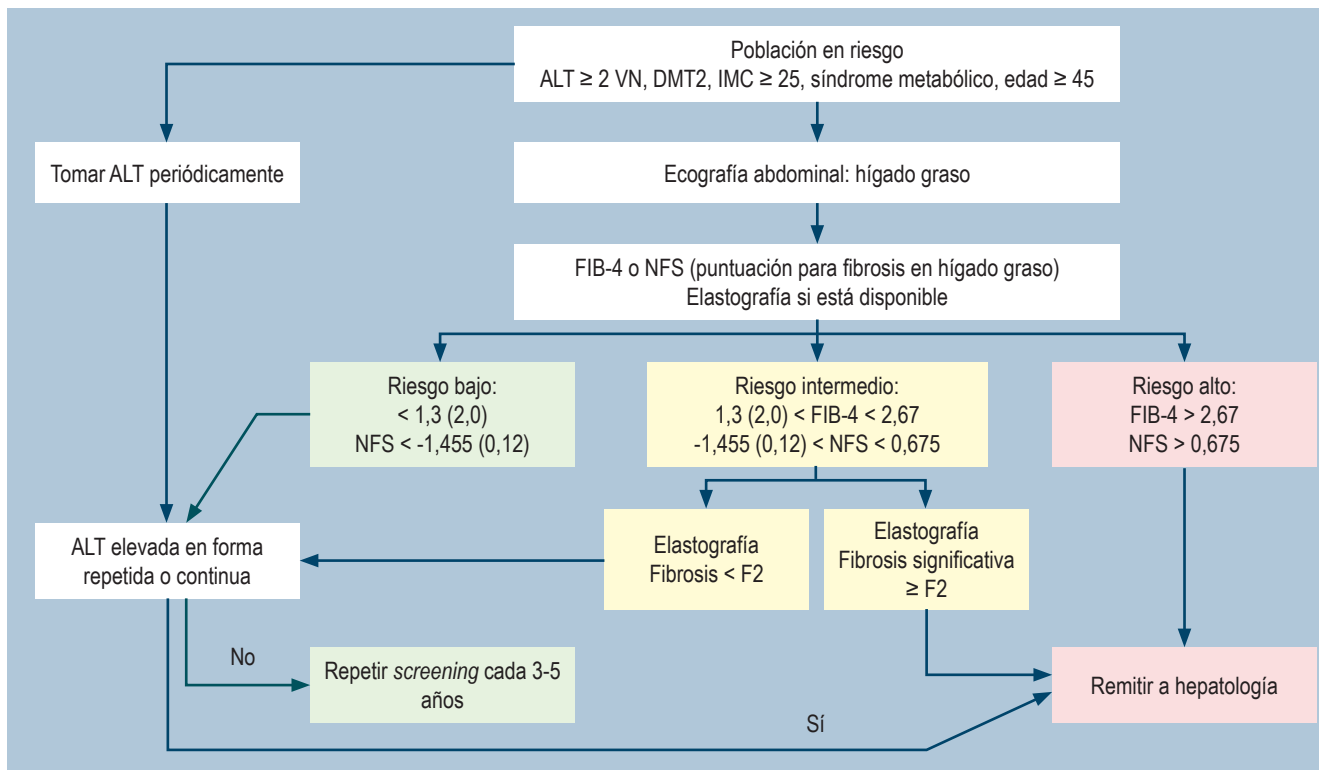
### **Pérdida de peso con dieta y ejercicio**

Es el tratamiento básico y más importante indicado para todos los pacientes con sobrepeso ( $IMC > 25$  kg/m<sup>2</sup>) u obesidad ( $IMC > 30$  kg/m<sup>2</sup>). Se recomienda una pérdida de peso entre el 5% y 7% del peso corporal para los pacientes con esteatosis simple, a una tasa de 0,5 a 1,0 kg por semana. Para los pacientes con NASH sospechada o comprobada por biopsia, la pérdida de peso debe ser de 7% a 10%. Si una vez alcanzado el objetivo de pérdida de peso el nivel sérico de ALT no se normaliza ( $ALT < 20$  para mujeres y  $< 30$  para hombres), se requiere una pérdida de peso adicional hasta su normalización<sup>(19,20,24,25,55,56)</sup>.

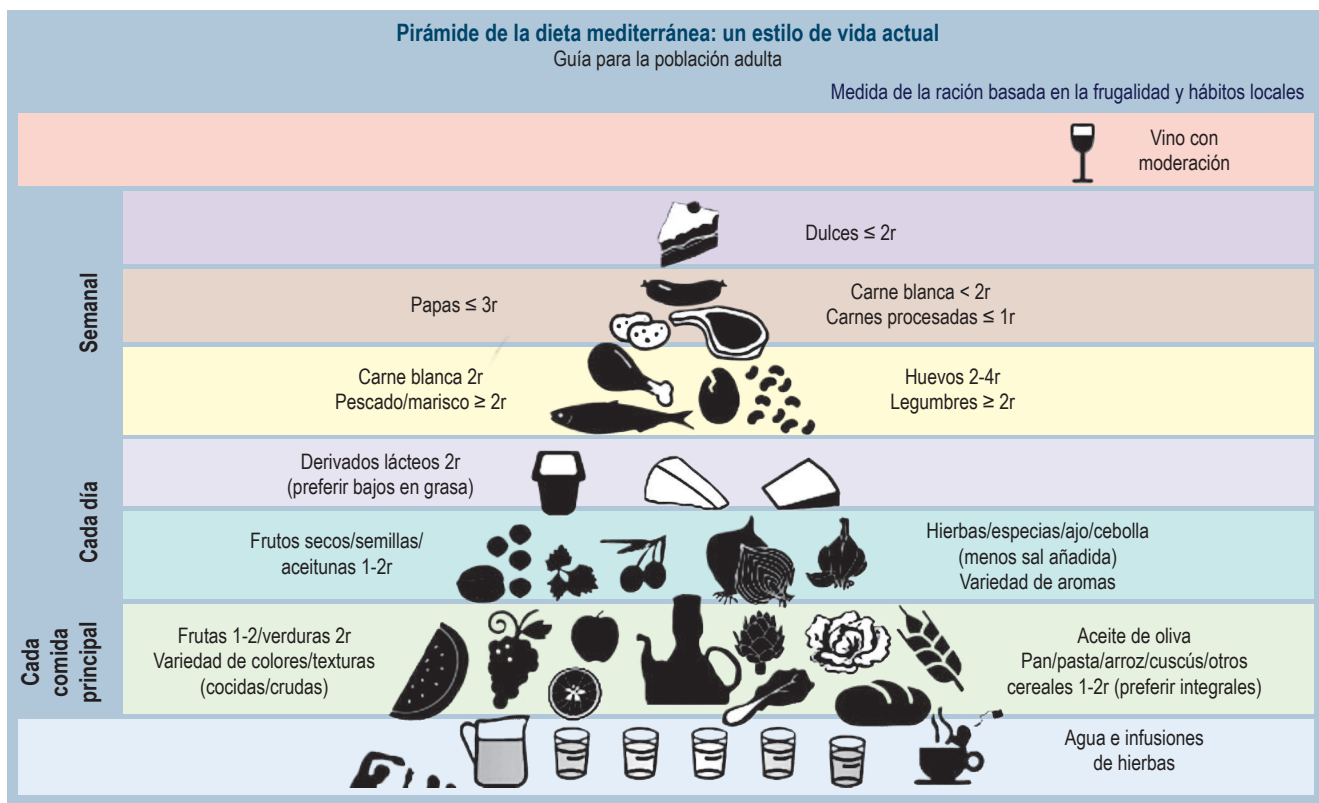
### **Dieta**

La evidencia actual sugiere que la combinación de restricción calórica en al menos 500-1000 kcal día o una dieta adecuada baja en grasas saturadas es el mejor enfoque con buena adherencia del paciente<sup>(30,57)</sup>. La dieta mediterránea (DM), rica en fruta, pescado, verduras, frutos secos, aceite de oliva, entre otros, es la más recomendada<sup>(20,25,30,58,59)</sup>, y adicionalmente mejora el contenido de lípidos intrahepáticos y la sensibilidad a la insulina<sup>(60)</sup>. En la **Figura 2** se representan los elementos constitutivos de la dieta mediterránea.





**Figura 1.** Algoritmo de riesgo hepático en hígado graso<sup>(51)</sup>. DMT2: diabetes *mellitus* tipo 2; VN: valor normal. Modificado de: Dietrich CG et al. *World J Gastroenterol.* 2021;27(35):5803-5821.



**Figura 2.** Dieta mediterránea. Fuente: Fundación Dieta Mediterránea.

## Ejercicio

Se recomiendan 150-200 min/semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada en tres a cinco sesiones<sup>(20,25,57)</sup>. El ejercicio ayuda a mantener la pérdida de peso de la dieta y puede tener beneficios independientes sobre la grasa del hígado y su histología<sup>(61)</sup>; sus resultados parecen relacionarse más con la intensidad y la adherencia a un programa de entrenamiento que con el tipo de ejercicio y estos programas resultan en una mayor pérdida de peso en comparación con solo educación<sup>(61,62)</sup>. La actividad física se ha relacionado con beneficios en la supervivencia para los pacientes con hígado graso, y a mayor duración de la actividad física se presenta un menor riesgo de mortalidad relacionada con enfermedades cardiovasculares, especialmente con el ejercicio aeróbico<sup>(63,64)</sup>.

## Medidas farmacológicas

La Asociación Estadounidense para el Estudio de las enfermedades del hígado (AASLD) recomienda tratamientos farmacológicos principalmente para mejorar la enfermedad hepática y deben limitarse a aquellos con NASH comprobada por biopsia y fibrosis<sup>(19)</sup>. Las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO) recomiendan el tratamiento farmacológico para pacientes con hígado graso con NASH comprobado y fibrosis  $\geq$  F2, o pacientes con alto riesgo de progresión como pacientes con diabetes tipo 2, síndrome metabólico, ALT elevada en forma persistente, o alta necroinflamación<sup>(20)</sup>.

### Pacientes con NASH sin diabetes

**Vitamina E:** la AASLD no recomienda la vitamina E debido a que los estudios que muestran su utilidad no incluyeron pacientes con diabetes *mellitus* o cirrosis descompensada<sup>(19)</sup>. Aunque un metaanálisis no encontró mejoría histológica con la vitamina E<sup>(65)</sup>, está respaldada por algunos estudios en dosis de 800 UI/día, y el ensayo aleatorizado más grande incluido en el metaanálisis (pioglitazona frente a vitamina E frente a placebo para el tratamiento de pacientes no diabéticos con NASH) sugirió un beneficio con la vitamina E, los pacientes a los que se les administró tenían más probabilidades de mejorar su puntuación histológica global (43% frente a 19%)<sup>(66)</sup>. Un informe posterior encontró que la disminución en los valores de ALT era más común en los pacientes que recibieron la vitamina (48% frente a 16%)<sup>(67)</sup>. Se cree que la ventaja potencial está relacionada con sus propiedades antioxidantes; por tanto, la vitamina E puede ser una indicación razonable para pacientes con hígado graso y estadio de fibrosis  $\geq$  2 que no tienen diabetes *mellitus*, se debe evitar en hombres

con historia familiar alta de cáncer de próstata y, en dosis  $\geq$  400 unidades internacionales por día, se ha asociado de manera inconsistente con un aumento en la mortalidad por todas las causas.

### Pacientes con NASH y diabetes

- La **metformina** es el fármaco de primera línea, no mejora ni la esteatosis ni la histología hepática en pacientes con y sin diabetes tipo 2, pero promueve una pérdida de peso moderada<sup>(19,20,24,25,30,68-70)</sup>.
- Las **tiazolidinedionas**, y específicamente la pioglitazona, mejoran los parámetros bioquímicos e histológicos del hígado en pacientes con NASH<sup>(30)</sup>. Un metaanálisis encontró mejoría del *baloning*, inflamación lobulillar y esteatosis con tiazolidinedionas, además de una mejoría en la fibrosis con pioglitazona<sup>(71)</sup>. Para el beneficio clínico, probablemente se requiera un tratamiento a largo plazo, puesto que la mejoría observada con la pioglitazona puede regresar al suspender el fármaco<sup>(72)</sup>. Se ha demostrado reversión histológica de NASH sin empeoramiento de la fibrosis con pioglitazona en pacientes con y sin diabetes tipo 2<sup>(73)</sup>. La pioglitazona actúa sobre el receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR $\gamma$ ) en los adipocitos, lo que lleva a remodelación del tejido adiposo y una mayor secreción de adiponectina con una reducción consecutiva de la lipólisis, la resistencia a la insulina y el almacenamiento hepático de lípidos<sup>(70,74)</sup>; sin embargo, sus efectos colaterales y riesgos (aumento de peso, insuficiencia cardíaca y fracturas) limitan su uso a casos seleccionados<sup>(20)</sup>.
- **Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1.** La secreción inducida por la comida de las hormonas intestinales, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP), conocidas juntas como *incretinas*, potencian la secreción de insulina estimulada por la glucosa en las células  $\beta$  pancreáticas. El GLP-1 suprime y el GIP estimula la secreción de glucagón; adicionalmente, el GLP-1 retrasa el vaciamiento gástrico y la captación intestinal de glucosa, e interviene en la regulación central de la ingesta de alimentos y la saciedad<sup>(75)</sup>. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (AR GLP-1) son fundamentales en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad: inducen pérdida de peso, mejoran el control de la glicemia y producen cambios benéficos en el metabolismo cardíaco<sup>(30,70)</sup>.
- Liraglutida: ha demostrado resolución de la NASH, disminución del contenido de grasa hepática y menores probabilidades de presentar una progresión de la fibrosis<sup>(70,76,77)</sup>. La dosis aprobada como antidiabético es de hasta 1,8 mg y para reducción de peso de 3 mg<sup>(78)</sup>.

- Semaglutida: en pacientes con hígado graso y fibrosis en dosis de 0,4 mg una vez al día se asocia con resolución histológica de la NASH<sup>(70,76,79,80)</sup>. Es superior a la liraglutida en la disminución del peso corporal en personas con diabetes tipo 2, y también está aprobada para la pérdida de peso en pacientes sin diabetes; por el momento y en dosis altas es el más efectivo de los medicamentos disponibles para este fin, razón por la cual recientemente la Food and Drug Administration (FDA) aprobó una dosis subcutánea semanal de semaglutida de 2,4 mg para el manejo de la obesidad crónica en pacientes sin diabetes<sup>(76,80)</sup>.
- **Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2.** Reducen eficazmente los niveles de glucosa en sangre e inducen una pérdida de peso moderada debido a la pérdida de glucosa renal y al déficit calórico resultante<sup>(69,70,76,81)</sup>. Se ha reportado recientemente que la inhibición de SGLT2 con empagliflozina resulta en una reducción absoluta en el contenido de grasa hepática en pacientes con diabetes tipo 2 después de 24 semanas de tratamiento<sup>(81)</sup>. Muy pocos estudios con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (I SGLT2) se correlacionan con criterios de valoración histológicos, además de que tienen pocos pacientes y escasa duración<sup>(69,76)</sup>; uno de ellos evidenció una mejoría del grado de esteatosis, balonización y grado de fibrosis con 25 mg diarios de empagliflozina en comparación con el placebo<sup>(82)</sup>.
- **Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.** Evitan la degradación endógena de la incretina y, por tanto, prolongan la acción endógena del GLP-1. En ensayos clínicos, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (I DPP4) proporcionaron resultados negativos para el tratamiento de NAFLD<sup>(69,70,76)</sup>, excepto por una reducción de la grasa hepática con vildagliptina.
- Ácidos grasos omega 3: en hígado graso se ha sugerido un beneficio con su uso, un metaanálisis evidenció una mejoría en la esteatosis hepática y en los niveles de AST<sup>(84)</sup>; cuando el análisis se restringió a los datos de los ensayos aleatorizados, solo la esteatosis hepática continuó mostrando una mejoría con el tratamiento con ácidos grasos omega 3.

En la **Tabla 1** se resumen los aspectos básicos de los tratamientos de la diabetes.

### **Futuro del tratamiento para pacientes con hígado graso y diabetes tipo 2**

Actualmente, el agonismo combinado de GLP-1, GIP y receptor de glucagón (agonistas dobles y triples) se está probando en ensayos clínicos de fase 2 y 3 para el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2<sup>(75)</sup>.

La tirzepatida, un agonista dual del receptor GLP-1/GIP, mostró una reducción promedio del peso corporal de 9,5 kg (11,0%) con 15 mg por semana<sup>(85,86)</sup>.

La tesamorelina, un análogo de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento, indicado para el tratamiento de la lipodistrofia en VIH, condujo a reducciones selectivas de la grasa visceral y hepática y pérdida de peso; esta evidencia generó un estudio en curso en hígado graso<sup>(69,86)</sup>.

El resmetirom, un agonista selectivo del receptor  $\beta$  de la hormona tiroidea (THR- $\beta$ ), se diseñó para mejorar la NASH al aumentar el metabolismo de las grasas hepáticas y reducir la lipotoxicidad<sup>(69,86)</sup>.

El lanifibranor es un agonista pan-PPAR que logró una mejora de la resolución combinada de NASH y fibrosis de una manera dependiente de la dosis en adultos con diabetes tipo 2 y NASH<sup>(69,86)</sup>.

### **Procedimientos endoscópicos**

La FDA de Estados Unidos ha aprobado en la última década 6 tipos de terapias bariátricas y metabólicas endoscópicas (EBMT), y que han surgido como métodos alternos a la cirugía bariátrica, algunos reversibles, con menor costo y riesgo de complicaciones<sup>(87,88)</sup>. Básicamente, son la colocación de balones intragástricos o suturas endoscópicas intragástricas, los más conocidos son el sistema de balón intragástrico Orbera, el sistema de balón Obalon y el sistema de sutura endoscópica Over-Stitch (Apollo Endosurgery) para gastroplastia endoscópica en manga (ESG)<sup>(87)</sup>. Se reservan para los pacientes que no pierden peso con dieta, ejercicio y medicamentos y tienen alto riesgo de progresión de la fibrosis. Los procedimientos endoscópicos bariátricos proporcionan porcentajes más altos de pérdida de peso de una manera sostenida con regresión de la esteatosis hepática, la esteatohepatitis y la fibrosis en el 30% de los pacientes<sup>(89,90)</sup>.

Un enfoque prometedor en hígado graso es el tratamiento combinado con diferentes clases de medicamentos que han demostrado su efectividad y fortalezas; por ejemplo, los AR GLP-1 e I SGLT2 reducen el riesgo cardiovascular y se recomiendan como terapias de primera línea para pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o con alto riesgo. Posibles combinaciones son semaglutida/I SGLT2 o dosis bajas de pioglitazona en combinación con AR GLP-1 o I SGLT2<sup>(69,70,76)</sup>.

### **Otros tratamientos en general**

- Estatinas: el beneficio se centra fundamentalmente en la disminución del riesgo cardiovascular. Los estudios piloto encontraron un beneficio de la atorvastatina en los niveles de aminotransferasa en pacientes con NAFLD<sup>(30,69,76)</sup>, y no se ha demostrado hepatotoxicidad con su uso<sup>(83)</sup>.

**Tabla 1.** Tratamiento de la diabetes<sup>(70)</sup>

Medicamentos	Grasa hepática	Actividad del NASH/NAS	Cambios en el peso	Efectos cardiovasculares	Efectos colaterales
<b>Metformina</b>	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Potencial beneficio en ECVA	Efectos gastrointestinales comunes (diarrea, náuseas) Acidosis láctica Déficit de vitamina B <sub>12</sub>
<b>Pioglitazona</b>	Disminuye	Mejoría	Aumenta	Potencial beneficio en ECVA Riesgo incrementado de FC	Aumento de peso Retención de líquidos Aumenta el riesgo de fracturas Aumenta el cáncer de vejiga
<b>I SGLT2</b> - Empagliflozina - Canagliflozina - Dapagliflozina	Disminuye	Desconocido	Disminuye	Beneficio en ECVA de empagliflozina y canagliflozina Beneficio en FC de empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina	Riesgo de CAD ante cirugía Riesgo de fracturas óseas con canagliflozina Infecciones genitourinarias Depleción de volumen Aumenta la LDL
<b>AR GLP-1</b> - Lixisenatida - Liraglutida - Semaglutida - Dulaglutida - Albiglutida - Exenatida	Disminuye	Mejoría	Disminuye	Beneficio en ECVA de liraglutida, semaglutida y dulaglutida	FDA indica riesgo de tumores de tiroides en roedores Efectos gastrointestinales comunes (diarrea, náuseas, vómito) Pancreatitis
<b>I DPP4</b> - Saxagliptina - Alogliptina - Sitagliptina - Vildagliptina - Linagliptina	Sin cambios	Desconocido	Sin cambios	Potencial riesgo en FC de saxagliptina	Pancreatitis Dolor articular

AR GLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; CAD: cetoacidosis diabética; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FC: falla cardíaca; I DPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; I SGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; LDL: lipoproteína de baja densidad; NAS: índice de actividad de NAFLD; NASH: esteatohepatitis no alcohólica. Modificado de: American Diabetes Association. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S111-S124.

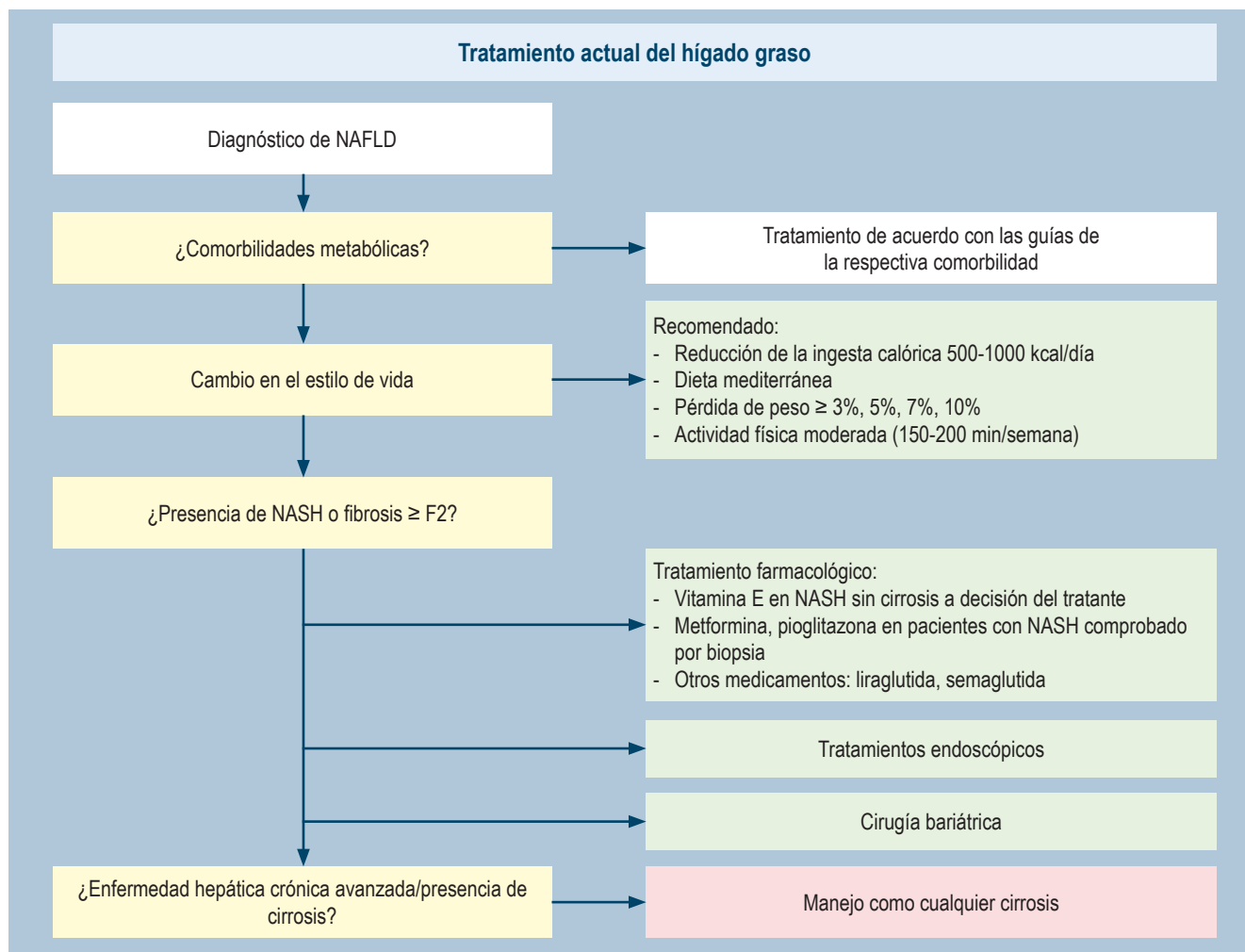
## Procedimientos quirúrgicos

La cirugía bariátrica está indicada para pacientes con NASH o fibrosis avanzada sin cirrosis descompensada que no cumplen con sus objetivos de pérdida de peso después de un adecuado seguimiento<sup>(91)</sup>. En una revisión sistemática se informó una mejoría de la esteatosis en 18 estudios, disminución de la inflamación en 11 estudios y mejoría en la puntuación de fibrosis en 6 estudios<sup>(92)</sup>; sin embargo, en 4 estudios hubo empeoramiento de la fibrosis; por tanto,

todos los pacientes deben someterse a un seguimiento posoperatorio adecuado.

La cirugía bariátrica brinda otra opción para la pérdida de peso a largo plazo con una mejoría de la diabetes tipo 2 y los componentes histológicos de NAFLD<sup>(93)</sup>. Además, demostró mejoras en los resultados cardiovasculares en pacientes obesos con y sin diabetes tipo 2<sup>(94)</sup>; sin embargo, la cirugía puede estar acompañada de complicaciones peri- o posoperatorias<sup>(92,95)</sup>.

Finalmente, en la **Figura 3** se resumen los pilares actuales del tratamiento.



**Figura 3.** Tratamiento del hígado graso<sup>(57)</sup>. Modificado de: Paternostro R et al. *J Intern Med.* 2022;292(2):190-204.

## REFERENCIAS

1. Patel V, Sanyal AJ, Sterling R. Clinical Presentation and Patient Evaluation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Review Clin Liver Dis.* 2016;20(2):277-92. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.006>
2. Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, Leeth RR, Abrams GA. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. *Obes Surg* 2006;16(10):1351-8. <https://doi.org/10.1381/096089206778663715>
3. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, Agal S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol.* 2007;6(3):161-3. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31922-2](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31922-2)
4. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40(6):1387-95. <https://doi.org/10.1002/hep.20466>
5. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999;30(6):1356-62. <https://doi.org/10.1002/hep.510300604>
6. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003;37(6):1286-92. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50229>
7. Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn.* 1995;37(5):621-5. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.1995.tb03389.x>

8. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57(7):1925-31. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2098-3>
9. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52(3):913-24. <https://doi.org/10.1002/hep.23784>
10. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55(1):77-85. <https://doi.org/10.1002/hep.24706>
11. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7392-402. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7392>
12. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology.* 2011;54(3):1082-1090. <https://doi.org/10.1002/hep.24452>
13. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2004;14(5):635-7. <https://doi.org/10.1381/096089204323093408>
14. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology.* 2006;239(1):105-12. <https://doi.org/10.1148/radiol.2391050361>
15. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, Kooby DA, Klimstra DS, Shia J, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg.* 2008;206(3):480-8. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.08.020>
16. Borra RJ, Salo S, Dean K, Lautamäki R, Nuutila P, Komu M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: rapid evaluation of liver fat content with in-phase and out-of-phase MR imaging. *Radiology.* 2009;250(1):130-6. <https://doi.org/10.1148/radiol.2501071934>
17. Yokoo T, Shieh-morteza M, Hamilton G, Wolfson T, Schroeder ME, Middleton MS, et al. Estimation of hepatic proton-density fat fraction by using MR imaging at 3.0 T. *Radiology.* 2011;258(3):749-59. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100659>
18. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol.* 2016;65(5):1006-1016. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.005>
19. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
20. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
21. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:913.
22. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis.* 2012;32(1):3-13. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306421>
23. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(42):5286-96. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i42.5286>
24. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(5):328-349. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.003>
25. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, Barrera F, Benítez C, Castellanos-Fernandez M, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2020;19(6):674-690. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2020.09.006>
26. Argo CK, Northup PG, Al-Ofaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2009;51(2):371-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.03.019>
27. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology.* 2018;155(2):443-457.e17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.034>
28. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61(5):1547-54. <https://doi.org/10.1002/hep.27368>
29. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
30. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology

Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022;28(5):528-562.

<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>

31. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726-36. <https://doi.org/10.1002/hep.24105>
32. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013;145(4):782-9.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.057>
33. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ; et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1104-12. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.033>
34. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846-54. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
35. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut.* 2008;57(10):1441-7. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.146019>
36. Cichoż-Lach H, Celiński K, Prozorow-Król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit.* 2012;18(12):CR735-40. <https://doi.org/10.12659/MSM.883601>
37. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(4):773-785. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1475-6>
38. Boursier J, Guillaume M, Bouzbib C, Lannes A, Pais R, Smatti S, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(1):101769. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101769>
39. Castera L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. *Liver Int.* 2020;40 Suppl 1:77-81. <https://doi.org/10.1111/liv.14347>
40. Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0186660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186660>
41. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1264-1281.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036>
42. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Demozzi E, Gallotti A, et al. Acoustic radiation force impulse of the liver. *World J Gastroenterol.* 2013;19(30):4841-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i30.4841>
43. Cassinotto C, Lapuyade B, Ait-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography--comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology.* 2013;269(1):283-92. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122208>
44. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C; et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology.* 2012;56(6):2125-33. <https://doi.org/10.1002/hep.25936>
45. Sharpton SR, Tamaki N, Bettencourt R, Madamba E, Jung J, Liu A, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography and transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211050436. <https://doi.org/10.1177/17562848211050436>
46. Cassinotto C, Boursier J, Paisant A, Guiu B, Irlles-Depe M, Canivet C, et al. Transient Versus Two-Dimensional Shear-Wave Elastography in a Multistep Strategy to Detect Advanced Fibrosis in NAFLD. *Hepatology.* 2021;73(6):2196-2205. <https://doi.org/10.1002/hep.31655>
47. Furlan A, Tublin ME, Yu L, Chopra KB, Lippello A, Behari J. Comparison of 2D Shear Wave Elastography, Transient Elastography, and MR Elastography for the Diagnosis of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(1):W20-W26. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21267>
48. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):440-451.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.046>
49. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(10):1207-1213.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.06.012>
50. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient

- Elastography. *Gastroenterology*. 2016;150(3):626-637.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.048>
51. Dietrich CG, Rau M, Geier A. Screening for nonalcoholic fatty liver disease-when, who and how? *World J Gastroenterol*. 2021;27(35):5803-5821. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i35.5803>
  52. Saiman Y, Duarte-Rojo A, Rinella ME. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. *Annu Rev Med*. 2022;73:529-544. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-020407>
  53. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(1):344-53. <https://doi.org/10.1002/hep.24376>
  54. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908-922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
  55. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885-904. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2446-4>
  56. Beltrán O, Galindo A, Mendoza Y, Hernández G, Varón A, Garzón M, et al. Guía de práctica clínica para la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Rev Col Gastroenterol*. 2015;30(1):89-96.
  57. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Intern Med*. 2022;292(2):190-204. <https://doi.org/10.1111/joim.13531>
  58. Haigh L, Kirk C, Gendy K, Gallacher J, Errington L, Mathers J, et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2022;41(9):1913-1931. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.06.037>
  59. Zelber-Sagi S. Dietary Treatment for NAFLD: New Clinical and Epidemiological Evidence and Updated Recommendations. *Semin Liver Dis*. 2021;41(3):248-262. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729971>
  60. Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N, et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol*. 2019;71(2):379-88. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.013>
  61. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
  62. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121-9. <https://doi.org/10.1002/hep.23276>
  63. Croci I, Coombes JS, Bucher Sandbakk S, Keating SE, Nauman J, Macdonald GA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Prevalence and all-cause mortality according to sedentary behaviour and cardiorespiratory fitness. The HUNT Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(2):127-134. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.01.005>
  64. Kim D, Murag S, Cholankeril G, Cheung A, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Physical Activity, Measured Objectively, Is Associated With Lower Mortality in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(6):1240-1247.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.023>
  65. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(1):79-104. <https://doi.org/10.1002/hep.23623>
  66. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
  67. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):134-43. <https://doi.org/10.1111/apt.12352>
  68. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, Conjeevaram H. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(10):1211-21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04467.x>
  69. Kahl S, Pützer J, Roden M. Novel Antidiabetic Strategies and Diabetologists' Views in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2022;42(1):48-60. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1732354>
  70. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111-S124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
  71. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):66-75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x>
  72. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007;46(2):424-9. <https://doi.org/10.1002/hep.21661>
  73. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-15. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>



74. Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. *Diabetologia*. 2016;59(6):1112-20. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3952-1>
75. Svegliati-Baroni G, Patrício B, Lioci G, Macedo MP, Gastaldelli A. Gut-pancreas-liver axis as a target for treatment of NAFLD/NASH. *Int J Mol Sci* 2020;21(16):5820. <https://doi.org/10.3390/ijms21165820>
76. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
77. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)
78. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
79. Lingvay I, Desouza CV, Lalic KS, Rose L, Hansen T, Zacho J, et al. A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1926-1937. <https://doi.org/10.2337/dc17-2381>
80. Nachawi N, Rao PP, Makin V. The role of GLP-1 receptor agonists in managing type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med*. 2022;89(8):457-464. <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21110>
81. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efstathopoulos E, Randeve HS, et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3107. <https://doi.org/10.3390/ijms23063107>
82. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):623-631. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1>
83. Abdallah M, Brown L, Provenza J, Tariq R, Gowda S, Singal AK. Safety and efficacy of dyslipidemia treatment in NAFLD patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hepatol*. 2022 27(6):100738. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2022.100738>
84. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012;56(4):944-51. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.08.018>
85. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooinjad A, Bray R, et al. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1352-1355. <https://doi.org/10.2337/dc19-1892>
86. Chew NWS, Ng CH, Truong E, Noureddin M, Kowdley KV. Nonalcoholic Steatohepatitis Drug Development Pipeline: An Update. *Semin Liver Dis*. 2022;42(3):379-400. <https://doi.org/10.1055/a-1877-9656>
87. Hashem A, Khalouf A, Acosta A. Management of Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Literature Review. *Semin Liver Dis*. 2021;41(4):435-447. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731704>
88. Ali MR, Moustarah F, Kim JJ; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on intragastric balloon therapy endorsed by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(3):462-467. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.12.026>
89. Jirapinyo P, McCarty TR, Dolan RD, Shah R, Thompson CC. Effect of Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):511-524.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.03.017>
90. Ren M, Zhou X, Zhang Y, Mo F, Yang J, Yu M, et al. Effects of Bariatric Endoscopy on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:931519. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.931519>
91. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-88. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014>
92. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1040-1060.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.017>
93. Vangoitsenhoven R, Wilson RL, Cherla DV, Tu C, Kashyap SR, Cummings DE, et al. Presence of Liver Steatosis Is Associated With Greater Diabetes Remission After Gastric Bypass Surgery. *Diabetes Care*. 2021;44(2):321-325. <https://doi.org/10.2337/dc20-0150>
94. Moussa O, Ardissino M, Heaton T, Tang A, Khan O, Ziprin P, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(28):2660-2667. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa069>
95. Mendoza YP, Becchetti C, Watt KD, Berzigotti A. Risks and Rewards of Bariatric Surgery in Advanced Chronic Liver Diseases. *Semin Liver Dis*. 2021;41(4):448-460. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731705>

# Ictericia colestásica secundaria a biliopatía hipertensiva portal, a propósito de un caso con cavernomatosis portal

## Cholestatic Jaundice Secondary to Portal Hypertensive Biliopathy Regarding a Case of Cavernous Transformation of the Portal Vein

Kevin Navarro,<sup>1</sup>  Gabriel Mosquera-Klinger,<sup>2\*</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Navarro K, Mosquera-Klinger G. Ictericia colestásica secundaria a biliopatía hipertensiva portal, a propósito de un caso con cavernomatosis portal. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):59-64. <https://doi.org/10.22516/25007440.855>

<sup>1</sup> Medicina interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Gastroenterología y endoscopia digestiva, unidad de gastroenterología y endoscopia, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

\*Correspondencia: Gabriel Mosquera-Klinger. [gamosquera@hptu.org.com](mailto:gamosquera@hptu.org.com)

Fecha recibido: 04/12/2021

Fecha aceptado: 21/01/2022



### Resumen

La biliopatía hipertensiva portal comprende las anomalías anatómicas y funcionales del tracto biliar intra- y extrahepático, el conducto cístico y la vesícula biliar en pacientes con hipertensión portal. El compromiso de la vía biliar suele presentarse en obstrucción portal debido a transformación cavernomatosa de la porta.

Presentamos un caso de un paciente joven, con historia reciente de hipertensión portal y cavernomatosis de la porta, que presentó un episodio de hepatitis colestásica y en estudios se le documentó una imagen de apariencia nodular con compresión extrínseca de la vía biliar distal compatible con tumor-like cavernoma. En este caso se realizó un tratamiento endoscópico efectivo mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), esfinterotomía y *stent* biliar.

### Palabras clave

Hipertensión portal, colestasis extrahepática, enfermedades de los conductos biliares, cavernomatosis portal.

### Abstract

Portal hypertensive biliopathy comprises the anatomical and functional abnormalities of the intra- and extra-hepatic biliary tract, cystic duct, and gallbladder in patients with portal hypertension. The compromise of the bile duct usually occurs in portal obstruction due to the cavernous transformation of the portal vein (CTPV).

We present a case of a young patient with a recent history of portal hypertension and CTPV who presented with an episode of cholestatic hepatitis. Studies documented an image of nodular appearance with extrinsic compression of the distal bile duct compatible with a tumor-like cavernoma. Effective endoscopic treatment was performed using endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), sphincterotomy, and biliary stenting.

### Keywords

Portal hypertension, extrahepatic cholestasis, bile duct diseases, portal cavernoma.

## INTRODUCCIÓN

La biliopatía hipertensiva portal comprende las anomalías anatómicas y funcionales del tracto biliar intra- y extrahepático, el conducto cístico y la vesícula biliar en pacientes con hipertensión portal<sup>(1)</sup>. La alteración de las vías biliares ocurre más frecuentemente en el contexto de obstrucción de la vena porta extrahepática (OVPEH) debido a la transformación cavernomatosa de la misma que comprime par-

ticularmente al conducto biliar común<sup>(2)</sup>. Esta entidad se ha denominado con distintos términos como *biliopatía portal* (*portal biliopathy*), *colangiopatía asociada a hipertensión portal* (*cholangiopathy associated with portal hypertension*) o *colangiopatía asociada a cavernoma portal* (*portal cavernoma-associated cholangiopathy*); sin embargo, actualmente el término más aceptado es *biliopatía hipertensiva portal* (*portal hypertensive biliopathy*)<sup>(1)</sup>. El compromiso de la vía biliar es secundario a compresión extrínseca por los plexos

venosos paralelos que se expanden en un intento de descomprimir el bloqueo venoso generado por la trombosis portal<sup>(3)</sup>. Los primeros casos reportados de la asociación entre OVPEH y colestasis se remontan a los años 50<sup>(4)</sup>, y aun en la actualidad la casuística no es muy extensa debido a que los síntomas aparentes de esta enfermedad son muy poco frecuentes (5%-15%)<sup>(5)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 48 años con antecedentes de trombosis portal con degeneración cavernomatosa de la porta e hipertensión portal que consultó al servicio de urgencias por una semana de evolución con ictericia, coluria, prurito generalizado asociado a astenia y adinamia. El paciente tiene como antecedentes patológicos desde hace un año una trombosis portal con degeneración cavernomatosa e hipertensión portal secundaria sin trombofilia primaria o secundaria. Además, tuvo como complicación una hemorragia gastrointestinal de origen varicoso manejada mediante ligadura en el momento del diagnóstico inicial. Al ingreso estaba en regulares condiciones generales con signos vitales normales y sin alteración del estado de conciencia. En el examen físico se encontró tinte icterico generalizado y el abdomen globoso por un abundante pániculo adiposo, sin dolor abdominal, ni visceromegalias. En el ingreso se le realizaron estudios de laboratorio (**Tabla 1**), en los que se identifica una hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa y elevación de transaminasas y pruebas de colestasis.

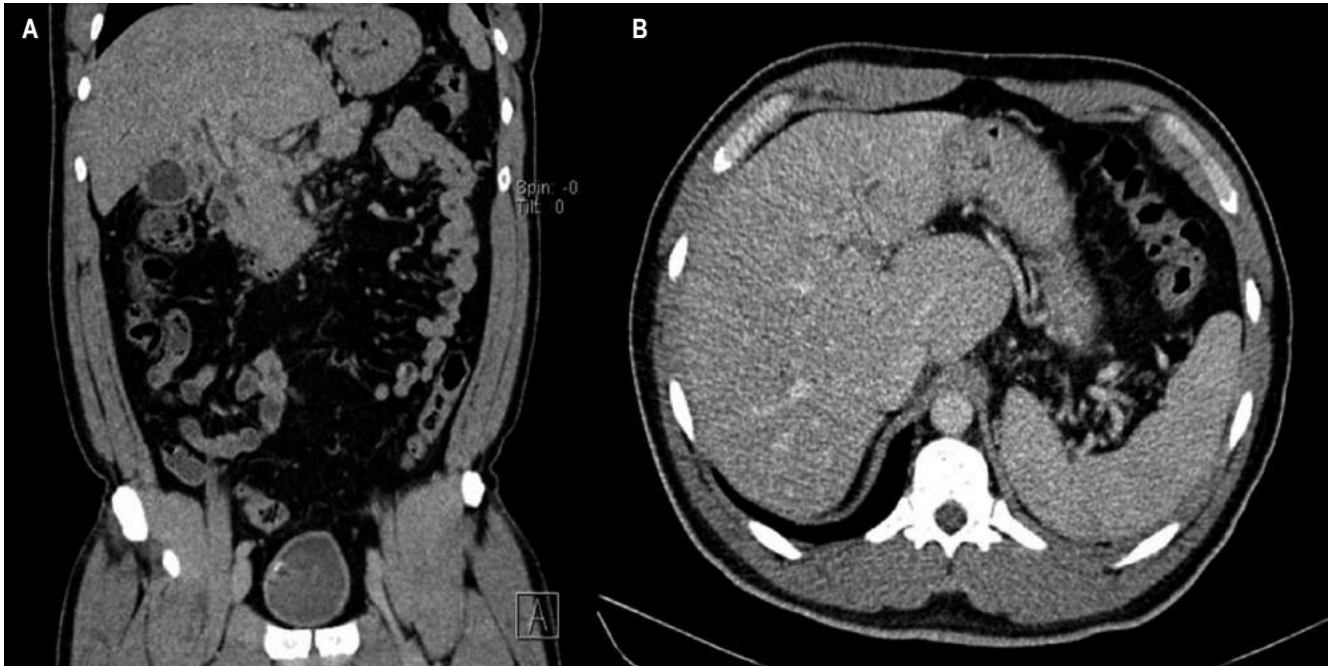
Por el síndrome de hepatitis colestásica e historia de trombosis portal crónica se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen contrastado en la que se identificaron signos de hepatopatía crónica con trombosis crónica de la porta, con transformación cavernomatosa, múltiples colaterales venosas y esplenomegalia (**Figura 1**), además de dilatación de la vía biliar central con colédoco de diámetro normal, por lo cual se complementó con una colangiografía por resonancia (CRM) para caracterizar la dilatación biliar central. En la CRM se reportó una trombosis aguda de una de las colaterales en el hilio hepático, lo que generó dilatación central y un exceso de tejido blando de apariencia nodular que restringe la difusión y produce un efecto de masa en el colédoco distal, hallazgos interpretados como *tumor-like cavernoma* (**Figura 2**). Se decidió realizar una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para derivar la vía biliar e iniciar la anticoagulación con enoxaparina en dosis de 1 mg/kg cada 12 horas para resolver la trombosis aguda. En la CPRE se evidenció un colédoco proximal y medio de 6 mm de diámetro normal y estenosis en el colédoco distal de apariencia extrínseca. Se realizó una esfinterotomía limitada y colocación de

**Tabla 1.** Estudios de laboratorio durante la hospitalización en el HPTU

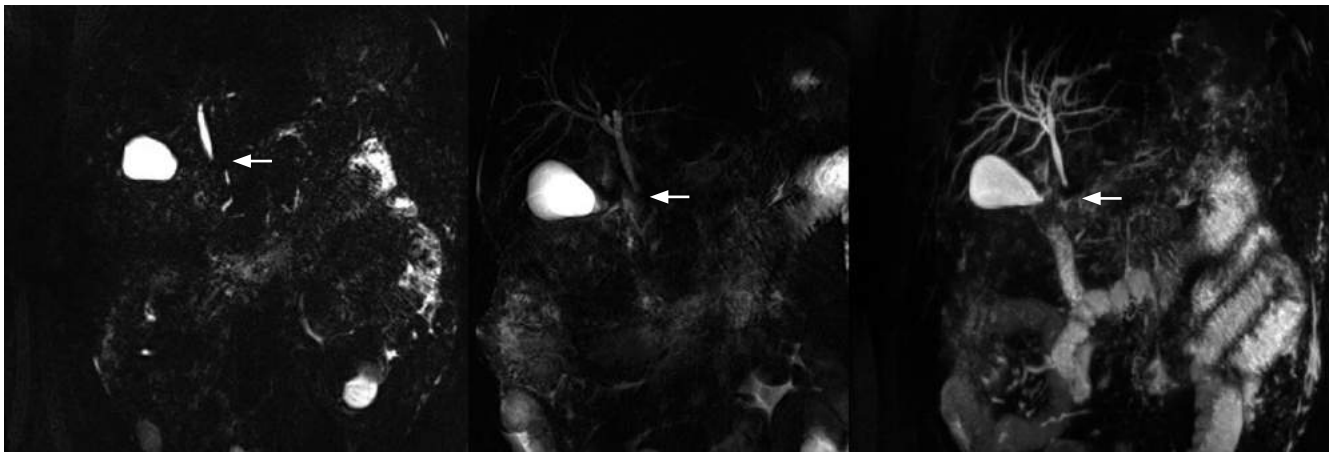
Estudio	Ingreso	Control
Hemoglobina	15,4 g/dL	13,2 g/dL
Hematocrito	45%	41%
Leucocitos	7400/mm <sup>3</sup>	5410/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	147 000/mm <sup>3</sup>	144 000/mm <sup>3</sup>
Creatinina	1,09 g/dL	1,02 g/dL
Nitrógeno ureico	9 mg/dL	
AST	177 U/L	29 U/L
ALT	325 U/L	34 U/L
Bilirrubina total	6,54 mg/dL	1,07 mg/dL
Bilirrubina directa	3,72 mg/dL	0,57 mg/dL
Fosfatasa alcalina	406 U/L	128 U/L
GGT	403 U/L	67 U/L
Cloro	103 mmol/L	
Potasio	4,19 mmol/L	
Sodio	135 mmol/L	
Calcio	9,4 mg/dL	
Albúmina	4,3 g/dL	
INR	1,1	
PCR	2,64 mg/dL	
Anticuerpos para hepatitis C	No reactivo	
Antígeno de superficie para hepatitis B	No reactivo	
Anticuerpos IgM para hepatitis A	No reactivo	
Marcadores tumorales	Negativos	

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; GGT: gamma-glutamyl transferasa; IgM: inmunoglobulina M; INR: índice internacional normalizado; PCR: proteína C-reactiva. Elaborada por los autores.

stent plástico de 10 French (Fr) x 7 centímetros (cm), y se observó el drenaje de abundante bilis oscura (**Figura 3**). El paciente no presentó complicaciones luego del procedimiento y tuvo una buena evolución clínica, por lo que se decidió dar alta médica con manejo analgésico, anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y ácido ursodesoxicólico (UDCA).



**Figura 1. A.** TAC de abdomeno contrastado con hallazgos de hepatopatía crónica y múltiples colaterales venosas. **B.** Hallazgos de hepatopatía (nodularidad de lóbulos hepáticos) y esplenomegalia. Fuente: archivo de los autores.



**Figura 2.** Estenosis en el colédoco distal, con imagen de compresión extrínseca. Fuente: archivo de los autores.

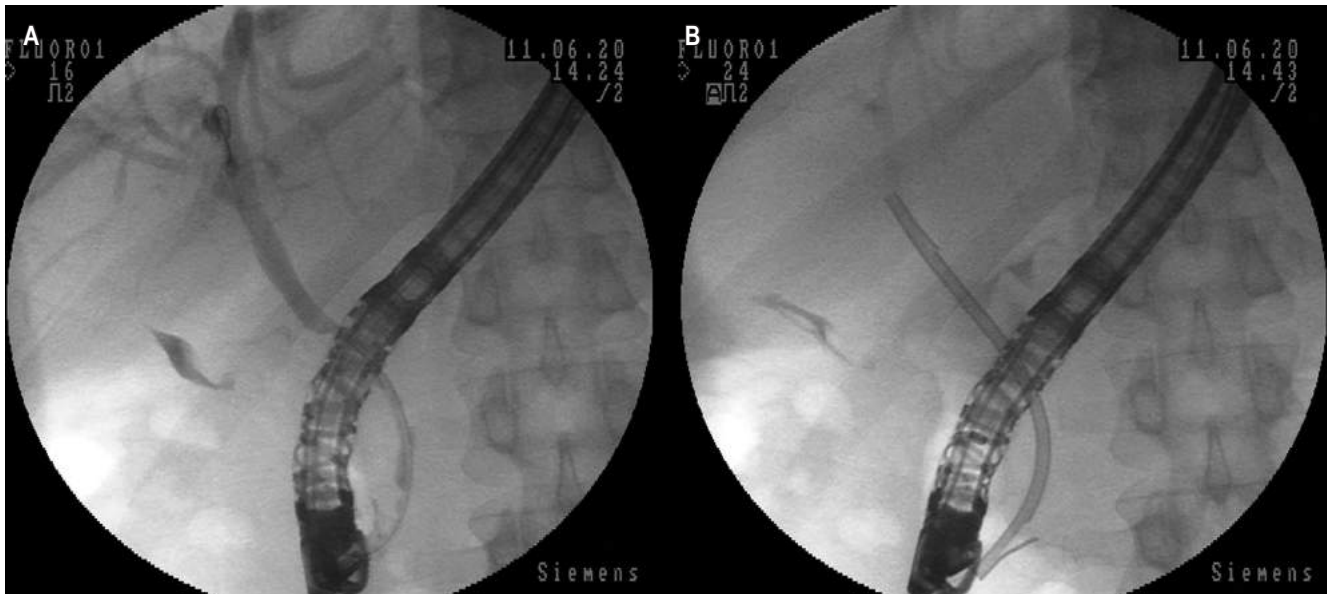
Asistió a control ambulatorio por hepatología un mes después de la hospitalización sin ictericia, coluria o acolia. Relató tener un leve dolor abdominal ocasionalmente. La exploración física no tuvo hallazgos relevantes a excepción de esplenomegalia palpable a 4 cm de la reja costal izquierda. Los paraclínicos de control fueron normales.

## DISCUSIÓN

En relación con la biliopatía portal, en la década de los noventa se encontró que entre el 80% y el 100% de los

pacientes con OVPEH tienen una biliopatía hipertensiva portal (BHP) asociada, aunque la gran mayoría de pacientes son asintomáticos<sup>(6,7)</sup>. Esto ocurre más frecuentemente en pacientes con OVPEH secundaria a cirrosis hepática o hipertensión portal idiopática<sup>(1)</sup>. En cuanto a la epidemiología local, Suárez y colaboradores reportaron la primera experiencia de un centro colombiano y el enfoque y tratamiento de los casos<sup>(3)</sup>.

La BHP comparte su etiología con la hipertensión portal incluida la cirrosis hepática, neoplasias, coagulopatías, trastornos mieloproliferativos o fibrosis hepática congénita<sup>(8)</sup>.



**Figura 3.** Imágenes de CPRE. **A.** Disminución del diámetro del colédoco distal con apariencia que impresiona por compresión extrínseca. **B.** Colocación de *stent* biliar plástico, con evidente eliminación del medio de contraste de la vía biliar. Fuente: archivo de los autores.

La patogenia de la BHP no está completamente esclarecida; sin embargo, está bien descrito que los plexos venosos de los conductos biliares y la vesícula biliar juegan un rol importante en cuanto al desarrollo de la obstrucción biliar<sup>(7)</sup>. La hipertensión portal conduce al enlentecimiento del flujo sanguíneo portal con el consecuente aumento del riesgo de trombosis de la vena porta, la cual ocasiona la derivación del flujo sanguíneo a través de colaterales portosistémicas<sup>(8)</sup>. Estas venas colaterales forman un patrón vascular denso y un estroma fibroso en la región peripancreática a lo largo de la vena porta ocluida, llamado *cavernoma portal*, con el fin de proporcionar una ruta alternativa al flujo sanguíneo alrededor del segmento trombosado de la vena porta<sup>(9)</sup>.

La descripción inicial de los cambios biliares observados en pacientes con cavernoma portal se realizó en la CPRE, en su mayoría en individuos con manifestaciones biliares<sup>(10)</sup>. Estas descripciones fueron replicadas y ampliadas con la mayor utilización de la CRM<sup>(11)</sup>. Este fue un cambio de gran interés para el diagnóstico de la entidad, ya que esta última es más reproducible y tiene menos riesgos en relación con la CPRE. Entre los hallazgos anormales se encuentran las estenosis extrahepáticas, dilatación biliar intrahepática, irregularidad de calibre, ectasia ductal, hendiduras, desplazamiento y angulaciones ductales<sup>(12)</sup>. En la actualidad, hay una nomenclatura estandarizada propuesta por el grupo de trabajo de la Indian Association for the Study of the Liver (INASL) (**Tabla 2**)<sup>(10-12)</sup>. El caso descrito corresponde a compresiones extrínsecas/indentaciones (**Figura 3**), que

se resolvió de forma exitosa mediante CPRE y colocación de *stent* biliar.

Idealmente, la estrategia de tratamiento está orientada por el mecanismo que genera la sintomatología: cálculos, estenosis o ambos<sup>(12)</sup>. Hay dos opciones principales disponibles para el cavernoma portal sintomático: aclaramiento/drenaje biliar y derivación portosistémica. El abordaje endoscópico comprende la esfinterotomía con extracción del cálculo biliar en casos donde esté presente, dilatación de estenosis con o sin inserción de *stent* y drenaje biliar. El tratamiento de la obstrucción biliar por cavernoma portal sigue siendo controvertido debido a la rareza de esta entidad. Para Dumortier y colaboradores, el manejo endoscópico mediante CPRE podría ser el primer paso, ya que es una forma eficaz para confirmar rápidamente el diagnóstico y evaluar la permeabilidad del colédoco<sup>(13)</sup>. La inserción de una endoprótesis después de la esfinterotomía y la extracción de cálculos biliares permite el drenaje de la vía biliar y previene el riesgo de complicaciones infecciosas tempranas<sup>(13-15)</sup>. Es probable que la esfinterotomía sola sea insuficiente, por los datos observados por Perlemuter y colaboradores<sup>(16)</sup>, en los que se presentó colangitis recurrente y muerte asociada a colangitis en dos de tres casos de esta serie. El manejo exclusivamente endoscópico podría evitar procedimientos quirúrgicos con potencial hemorrágico. La derivación portosistémica se propone generalmente como tratamiento para las complicaciones hemorrágicas asociadas con la hipertensión portal<sup>(17)</sup>.

**Tabla 2.** Hallazgos biliares correspondientes a colangiopatía asociada a cavernoma portal

Hallazgos imagenológicos	Descripción/concepto
Compresiones extrínsecas/ indentaciones	Impresiones suaves con contorno nodular. La indentación es más de un cuarto del ancho del conducto biliar. Las impresiones pueden ser múltiples
Impresiones superficiales	Impresiones suaves no contiguas en el conducto biliar, menos de un cuarto del diámetro del conducto
Contorno ductal irregular	Contorno irregular y ondulado fino de las paredes del conducto biliar debido a hendiduras superficiales contiguas, menos de un cuarto del diámetro del conducto
Estenosis	Disminución de la luz ductal, en referencia a un segmento del conducto "aguas abajo". Los segmentos del conducto biliar estrechos deben ofrecer cierta resistencia al balón de extracción y deben producir una cintura. Las estenosis se pueden dividir en leves a moderadas o graves dependiendo de si el segmento estenótico es > o < dos tercios del diámetro del segmento normal adyacente
Dilatación "aguas arriba"	La dilatación proximal puede clasificarse de manera similar como "leve a moderada" o "grave", dependiendo de si el segmento dilatado tiene entre 1,5-2 y > 2 de diámetro del conducto normal adyacente, respectivamente
Angulación del ducto biliar	Se propone un ángulo de < 145 ° entre el conducto biliar proximal y distal
Ectasia ductal	Es el segmento dilatado del árbol biliar sin ninguna obstrucción evidente "aguas abajo"

Modificada de la referencia<sup>(10)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La biliopatía hipertensiva portal es una condición rara que debe sospecharse siempre en pacientes con antecedentes de hipertensión portal que desarrollen ictericia. Esta entidad tiene múltiples patrones imagenológicos que dependen del compromiso y de la ubicación del territorio venoso comprometido. El diagnóstico de elección en la actualidad se hace mediante colangiorresonancia y la CPRE mediante esfinterotomía y colocación de *stent* podría ser el método terapéutico de elección en pacientes sintomáticos.

## Agradecimientos

Damos agradecimientos especiales A la Dra. Vanessa García Gómez (médica radióloga) y el Dr. Juan Carlos Restrepo (médico internista hepatólogo) del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, quienes aportaron activamente en el diagnóstico y seguimiento del paciente.

## Conflictos de interés

Declaramos no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, Dilawari JB, Suri S. Portal hypertensive biliopathy. *Gut*. 2007;56(7):1001-8. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.103606>
2. Cappelli A, Modestino F, Mosconi C, De Benedittis C, Bruno A, Papadopoulos D, et al. Portal Hypertensive Biliopathy in Adult Patients: Findings and Interventional Radiologic Treatment--A Single-Center Experience. *Semin Liver Dis*. 2019;39(4):502-12. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693514>
3. Suárez V, Puerta A, Santos LF, Pérez JM, Varón A, Botero RC. Portal hypertensive biliopathy: A single center experience and literature review. *World J Hepatol*. 2013;5(3):137-44. <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i3.137>
4. Gibson JB, Johnston GW, Fulton TT, Rodgers HW. Extrahepatic portal-venous obstruction. *Br J Surg*. 1965;52(2):129-39. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800520211>
5. Jeon SJ, Min JK, Kwon SY, Kim JH, Moon SY, Lee KH, et al. Portal biliopathy treated with endoscopic biliary stenting. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(1):172-6. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.22.1.172>
6. Khuroo MS, Yattoo GN, Zargar SA, Javid G, Dar MY, Khan BA, et al. Biliary abnormalities associated with extrahepatic

- portal venous obstruction. *Hepatology*. 1993;17(5):807-13. <https://doi.org/10.1002/hep.1840170510>
7. Dhiman RK, Puri P, Chawla Y, Minz M, Bapuraj JR, Gupta S, et al. Biliary changes in extrahepatic portal venous obstruction: Compression by collaterals or ischemic? *Gastrointest Endosc*. 1999;50(5):646-52. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(99\)80013-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(99)80013-3)
  8. Khan MR, Tariq J, Raza R, Effendi S. *Quarterly Review*. 2012;33(3):173-8. <https://doi.org/10.7869/tg.2012.44>
  9. Sharma M, Pathak A. Intrahepatic varices in portal hypertensive biliopathy. *Eur J Radiol Extra*. 2009;72(3):119-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejrex.2009.06.001>
  10. Bhatia V. Endoscopic retrograde cholangiography in portal cavernoma cholangiopathy- results from different studies and proposal for uniform terminology. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 1):S37-43. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.05.013>
  11. Kalra N, Shankar S, Khandelwal N. Imaging of portal cavernoma cholangiopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 1):S44-52. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.07.004>
  12. Valla DC. Portal cavernoma cholangiopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 1):S1. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.02.002>
  13. Dumortier J, Vaillant E, Boillot O, Poncet G, Henry G, Henry L, et al. Diagnosis and treatment of biliary obstruction caused by portal cavernoma. *Endoscopy*. 2003;35(5):446-50. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38779>
  14. Nyman R, Al-Suhaibani H, Kagevi I. Portal vein thrombosis mimicking tumour and causing obstructive jaundice. *Acta Radiol*. 1996;37(5):685-7. <https://doi.org/10.1177/02841851960373P253>
  15. Mork H, Weber P, Schmidt H, Goerig RM, Scheurlen M. Cavernous transformation of the portal vein associated with common bile duct strictures: Report of two cases. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(1):79-83. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(98\)70305-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(98)70305-0)
  16. Perlemuter G, Béjanin H, Fritsch J, Prat F, Gaudric M, Chaussade S, et al. Biliary obstruction caused by portal cavernoma: A study of 8 cases. *J Hepatol*. 1996;25(1):58-63. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(96\)80328-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(96)80328-X)
  17. Warren WD, Millikan WJ, Smith RB, Rypins EB, Henderson JM, Salam AA, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis. Physiology before and after shunts. *Ann Surg*. 1980;192(3):341-9. <https://doi.org/10.1097/0000658-198009000-00009>

# Diagnóstico de un caso de hepatotoxicidad por fármacos y suplementos herbales en un hospital de Pasto, Colombia

## Diagnosis of a Case of Hepatotoxicity Due to Drugs and Herbal Supplements in a Hospital in Pasto, Colombia

Yalila Andrea Ordóñez-Zarama,<sup>1\*</sup> Edison Ramiro Muñoz-Delgado,<sup>2</sup> Julio Alexander Ruiz-Ruiz,<sup>3</sup> José Alirio Risueño-Blanco.<sup>4</sup>

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Yalila Andrea Ordóñez-Zarama YA, Muñoz-Delgado ER, Ruiz-Ruiz JA, José Alirio Risueño-Blanco JA. Diagnóstico de un caso de hepatotoxicidad por fármacos y suplementos herbales en un hospital de Pasto, Colombia. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):65-72. <https://doi.org/10.22516/25007440.866>

<sup>1</sup> Médica especialista en Toxicología, Departamento de Toxicología, Hospital Universitario Departamental de Nariño. Pasto, Colombia.

<sup>2</sup> Médico cirujano, médico de urgencias, Hospital Universitario Departamental de Nariño. Pasto, Colombia.

<sup>3</sup> Médico general, Hospital Universitario Departamental de Nariño. Pasto, Colombia.

<sup>4</sup> Médico especialista en Epidemiología, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

#### \*Correspondencia:

Yalila Andrea Ordóñez-Zarama.  
[yalilaaz@hotmail.com](mailto:yalilaaz@hotmail.com)

Fecha recibido: 27/12/2021

Fecha aceptado: 08/09/2022



### Resumen

El hígado es un órgano crucial en el metabolismo y algunas sustancias pueden inducir hepatitis tóxica con alta morbimortalidad. La enfermedad hepática inducida por sustancias químicas y medicamentos es un desafío tanto diagnóstico como terapéutico, puesto que requiere la realización de estudios de extensión para descartar otras entidades. A continuación se presenta el caso de una paciente femenina de 51 años sin comorbilidades de base, ingresada por clínica de 2 días de evolución consistente en ictericia progresiva, episodios diarreicos sin acolia ni otra manifestación adicional. Aparentemente, su cuadro fue provocado por la administración de nimesulida, 2 tabletas al día por 2 días, contra el dolor secundario a un quiste mandibular diagnosticado en días anteriores. Durante su ingreso a urgencias la paciente describió consumo crónico, a diario desde hace 4 años, de productos de Herbalife®. Cursa con elevación de transaminasas, prolongación del tiempo de protrombina (TP) e hiperbilirrubinemia directa. Se descartan enfermedades infecciosas e inmunológicas. Se decidió iniciar el cubrimiento antibiótico y vitamina K. Finalmente y por exclusión, se realizó una biopsia hepática que sugirió un proceso inflamatorio compatible con hepatitis inducida por fármacos. La mujer evolucionó favorablemente al suspender la medicación y el suplemento dietético referido. En conclusión, el caso expuesto constituye un punto inicial en el avance hacia la investigación en hepatotoxicidad por mecanismos compartidos de diversas sustancias simultáneamente, como lo sucedido a la paciente con el uso paralelo de Herbalife® y de nimesulida.

### Palabras clave

Hepatitis tóxica, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, ictericia, suplementos dietéticos, reporte de caso.

### Abstract

The liver is a crucial organ in metabolism, and some substances can induce toxic hepatitis with high morbidity and mortality. Chemical and drug-induced liver disease is a diagnostic and therapeutic challenge since it requires extension studies to rule out other entities. We present the case of a 51-year-old female patient without underlying comorbidities, admitted due to symptoms of two-day evolution consisting of progressive jaundice, diarrheal episodes without acholia, or any other additional manifestation. Her condition was caused by the intake of nimesulide, two tablets a day for two days, for pain secondary to a mandibular cyst diagnosed in previous days. During her admission to the emergency room, the patient described chronic consumption of Herbalife® products daily for four years. She presented with elevated transaminases, prolonged prothrombin time (PT), and direct hyperbilirubinemia. Infectious and immunological diseases were ruled out. We decided to start antibiotic and vitamin K coverage. Finally, and by exclusion, a liver biopsy suggested an inflammatory process compatible with drug-induced hepatitis. The woman evolved favorably when the medication and dietary supplement were discontinued. In conclusion, this case constitutes an initial point in advancing research into hepatotoxicity by shared mechanisms of various substances simultaneously, such as what happened to the patient with the parallel use of Herbalife® and nimesulide.

### Keywords

Toxic hepatitis, analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, jaundice, dietary supplements, case report.



## INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano crucial encargado de la síntesis proteica y del almacenamiento de glucógeno y vitaminas liposolubles, y también descompone los compuestos xenobióticos, incluidos fármacos<sup>(1)</sup>. Algunos medicamentos y sustancias de amplio consumo y de venta libre pueden inducir hepatitis tóxica<sup>(2)</sup>.

La enfermedad hepática inducida por sustancias y drogas es una entidad que mimetiza en diferentes grados de gravedad a los síntomas de patologías agudas y crónicas del hígado<sup>(3-6)</sup>. Aunque es una entidad poco frecuente en su reporte, la hepatitis tóxica tiene una alta morbimortalidad y es un desafío tanto en su diagnóstico como en su tratamiento oportuno por detectarse cuando ya ha ocurrido el daño hepático<sup>(3,4)</sup>. La lesión hepática inducida por medicamentos es una de las reacciones adversas más graves y el motivo más frecuente de hepatotoxicidad en muchos lugares<sup>(5)</sup>.

La adjudicación de hepatotoxicidad a los suplementos y fármacos requiere exclusión previa de otras causas como virus, bacterias, autoinmunidad, enfermedades metabólicas y vasculares, alcohol, patología biliar y neoplasias<sup>(4,6)</sup>. En específico, existen escasos reportes acerca de la hepatotoxicidad inducida por productos naturales con un creciente interés para los clínicos<sup>(2,3)</sup> y pues es importante documentar nuevos casos. En cuanto a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), algunos se retiraron del mercado por hepatotoxicidad grave; 7 de los AINE son responsables de casi del 10% de los casos de enfermedad hepática inducida por fármacos<sup>(7)</sup>.

Con respecto a otros AINE, es notable que la nimesulida ocasione tanto mayor proporción como mayor gravedad de eventos hepáticos adversos<sup>(8)</sup>. El riesgo de hepatotoxicidad por nimesulida también incrementa con un mayor tiempo de consumo y con dosis más altas que las convencionales<sup>(8,9)</sup>.

Por todo lo anterior, se presenta el caso de una mujer con hepatitis tóxica relacionada con el consumo de un suplemento herbal (Herbalife®) con antecedente de uso concomitante de nimesulida en una institución de alto nivel de complejidad de Pasto, Colombia.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina, profesional de 51 años, con índice de masa corporal (IMC) de 25,64 (sobrepeso) y sin antecedentes personales de relevancia que consultó a medicina interna por la aparición de un nódulo mandibular. Al comienzo se consideró un proceso inflamatorio y se prescribió nimesulida, 2 tabletas de 100 mg al día por dos días. Luego, al tercer día del cuadro la mujer presentó náuseas e ictericia; negó otros síntomas como emesis, dolor abdominal, diarrea o fiebre. Durante su ingreso a urgencias,

la paciente comentó el consumo crónico de suplementos dietéticos de marca Herbalife® desde hace 4 años, con un patrón de ingesta diaria en forma de batidos. Consultó a la institución de tercer nivel de atención en salud por la exacerbación de síntomas y por el abordaje clínico inicial se contempló en el diagnóstico diferencial procesos de origen inflamatorio y viral.

Se decidió un enfoque intrahospitalario para realizar varios estudios de extensión, los cuales evidenciaron elevaciones de transaminasas, de tiempos de coagulación y de otros marcadores hepáticos (**Tabla 1**). El hemograma no reportó leucocitosis y la lipasa solicitada no se procesó por dificultades con los reactivos. Es de anotar que en el examen físico se identificaron adenomegalias en la región mandibular y se corroboró la ausencia de otro tipo de lesión en la piel o de sangrado agudo. Los servicios de toxicología y de medicina interna valoran el caso y emiten como impresión diagnóstica un síndrome icterico con posible hepatotoxicidad.

Para el caso en mención, se consideraron como diagnósticos diferenciales, entre los más relevantes, a la hepatitis autoinmune, lesiones derivadas de plaguicidas (descartadas por antecedentes y clínica), virus hepatotropos, hepatitis alcohólica y patología biliar.

El estudio del caso inició con una ecografía de cuello en la que se evaluó el nódulo mandibular y se detectó como hallazgo incidental un nódulo tiroideo derecho subcéntrico, acompañado de adenomegalias redondeadas en la región submandibular derecha con pérdida de la relación corteza-médula sospechosas. A continuación se solicitaron estudios para virus hepatotropos y otros, los cuales fueron negativos. Se realizó una biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF) del nódulo submandibular que evidenció atipia indeterminada de células linfoides. Con estos resultados se decidió un tratamiento con vitamina K (10 mg intravenoso/día), hidratación (lactato de Ringer) y antibióticos (ampicilina/sulbactam 3 g intravenoso cada 6 horas).

Posteriormente, en la ecografía de hígado y vías biliares se describió esteatosis hepática, colecistitis y barro biliar; por esto, cirugía valoró y solicitó tomografía abdominal (**Figura 1**) y colangiorresonancia (**Figura 2**). Al persistir la hiperbilirrubinemia a expensas de la directa, gastroenterología evaluó y realizó una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) que reportó papila de Váter en la segunda porción duodenal plana, ingreso selectivo a la vía biliar con papilótomo de arco más guía hidrofílica, colangiografía en la que se contrastó la vía biliar de calibre normal sin cálculos, exploración de la vía biliar con canastilla de Dormia y extracción de barro biliar y bilis retenida, y lavado de vía biliar hasta el drenaje de bilis clara.

La paciente padeció una patología hepática no obstructiva, con vía biliar sin cálculos, y evolucionó de modo favorable por estar asintomática, con estabilidad hemo-

**Tabla 1.** Exámenes séricos complementarios realizados a la paciente

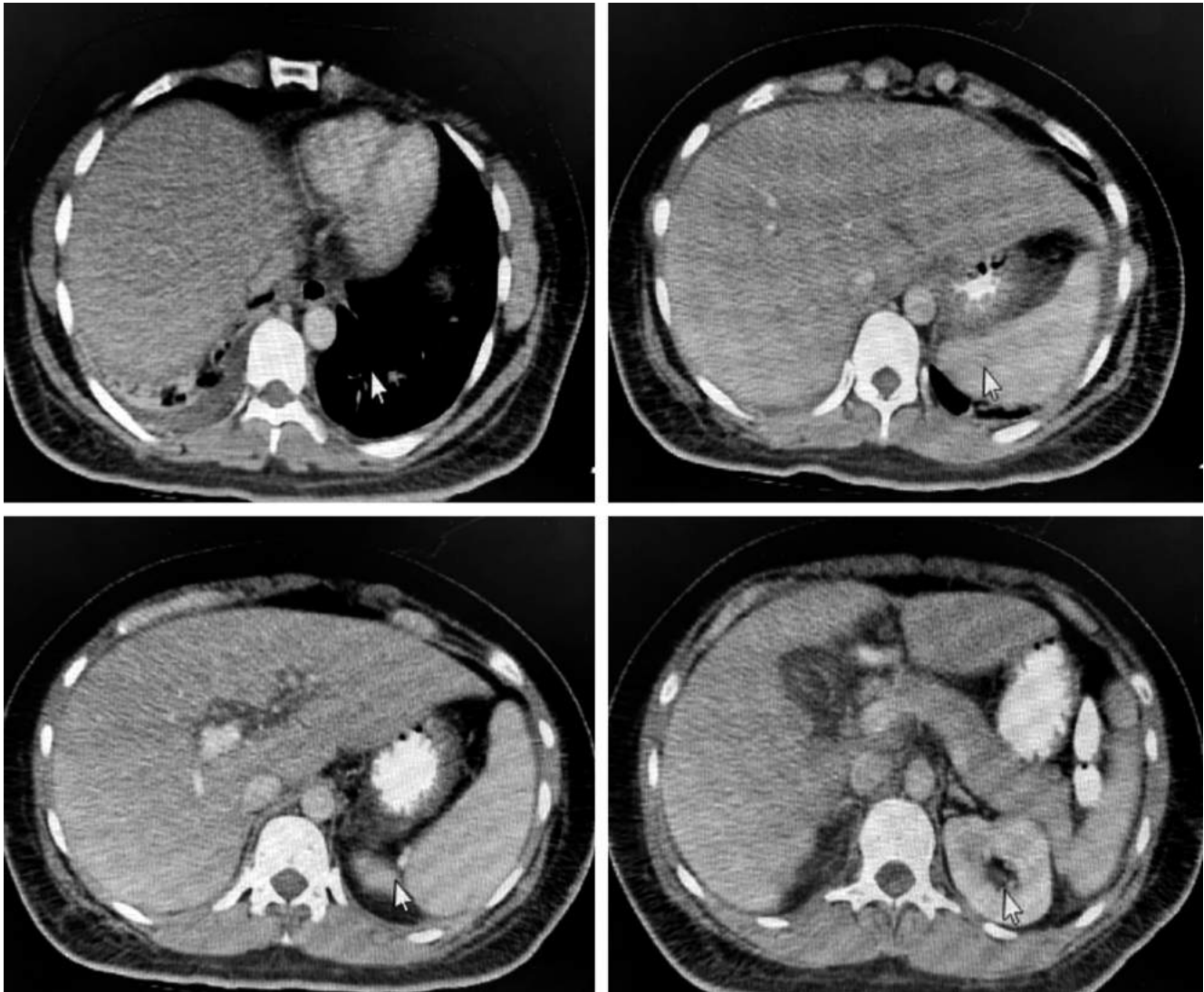
Parámetro de laboratorio	Ingreso	Día 7	Día 10	Egreso
Fosfatasa alcalina	341 U/L	298 U/L	258 U/L	86 U/L
Amilasa~	22,5 U/L	Sin dato	Sin dato	Sin dato
Colesterol total	175 mg/dL	Sin dato	Sin dato	172 mg/dL
Triglicéridos	167 mg/dL	Sin dato	Sin dato	180 mg/dL
GGT	109 U/L	95 U/L	Sin dato	60 U/L
Bilirrubina total	10,8 mg/dL	2,90 mg/dL	Sin dato	2,0 mg/dL
Bilirrubina directa	6,7 mg/dL	0,00 mg/dL	Sin dato	1,2 mg/dL
Bilirrubina indirecta	4,1 mg/dL	1,10 mg/dL	Sin dato	0,8 mg/dL
Glicemia	88 mg/dL	110 mg/dL	Sin dato	Sin dato
Creatinina	0,69 mg/dL	Sin dato	Sin dato	Sin dato
ALT	1160 U/L	987 U/L	574 U/L	272 U/L
AST	786 U/L	780 U/L	513 U/L	180 U/L
TP	15,8 s	16,7 s	13 s	Sin dato
TPT	65 s	31 s	31 s	Sin dato
Leucocitos	8,555 10 <sup>9</sup> /μL	Sin dato	Sin dato	6,700 10 <sup>9</sup> /μL
Hb	14,6 g/dL	Sin dato	Sin dato	12 g/dL
Hto	43,4%	Sin dato	Sin dato	40,2%
Plaquetas	130 10 <sup>9</sup> /μL	Sin dato	Sin dato	150 10 <sup>9</sup> /μL
*Hepatitis B y C negativo Antígeno carcinoma embrionario CA 19 negativo Ac antimúsculo liso negativo	VIH – serología negativa	CMV IgG- IgM negativo	Epstein-Barr IgG-IgM negativo	Ac antinucleares, mitocondriales y microsomales negativo

~No se dispone de seguimiento de amilasa dado que no se contaba con reactivo en la institución. \*Las pruebas para hepatitis B y C (además de la última fila) fueron reportadas en la historia clínica como no reactivas sin parámetro numérico, no es posible acceder a su valor dada la realización externa por la aseguradora del paciente y por el reporte institucional cualitativo. Ac: anticuerpos; ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; CA: cáncer; CMV: citomegalovirus; GGT: gamma-glutamyl transferasa; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo de tromboplastina parcial; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Fuente: Laboratorio clínico HUDN (Hospital Universitario Departamental de Nariño).

dinámica, con descenso en los valores de paraclínicos de control (en específico, bilirrubinas y transaminasas), sin proceso infeccioso evidente y con resolución de la adenopatía mandibular.

Finalmente, se realizó una biopsia hepática (**Figura 3**), cuyo diagnóstico histopatológico señaló un proceso inflamatorio de células de línea blanca compatible con un patrón de hepatitis aguda con necrosis pericentral y hepa-

tocitos apoptóticos. Es de anotar que la evolución clínica de la paciente hacia la mejoría con total recuperación se evidencia secundaria a la suspensión de la medicación de nimesulida y del suplemento dietético, con controles de función hepática y transaminasas dentro de los parámetros normales a los 30 días posteriores al egreso; esto, en conjunto con la biopsia hepática, indica que el origen del proceso patológico fue el inducido por medicamentos.



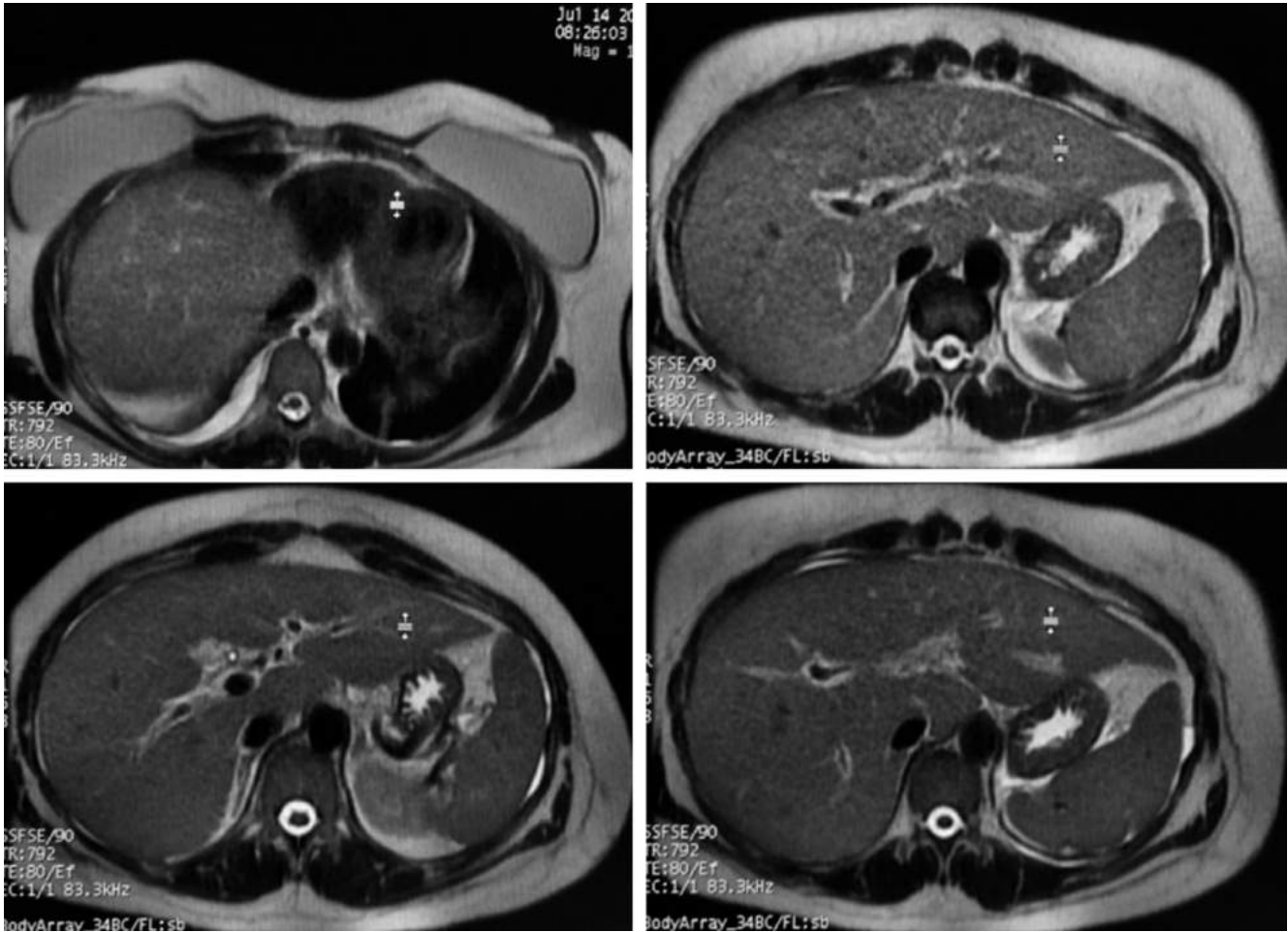
**Figura 1.** Tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen de la paciente. Derrame pleural laminar derecho con atelectasias subsegmentarias. Esteatosis hepática difusa sin lesiones focales. Hallazgos descritos a nivel pancreático que sugieren proceso edematoso intersticial Balthazar C. Índice de gravedad 2. Imagen nodular hipodensa renal derecha compatible con quiste. Líquido laminar intraabdominal. Cortesía del departamento de radiología HUDN.

## DISCUSIÓN

La hepatitis tóxica tiene etiologías diversas, entre ellas el consumo de medicamentos o xenobióticos como inmunosupresores, antituberculosos, antibióticos y AINE<sup>(10)</sup>. Los analgésicos abarcan la mayor parte de los casos relacionados con efectos adversos hepáticos por fármacos<sup>(10)</sup>. En efecto, hasta el 15% de los pacientes que emplean AINE experimentan al menos una elevación transitoria de las transaminasas<sup>(11)</sup>. Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de lesiones hepáticas por medicamentos son

edad avanzada (60 a 70 años de edad), sexo femenino, enfermedad hepática previa y polimorfismo genético de las vías del metabolismo de fármacos según la etnia<sup>(5,8)</sup>.

Así mismo, el uso de los suplementos dietéticos y herbales ha aumentado con un consecuente impacto como causa de daño hepático<sup>(12)</sup>. Por ejemplo, los productos Herbalife® se asocian con diversos grados de daño hepático, desde mínimos cambios hasta hepatitis fulminante que requiere trasplante<sup>(13)</sup>. Los suplementos herbales y dietéticos engloban muchos ingredientes como vitaminas, minerales, proteínas, hierbas y otros productos botánicos<sup>(13,14)</sup>. En



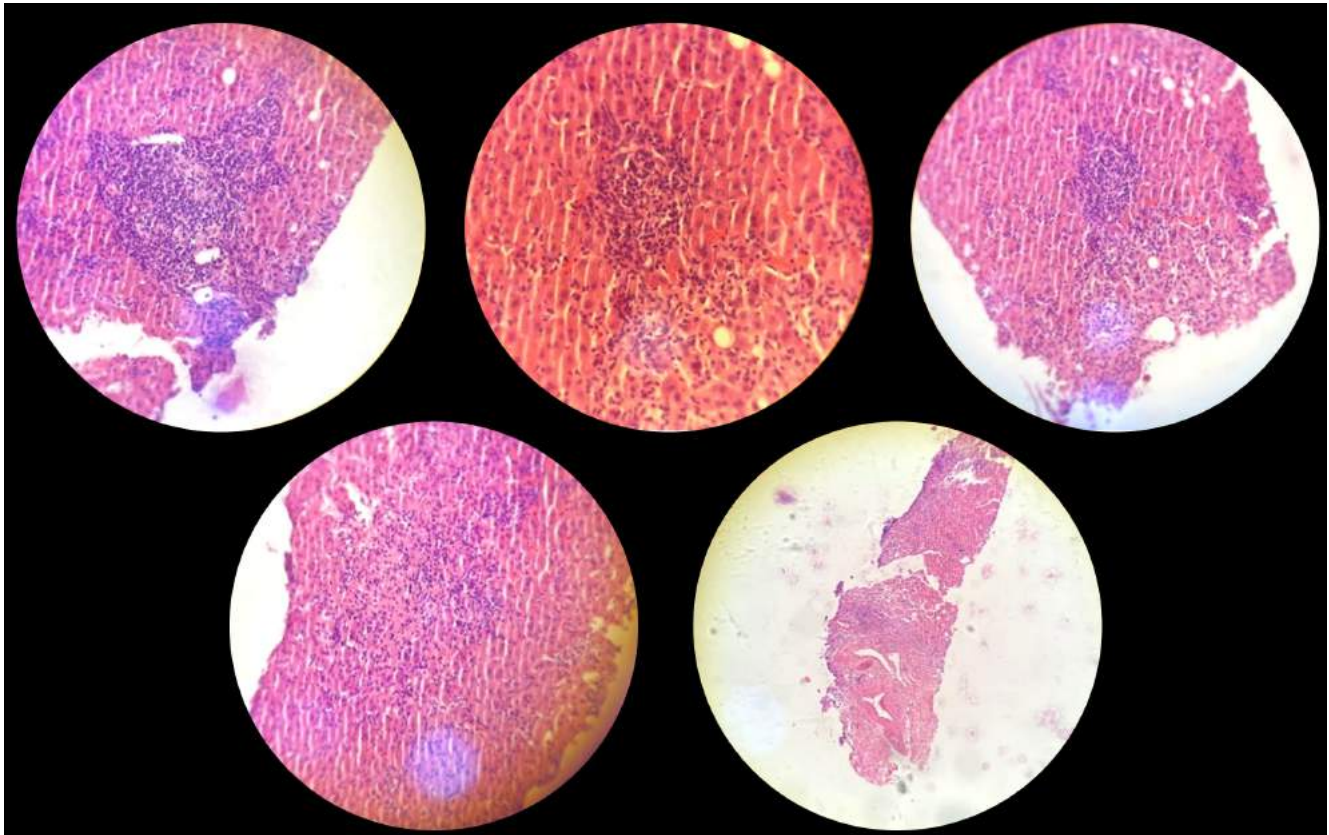
**Figura 2.** Colangiorresonancia de la paciente. Edema de las paredes de la vesícula y barro biliar en su interior sin observar cálculos en la luz vesicular ni en la vía biliar que originen obstrucción. Líquido libre en el espacio de Morrison y gotera parietocólica derecha. Líquido libre en la base pulmonar derecha. Hepatomegalia leve. Cortesía del departamento de radiología HUDN.

específico, la información nutricional del conjunto de compuestos describe una mezcla de minerales (citrato de calcio, óxido de magnesio, fumarato ferroso, selenito de sodio, óxido de zinc, carbonato de manganeso, cloruro de cromo [III], yoduro de potasio, citrato cúprico), fosfato potásico, antiaglomerante (dióxido de silicio) y productos botánicos (hongo shiitake, hoja de té verde, hoja de té oolong, hoja de té negro, cáscara de granada, perejil, diente de león, extracto de cardo mariano, *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia*, *Astragalus*, *Schisandra*)<sup>(15)</sup>.

Aunque estas sustancias parecen ser naturales y seguras, existe controversia sobre su seguridad por la escasa evidencia disponible sobre su eficacia y toxicidad<sup>(14)</sup>. La hepatotoxicidad secundaria a productos herbales se origina con mayor frecuencia por una reacción idiosincrática que por daño tóxico<sup>(13)</sup>.

Publicaciones recientes informan sobre casos de toxicidad por suplementos herbales en Asia (dada la medicina tradicional china), América (incluidos Estados Unidos y Latinoamérica) y Europa (como en España, Islandia y Francia)<sup>(14,16)</sup>. En concreto, los productos Herbalife® contienen como agentes sospechosos de hepatotoxicidad el extracto de té verde, ginkgo y palma enana americana<sup>(12)</sup>. Todavía más, el mecanismo predominante de daño hepático por estos es el hepatocelular, seguido del mixto, entre otros<sup>(12,13,16)</sup>. En cuanto a la gravedad del daño hepático por suplementos herbales, esta varía de leve a grave e incluso con casos de cirrosis e insuficiencia hepática que requieren trasplante hepático<sup>(13)</sup>.

Los suplementos herbales y dietéticos provocan la activación metabólica mediada por el complejo citocromo P450 hepático o por bacterias intestinales; dicha activa-



**Figura 3.** Imágenes de biopsia hepática de la paciente. Tinción de hematoxilina-eosina con aumento no reportado. Cortesía del departamento de patología de la institución de tercer nivel de Pasto con ampliación de lectura (doctor Fernando Bolaños Ordóñez).

ción produce metabolitos tóxicos que se unen al glutatión celular reducido y tales metabolitos forman aductos de proteína/ácido desoxirribonucleico (ADN) que pueden resultar tóxicos<sup>(17)</sup>.

Un estudio afirma que, entre los pacientes con insuficiencia hepática aguda, aquellos cuya etiología es la de suplementos herbales y dietéticos presentan mayor probabilidad de requerir trasplante hepático en comparación con los casos a causa de la prescripción de medicamentos<sup>(18,19)</sup>. El análisis de la toxicidad por Herbalife® es complejo debido a que podría contener componentes químicos no herbales adicionales que deben evaluarse como precursores de hepatotoxicidad<sup>(20)</sup>. A saber, la contaminación con *Bacillus subtilis* de productos de Herbalife® podría considerarse una causa potencial del perfil de hepatotoxicidad de dicho suplemento herbal<sup>(18)</sup>.

En lo que concierne a la nimesulida, su empleo se relaciona con una mayor frecuencia de hepatotoxicidad al compararse con otros AINE<sup>(21,22)</sup>. De hecho, en un estudio integrativo, alrededor del 45% de los pacientes con

reacción adversa hepática por nimesulida requirieron trasplante hepático o fallecieron por insuficiencia hepática fulminante<sup>(21)</sup>; además, la latencia de toxicidad hepática por nimesulida puede ocurrir en períodos de 90 días a 6 meses<sup>(8)</sup>. La mayoría de los pacientes con hepatotoxicidad por nimesulida son mujeres, presentan ictericia y son de edad avanzada acorde a estudios recientes<sup>(8,21)</sup> y en concordancia con la situación expuesta en este reporte.

El mecanismo de daño hepático por nimesulida es desconocido y no se han realizado estudios de asociación genética al respecto a la fecha<sup>(8)</sup>. Se ha propuesto la participación del sistema inmune adaptativo, la bioactivación con producción de estrés oxidativo por nitrorreductasas y la hipótesis metabólica idiosincrática como posibles mecanismos de hepatotoxicidad<sup>(8)</sup>.

Ahora bien, se requieren más estudios que evalúen el riesgo de hepatotoxicidad específica por nimesulida según determinadas características como edad, sexo, dosis del medicamento y duración del tratamiento<sup>(21)</sup>. Además, es importante considerar que al compartir algunas vías entre medicamentos y

xenobióticos se podría potencializar el efecto hepatotóxico; por ejemplo, al igual que Herbalife®, la nimesulida presenta metabolismo por las isoenzimas citocromo P450<sup>(17,22)</sup>.

Con respecto a la biopsia hepática realizada a la paciente, esta reporta la presencia de infiltrado inflamatorio mononuclear y zonas de necrosis en el tejido hepático que, en conjunto con el contexto clínico, concluye que el diagnóstico histopatológico es de hepatitis aguda inducida por medicamentos. Se reconoce como limitación que no fue posible ampliar hallazgos que soporten con exactitud desde la patología el diagnóstico indicado; sin embargo, la elevación de ambas transaminasas junto a una relación ALT/AST de 1,4 a 1,5 permiten inferir que la afección hepática pudo ser mixta de predominio colestásico, de acuerdo con López-Gil y colaboradores<sup>(23)</sup>.

El análisis de este caso propone un posible mecanismo hepatotóxico sinérgico con el uso concomitante de nimesulida y suplemento dietético de Herbalife® dado que se descartaron otras causas posibles de hepatotoxicidad. A la fecha no se cuenta con estudios que evalúen un posible mecanismo conjunto de toxicidad hepática, como el evidenciado en este caso. De la misma forma, se pretende insistir en la regulación de la prescripción de medicamentos hepatotóxicos y del consumo de productos sin indicación médica a largo plazo, los

cuales de forma sinérgica afectan órganos relacionados con el metabolismo y la excreción de xenobióticos.

## CONCLUSIÓN

El caso expuesto constituye un punto inicial en el avance hacia la investigación en hepatotoxicidad por mecanismos compartidos de diversas sustancias simultáneamente (vía compartida citocromo P450, por ejemplo), como lo sucedido a la paciente con el uso simultáneo de Herbalife® y de nimesulida.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses sobre la publicación de este artículo.

## Agradecimientos

A la paciente y a la institución de tercer nivel de complejidad de Pasto (Nariño). Al doctor Ronald Gilberto Bastidas Gustín, médico especialista en patología referente de la línea de cáncer del Instituto Departamental de Salud de Nariño, por la ampliación de lectura de biopsia hepática.

## REFERENCIAS

1. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017;27(21):R1147-R1151. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>
2. Woo S, Davis W, Aggarwal S, Clinton J, Kiparizoska S, Lewis J. Herbal and dietary supplement induced liver injury: Highlights from the recent literature. *World J Hepatol*. 2021;13(9):1019-1041. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i9.1019>
3. Bessone F, García-Cortés M, Medina-Caliz I, Hernandez N, Parana R, Mendizabal M, et al. Herbal and Dietary Supplements-Induced Liver Injury in Latin America: Experience From the LATINDILI Network. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):e548-e563. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.011>
4. García-Cortés M, Robles-Díaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena M, Andrade R. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol*. 2020;94(10):3381-3407. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1>
5. Bessone F, Hernandez N, Tagle M, Arrese M, Parana R, Méndez-Sánchez N, et al. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the liver. *Ann Hepatol*. 2021;24:100321. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2021.100321>
6. Andrade R, Chalasani N, Björnsson E, Suzuki A, Kullak-Ublick G, Watkins P, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):58. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0105-0>
7. Meunier L, Larrey D. Recent Advances in Hepatotoxicity of Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Ann Hepatol*. 2018;17(2):187-191. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.8633>
8. Bessone F, Hernandez N, Mendizabal M, Ridruejo E, Gualano G, Fassio E, et al. Serious liver injury induced by Nimesulide: an international collaborative study. *Arch Toxicol*. 2021;95(4):1475-1487. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03000-8>
9. Donati M, Conforti A, Lenti M, Capuano A, Bortolami O, Motola D, et al; DILI-IT Study Group. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(1):238-48. <https://doi.org/10.1111/bcp.12938>
10. Björnsson H, Björnsson E. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2021;S0953-6205(21)00375-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.10.035>

11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Nimesulide. [Updated 2016 Mar 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547948/>
12. Zheng E, Sandhu N, Navarro V. Drug-induced Liver Injury Secondary to Herbal and Dietary Supplements. *Clin Liver Dis.* 2020;24(1):141-155. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.09.009>
13. Jurčić D, Gabrić M, Troskot R, Liberati A, Mirat J, Včev A, et al. Herbalife® associated severe hepatotoxicity in a previously healthy woman. *Acta Clin Croat.* 2019;58(4):771-776. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.04.26>
14. Santos G, Gasca J, Parana R, Nunes V, Schinnoni M, Medina-Caliz I, et al. Profile of herbal and dietary supplements induced liver injury in Latin America: A systematic review of published reports. *Phytother Res.* 2021;35(1):6-19. <https://doi.org/10.1002/ptr.6746>
15. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Herbalife. [Updated 2018 Apr 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548447/>
16. Grewal P, Ahmad J. Severe liver injury due to herbal and dietary supplements and the role of liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2019;25(46):6704-6712. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i46.6704>
17. Wang Y, Li W, Xia S, Guo L, Miao Y, Zhang B. Metabolic Activation of the Toxic Natural Products From Herbal and Dietary Supplements Leading to Toxicities. *Front Pharmacol.* 2021;12:758468. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.758468>
18. de Boer YS, Sherker A. Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis.* 2017;21(1):135-149. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.010>
19. Hillman L, Gottfried M, Whitsett M, Rakela J, Schilsky M, Lee W, et al. Clinical Features and Outcomes of Complementary and Alternative Medicine Induced Acute Liver Failure and Injury. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(7):958-965. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.114>
20. Ballotin V, Bigarella L, Brandão A, Balbinot R, Balbinot S, Soldara J. Herb-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2021;9(20):5490-5513. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i20.5490>
21. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0209264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>
22. Zhou L, Pang X, Xie C, Zhong D, Chen X. Chemical and Enzymatic Transformations of Nimesulide to GSH Conjugates through Reductive and Oxidative Mechanisms. *Chem Res Toxicol.* 2015;28(12):2267-77. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00290>
23. López-Gil S, Nuño-Lámbarri N, Chávez-Tapia N, Uribe M, Barbero-Becerra VJ. Liver toxicity mechanisms of herbs commonly used in Latin America. *Drug Metab Rev.* 2017;49(3):338-356. <https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1335750>

# Hemorragia de vías digestivas bajas en un paciente con enfermedad de Behçet: reporte de un caso

## Lower Digestive Tract Bleeding in a Patient with Behçet's Disease: A Case Report

Gustavo R. Cantillo-Nazzar,<sup>1\*</sup>  Angélica Tobón,<sup>1</sup>  Andrés Ardila-Hani.<sup>1</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Cantillo-Nazzar GR, Tobón A, Ardila-Hani A. Hemorragia de vías digestivas bajas en un paciente con enfermedad de Behçet: reporte de un caso. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):73-78. <https://doi.org/10.22516/25007440.878>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina interna, Fellow de gastroenterología y endoscopia digestiva, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: Gustavo Cantillo-Nazzar. [gustavo\\_89cn@hotmail.com](mailto:gustavo_89cn@hotmail.com)

Fecha recibido: 03/02/2022  
Fecha aceptado: 23/02/2022



### Resumen

La enfermedad de Behçet es una patología inflamatoria crónica, multisistémica y recidivante que se manifiesta frecuentemente con úlceras orales y genitales, y lesiones oculares y cutáneas. En raras ocasiones presenta compromiso gastrointestinal y este varía dependiendo del segmento gastrointestinal afectado; estas enfermedades tienen en común el predominio de lesiones ulceradas y, consecuentemente, un mayor riesgo de sangrado de las vías digestivas. Se describe un caso clínico de una paciente femenina de 28 años que consultó por un cuadro clínico de deposiciones melénicas y úlceras orales. Como antecedente clínico de importancia presentó diagnóstico de enfermedad de Behçet desde la adolescencia asociado a complicaciones gastrointestinales graves. Se realizó una esofagogastroduodenoscopia con hallazgos de gastropatía eritematosa antral y una colonoscopia con reporte de ileítis ulcerada. Se indicó el tratamiento con azatioprina y corticoides con una mejoría significativa del cuadro clínico.

### Palabras clave

Colombia, enfermedad inflamatoria intestinal, ileítis, melenas, síndrome de Behçet, vasculitis.

### Abstract

Behçet's disease is a chronic, multisystemic, and relapsing inflammatory pathology that frequently manifests with oral and genital ulcers and ocular and skin lesions. It rarely exhibits gastrointestinal involvement, which varies depending on the affected gastrointestinal segment; these have in common the predominance of ulcerated lesions and, consequently, a greater risk of bleeding from the digestive tract. A clinical case of a 28-year-old female patient who consulted for a clinical picture of melenic stools and oral ulcers is described. As a crucial clinical history, she had been diagnosed with Behçet's disease since adolescence, associated with severe gastrointestinal complications. An esophagogastroduodenoscopy was performed with findings of antral erythematous gastropathy and a colonoscopy with a report of ulcerated ileitis. Treatment with azathioprine and corticosteroids was indicated, significantly improving the clinical picture.

### Keywords

Colombia, inflammatory bowel disease, ileitis, melena, Behçet's syndrome, vasculitis.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB), descrita por primera vez por Hulusi Behçet en 1937<sup>(1)</sup>, es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que afecta múltiples

sistemas y compromete principalmente los vasos sanguíneos de diferentes calibres<sup>(2)</sup>. Esta patología se presenta con mayor frecuencia en países localizados a lo largo de la antigua ruta de seda, en la región mediterránea, el Medio y Lejano Oriente, especialmente en Turquía, Arabia Saudí,



Irak, Israel, China y Japón, cuya prevalencia oscila entre 7,2 y 420 casos por 100 000 habitantes<sup>(3)</sup>.

Según la Conferencia Internacional del Consenso de Chapel Hill<sup>(4)</sup>, la EB se clasifica como una vasculitis de vaso variable cuya etiología se desconoce; sin embargo, en la patogénesis de esta enfermedad se han identificado mecanismos inmunológicos relacionados con un aumento en la activación de linfocitos T  $\gamma/\delta$  en sangre periférica, el incremento de citocinas Th1, interleucina (IL)-12, IL-18, interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), la presencia de autoanticuerpos, complejos inmunes circulantes, la hipercoagulabilidad y la activación del endotelio vascular, así como mecanismos genéticos mediante la presencia de moléculas de HLA-B\*51 y alteraciones en la enzima aminopeptidasa 1 del retículo endoplasmático y en los receptores de la IL-23 e IL-10<sup>(5-7)</sup>.

La enfermedad tiene una presentación fenotípica clínica variable, y los fenotipos más frecuentes son el mucocutáneo, con la presencia de lesiones aftosas en piel, en la mucosa oral y genital (60%-90%); el ocular, en forma de panuveítis (45%-90%), y el musculoesquelético, expresado con mono u oligoartritis de grandes articulaciones (11,6%-93%)<sup>(8)</sup>. La afectación gastrointestinal se presenta con una menor frecuencia (8%-34%) con manifestaciones clínicas diversas que abarcan desde síntomas inespecíficos con presencia de dolor abdominal, náuseas, diarrea y hemorragia de las vías digestivas hasta complicaciones dadas por la presencia de úlceras, perforación, fístulas, abscesos e isquemia intestinal<sup>(9)</sup>.

Teniendo en cuenta que la EB se presenta con menor frecuencia en el continente occidental, donde los pacientes tienen en menor proporción compromiso gastrointestinal, se describe un caso clínico de una mujer de 28 años con antecedente de EB con hemorragia de vías digestivas secundaria a lesiones vasculares ulceradas en la mucosa intestinal.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 28 años que acudió al servicio de urgencias por un cuadro clínico de 48 horas de evolución caracterizado por cuatro episodios de deposiciones melénicas asociado a náuseas y dolor abdominal leve y difuso, y desde hace 15 días, aparición de úlceras en la mucosa oral. Como antecedentes de importancia clínica presentaba el diagnóstico de EB desde 2013 con historia de obstrucción y perforación intestinal secundaria, y requerimiento de resección de segmento intestinal con colostomía e ileostomía en dos ocasiones, a los 13 y 19 años. Recibió tratamiento por cuatro años con azatioprina y colchicina, que fue suspendida hace un año por la resolución de los síntomas. No presentó otros antecedentes patológicos. En la **Tabla 1** se incluye la información de los paraclínicos.

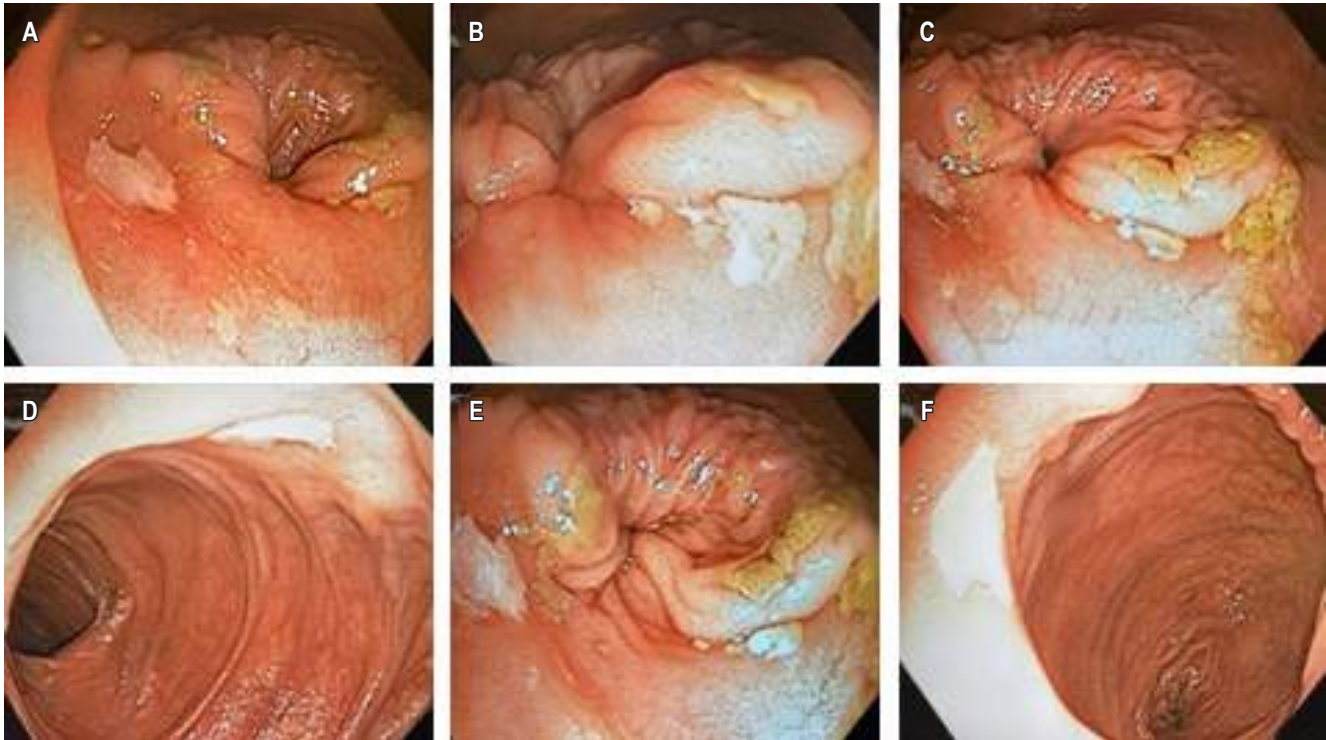
**Tabla 1.** Resultados de laboratorios de ingreso

Laboratorios	Resultado	Valores de referencia
<b>Cuadro hemático</b>		
- Leucocitos	8,5 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	4,5-10 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
- Recuento de glóbulos rojos	3,8 x 10 <sup>6</sup> / $\mu$ L	4,2-5,4 x 10 <sup>6</sup> / $\mu$ L
- Hemoglobina	11,2 g/dL	12,5-16 g/dL
- Hematocrito	31,9%	37-47%
- Volumen corpuscular medio	83,2 fL	79-101 fL
- Hemoglobina corpuscular media	29,1 pg	29-35 pg
- RDW-CV	13,2%	11%-16%
- Plaquetas	281,8 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	150 -450 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
<b>Electrolitos</b>		
- Potasio	3,4 mmol/L	3,5-5,1 mmol/L
- Sodio	137 mmol/L	136-146 mmol/L
- Cloro	105 mmol/dL	101-109 mmol/L
- Magnesio	2,0 mg/dL	1,9-2,5 mg/dL
<b>Función renal</b>		
- Creatinina	0,89 mg/dL	0,55-1,02 mg/dL
- Nitrógeno ureico	18,6 mg/dL	7-25 mg/dL
<b>Función hepática</b>		
- AST	26 U/L	0-35 U/L
- ALT	21 U/L	0-35 U/L
<b>Reactantes de fase aguda</b>		
- PCR	0,16 mg/dL	0-0,5 mg/dL
- VSG	21 mm/h	0-20 mm/h

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; PCR: proteína C-reactiva; RDW: amplitud de distribución eritrocitaria; VSG: velocidad de sedimentación globular. Elaborada por los autores.

Se realizó una esofagogastroduodenoscopia que mostró gastropatía eritematosa antral y colonoscopia total con evidencia de úlcera de 10 mm de bordes regulares con fibrina a los 3 cm de la anastomosis coloentérica, úlcera de 12 mm de bordes regulares con fibrina a los 5 cm proximales, y dos úlceras de 4 y 7 mm de características similares a los 10 cm proximales a las que se les realizó biopsia del centro y del borde. Adicionalmente, presentó lesiones aftoides escasas en el ileon distal, hallazgos compatibles con ileítis ulcerada con anastomosis coloentérica normal (**Figura 1**). La biopsia reportó muestras de fragmentos de mucosa ileal no representativas de las úlceras, con un marcado edema de la lámina propia, angiectasias asociadas a infiltrado mononuclear y polimorfonuclear que focalmente erosionan el epitelio superficial, y fragmentos con material fibrinoleucocitario con diagnóstico sugestivo de cambios inflamatorios no específicos (**Figura 2**).

Después de la realización de los estudios endoscópicos se inició el tratamiento inmunomodulador con azatioprina 50



**Figura 1.** Colonoscopia total con hallazgos de ileítis ulcerada. **A-F.** Úlceras bien delimitadas con bordes regulares y ligeramente eritematosos, con un fondo de fibrina de dimensiones descritas en el caso clínico. Fuente: archivo de los autores.

mg vía oral (VO) cada 8 horas y prednisolona 1 mg/kg/día VO (60 mg/día). A los 9 meses de su egreso hospitalario, la paciente ha cursado con una evolución clínica satisfactoria.

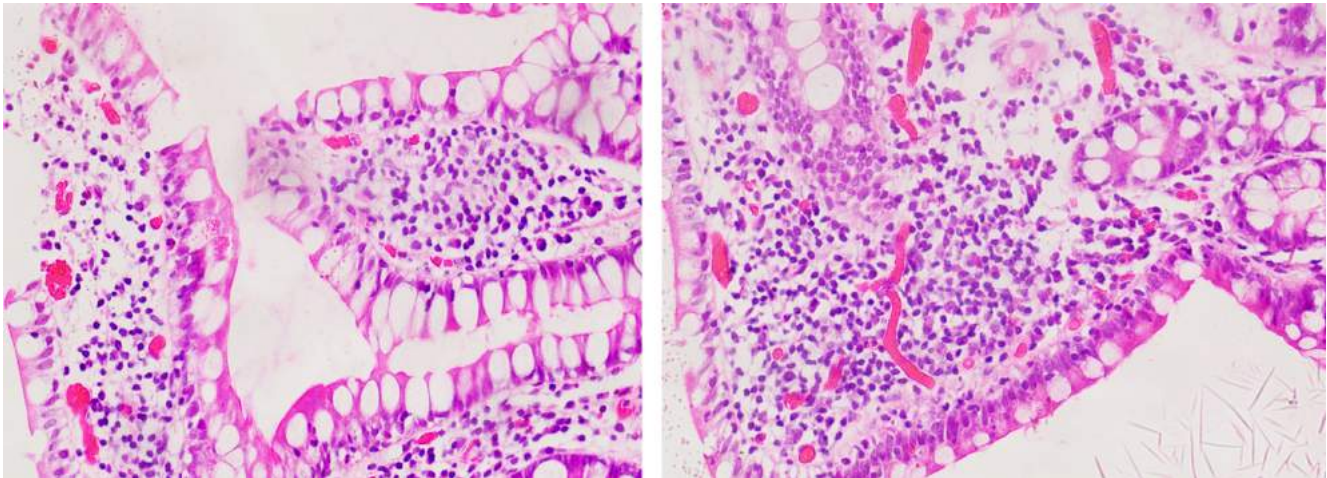
## DISCUSIÓN

El caso clínico describe a una paciente con EB con manifestaciones gastrointestinales secundarias a una ileítis ulcerada. La información reportada en este caso clínico es de importancia médica dada la escasa literatura publicada y la baja frecuencia de esta enfermedad en Latinoamérica y en Colombia<sup>(10,11)</sup>. En este aspecto, en el período comprendido entre 2012 y 2016 se identificaron 523 casos de EB registrados en el Sistema de Información Integral de Protección Social (SISPRO) del Ministerio de Salud de Colombia, en el que se estimó una prevalencia de 1,1 casos por 100 000 habitantes, es más frecuente en mujeres, en el grupo de edad entre 45 a 49 años y en los departamentos de Antioquia, Cundinamarca y Bolívar<sup>(11)</sup>. La información presentada de este caso clínico concuerda con la información aportada en el estudio mencionado, debido a que fue una paciente femenina proveniente de una de las regiones

con mayor reporte de casos y que fue diagnosticada durante los años 2012 a 2016.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la EB, en países donde la prevalencia de la enfermedad es alta se ha caracterizado clínicamente a los pacientes con esta condición. En Egipto, en una cohorte de 223 pacientes se identificaron como fenotipos clínicos más frecuentes el mucocutáneo (84,5%) y el musculoesquelético (15,9%)<sup>(12)</sup>. De manera similar, en un estudio realizado en 489 pacientes en China se encontró que las manifestaciones más frecuentes fueron las lesiones mucocutáneas, y que la presencia de úlceras gastrointestinales fueron más comunes en pacientes mayores de 40 años<sup>(13)</sup>. Por el contrario, en el presente caso clínico la manifestación clínica predominante fue la presencia de lesiones recurrentes en el tracto gastrointestinal que iniciaron en la adolescencia.

Adicionalmente, en Colombia se documentó en una cohorte de 20 pacientes con diagnóstico de EB y edad promedio de  $40,6 \pm 8,2$  años que las presentaciones clínicas más frecuentes fueron las úlceras orales recurrentes (95%), las úlceras genitales (75%) y las lesiones cutáneas (60%); además, el 40% de los pacientes presentaron manifestacio-



**Figura 2.** Hallazgos histopatológicos de muestras de úlceras en el íleon distal. Hallazgos de edema de la lámina propia, angiectasias asociadas a infiltrado mononuclear y polimorfonuclear que erosionan el epitelio distal. Cortesía de Edna Margarita Martínez Ortiz, Patóloga.

nes gastrointestinales<sup>(14)</sup>. Por tanto, según la descripción del compromiso gastrointestinal expuesta en el caso clínico y tomando en cuenta que previamente se ha documentado que las manifestaciones gastrointestinales afectan una mayor proporción de pacientes en Colombia, se deben realizar investigaciones futuras para caracterizar clínica y epidemiológicamente los casos de EB y evaluar la frecuencia de complicaciones relacionadas con la afectación del tracto gastrointestinal en pacientes con EB.

En relación con lo anterior, la afectación gastrointestinal de la EB varía dependiendo de la localización del tracto gastrointestinal. El compromiso esofágico es poco frecuente y se manifiesta por úlceras, estenosis y perforación; a nivel del estómago y del duodeno se presentan úlceras duodenales; en el yeyuno, íleon y colon son predominantes las complicaciones relacionadas con perforación, hemorragias digestivas, fístulas, estenosis y abscesos, y el íleon terminal y la región ileocecal son las porciones intestinales más afectadas<sup>(15-17)</sup>. Adicionalmente, se han documentado linfangiectasias intestinales con enteropatía perdedora de proteínas<sup>(18)</sup>. En este caso clínico, la paciente se manifiesta con una hemorragia de vías digestivas secundaria a una ileítis ulcerada con historia de perforaciones intestinales previas intervenidas quirúrgicamente, lo que apoya la evidencia disponible con respecto a la presentación clínica, la gravedad y mayor morbilidad de los pacientes con afectación del tracto digestivo.

Por otro lado, para el diagnóstico de la EB no existen síntomas patognomónicos ni biomarcadores específicos, por lo que se utilizan diferentes sistemas de clasificación. En este aspecto, los más utilizados son los criterios internacionales para la EB propuestos por el grupo de estudio inter-

nacional de EB, los cuales toman en cuenta la presencia de lesiones oculares, de úlceras orales y genitales, las lesiones en la piel, las manifestaciones neurológicas y vasculares, y la prueba de patergia positiva (aparición de pápulas o pústulas en las zonas epidérmicas que han tenido microtraumatismos)<sup>(19,20)</sup>. En este caso clínico, la paciente tenía diagnóstico de EB desde el año 2013 con historia de manifestaciones de predominio de úlceras orales, acorde con los criterios diagnósticos, pero con predominio de manifestaciones gastrointestinales. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la EB es una condición multisistémica, ante la presencia de un paciente con lesiones ulceradas recurrentes sumado a manifestaciones gastrointestinales, los estudios endoscópicos son prioritarios para evaluar lesiones de origen vascular causadas por esta enfermedad.

Los hallazgos endoscópicos encontrados en la paciente concuerdan con la presencia de una ileítis ulcerada. En este aspecto, la distinción de la EB con la enfermedad de Crohn puede ser difícil, motivo por el cual se han propuesto criterios endoscópicos que permiten diferenciarlas, dados por la presencia de úlceras en una cantidad limitada, de forma redonda u ovalada, de distribución focal (única o múltiple), la ausencia de lesión aftoide o de aspecto pavimentado compatibles con EB<sup>(21)</sup>. Para el caso de esta paciente, las características de las lesiones ulceradas ovaladas, de bordes regulares y focalizadas en el íleon distal son hallazgos representativos de la EB.

La histopatología de la EB a nivel gastrointestinal tiene diversas características, se presenta con hallazgos de infiltrados mononuclear y de mastocitos perivasculares, vasculitis neutrofílica y cambios inflamatorios agudos y crónicos en la submucosa intestinal<sup>(15)</sup>. Aunque en el reporte histopatológico de las biopsias tomadas durante la endoscopia

no hubo una franca representación de las úlceras en las muestras, los hallazgos de edema de la lámina propia, asociados a infiltrados mononucleares y polimorfonucleares, podrían corresponder a los cambios inflamatorios con los que cursa la EB en el tracto gastrointestinal.

Finalmente, el tratamiento farmacológico de la afectación gastrointestinal varía dependiendo de la gravedad del cuadro clínico. En casos leves, el tratamiento más indicado son los derivados del 5-aminosalicilato en monoterapia; en casos moderados a graves, los corticosteroides sistémicos constituyen la primera línea de manejo; sin embargo, recientemente el uso de la azatioprina ha tomado relevancia en estos casos debido a los efectos secundarios de los corticosteroides a altas dosis. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (infiximab o el adalimumab) se prefieren como manejo de tercera línea en pacientes con manifestaciones gastrointestinales graves que no responden al manejo con azatioprina<sup>(22,23)</sup>. La paciente de este caso cursaba con una afectación gastrointestinal moderada-grave dada la recurrencia del cuadro clínico y la historia previa de obstrucción y perforación intestinal, por lo que se reinició el tratamiento con corticoides y azatioprina con una adecuada respuesta clínica.

## CONCLUSIONES

La EB es una patología poco frecuente en la población colombiana. Al ser una enfermedad de carácter multisistémico,

requiere una valoración interdisciplinaria para evaluar el compromiso de los diferentes órganos involucrados. Los estudios endoscópicos son importantes para la identificación temprana de lesiones de origen vascular que conllevan a complicaciones graves como la obstrucción, perforación y hemorragias gastrointestinales, las cuales se pueden prevenir mediante el inicio oportuno del tratamiento inmunomodulador.

Adicionalmente, la EB se debe considerar dentro los diagnósticos diferenciales de las enfermedades inflamatorias intestinales, teniendo en cuenta los criterios diagnósticos establecidos y la diferenciación de los hallazgos endoscópicos inherentes a esta patología.

Este reporte de caso clínico constituye uno de los puntos de partida para el desarrollo de investigaciones futuras en Colombia, enfocadas en la caracterización clínica y epidemiológica de los casos, en la determinación de la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad y en la estimación de los factores asociados propios de la población colombiana.

## Agradecimientos

Un especial agradecimiento a la Dra. Albis Cecilia Hani de Ardila por la asesoría brindada en el reporte de este caso clínico. Así mismo, a la Dra. Edna Margarita Martínez Ortiz por proporcionar las imágenes de los hallazgos histopatológicos.

## REFERENCIAS

1. Behçet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. 1937. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4 Suppl 60):S2-5.
2. Hié M, Amoura Z. Enfermedad de Behçet. Elsevier Masson. 2017;50(3):1-9. [https://doi.org/10.1016/S1286-935X\(17\)86067-6](https://doi.org/10.1016/S1286-935X(17)86067-6)
3. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: From east to west. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):823-33. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1430-6>
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
5. Gül A. Pathogenesis of behçet's disease: Autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):413-8. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0502-8>
6. Mazzocchi G, Matarangolo A, Rubino R, Inglese M, De Cata A. Behçet syndrome: from pathogenesis to novel therapies. *Clin Exp Med*. 2016;16(1):1-12. <https://doi.org/10.1007/s10238-014-0328-z>
7. González Escribano MF, Montes Cano MA. Genetics of Behçet disease. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(9):392-3. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2016.06.034>
8. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):57-65. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1205486>
9. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal behçet's disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3801-12. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3801>
10. Muruganandam M, Rolle NA, Sibbitt, WL, Cook GB, Emil NS, Fangtham M, et al. Characteristics of Behçet's Disease in the American Southwest. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(2):296-302. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.03.003>
11. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Dávila JMG, Rosselli D. Prevalence and demographic characteristics of Behçet disease in Colombia: data from

- the national health registry 2012-2016. *Rheumatol Int.* 2020;40(1):17-20.  
<https://doi.org/10.1007/s00296-019-04466-7>
12. Attia DHS. Behçet's disease phenotypes and clinical outcomes: A cohort study in Egyptian patients. *Reumatol Clin.* 2021;17(9):514-20.  
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.04.007>
  13. Li C, Li L, Wu X, Shi J, Liu J, Zhou J, et al. Clinical manifestations of Behçet's disease in a large cohort of Chinese patients: gender- and age-related differences. *Clin Rheumatol.* 2020;39(11):3449-54.  
<https://doi.org/10.1007/s10067-020-05026-2>
  14. Toro Giraldo AM, Pinto Peñaranda LF, Velásquez Franco CJ, Torres Grajales JL, Candia Zúñiga DL, Márquez Hernández JD. Enfermedad de Behçet: experiencia en una cohorte de pacientes colombianos. *Rev Colomb Reumatol.* 2009;16(1):33-45.  
[https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(09\)70117-3](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(09)70117-3)
  15. Nguyen A, Upadhyay S, Javaid MA, Qureshi AM, Haseeb S, Javed N, et al. Behçet's Disease: An In-Depth Review about Pathogenesis, Gastrointestinal Manifestations, and Management. *Inflamm Intest Dis.* 2021;6(4):175-85.  
<https://doi.org/10.1159/000520696>
  16. Ye JF, Hou CC, Bao HF, Guan JL. New insight into the features of Behçet's disease with gastrointestinal ulcer: a cross-sectional observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):1-9.  
<https://doi.org/10.1186/s13023-021-02056-0>
  17. Hou CC, Ye JF, Ma HF, Guan JL. Clinical characteristics and risk factors of intestinal involvement in Behçet's syndrome patients: a cross-sectional study from a single center. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):132.  
<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01772-x>
  18. Rodríguez-Muguruza S, Caballero N, Horneros J, Domenech E, Mateo L. Enfermedad de Behçet y enteropatía perdedora de proteínas secundaria a linfangiectasia intestinal. *Reumatol Clin.* 2015;11(4):247-51.  
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.11.007>
  19. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(3):338-47.  
<https://doi.org/10.1111/jdv.12107>
  20. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990;335(8697):1078-80.  
[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92643-V](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92643-V)
  21. Lee S, Kim B, Kim T, Kim W. Differential diagnosis of intestinal Behçet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *Endoscopy.* 2009;41(1):9-16.  
<https://doi.org/10.1055/s-0028-1103481>
  22. Alpsy E, Leccese P, Emmi G, Ohno S. Treatment of Behçet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach. *Front Med.* 2021;8:624795.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.624795>
  23. Esatoglu SN, Hatemi G. Update on the treatment of Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med.* 2019;14(5):661-75.  
<https://doi.org/10.1007/s11739-019-02035-1>

# Colitis ulcerativa inducida por secukinumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante

## Ulcerative Colitis Induced by Secukinumab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

Ileana Rocío Bautista-Parada,<sup>1\*</sup> Fabián Eduardo Puentes-Manosalva.<sup>2</sup>

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Bautista-Parada IR, Puentes-Manosalva FE. Colitis ulcerativa inducida por secukinumab en el tratamiento de espondilitis anquilosante. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):79-81. <https://doi.org/10.22516/25007440.884>

<sup>1</sup> Especialista en Cirugía General, Residente de Gastroenterología Clínico-Quirúrgica, Universidad de Caldas. Manizales. Colombia.

<sup>2</sup> Especialista en Cirugía general, Gastroenterólogo clínico quirúrgico. Docente de Gastroenterología, Universidad de Caldas. Manizales. Colombia.

\*Correspondencia: Ileana Rocío Bautista-Parada. [ibautista4@gmail.com](mailto:ibautista4@gmail.com)

Fecha recibido: 14/02/2022

Fecha aceptado: 09/03/2022



### Resumen

Los inhibidores de interleucina 17 (IL-17) se encuentran aprobados para el tratamiento de psoriasis, artropatía psoriásica y espondilitis anquilosante. La IL-17 se encuentra involucrada en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII); sin embargo, hasta la fecha se han reportado eventos paradójicos con el uso de inhibidores selectivos de IL-17 como el secukinumab, cuyos mecanismos fisiopatológicos no han sido del todo aclarados. Aunque la incidencia de EII en este grupo de pacientes es baja, el riesgo podría disminuirse mediante una evaluación cuidadosa de factores de riesgo tales como historia familiar, síntomas gastrointestinales y la realización de calprotectina fecal previo al inicio del tratamiento.

### Palabras clave

Secukinumab, colitis ulcerativa, espondilitis anquilosante.

### Abstract

Interleukin 17 (IL-17) inhibitors are approved for treating psoriasis, psoriatic arthropathy, and ankylosing spondylitis. IL-17 is involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD); however, paradoxical events have been reported using selective IL-17 inhibitors such as secukinumab, whose pathophysiological mechanisms have not been fully clarified. Although the incidence of IBD in this group of patients is low, the risk could be reduced by carefully assessing risk factors such as family history, gastrointestinal symptoms, and fecal calprotectin before starting treatment.

### Keywords

Secukinumab, ulcerative colitis, ankylosing spondylitis.

## INTRODUCCIÓN

La interleucina 17 (IL-17) es una citocina proinflamatoria que se encuentra asociada con la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>(1)</sup>; sin embargo, el uso de inhibidores selectivos de la misma, como el secukinumab (anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de psoriasis, artropatía psoriásica y espondilitis anquilosante [EA]) de manera paradójica se ha asociado con exacerbaciones o el desarrollo de EII, al parecer debido al efecto protector que tiene la IL-17 frente a la inflamación mediante la inhibición de la respuesta Th1, el mantenimiento de la

barrera epitelial del enterocito y, por tanto, de la homeostasis intestinal<sup>(2)</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente femenina de 43 años con antecedente de EA desde los 20 años (tratamiento previo con etanercept, adalimumab, abatacept y desde 2017 secukinumab), fibromialgia, hipertensión arterial, hipotiroidismo y tuberculosis latente tratada en 2019, quien consultó por clínica de una semana de evolución caracterizada por dolor abdominal difuso asociado a deposiciones diarreas san-

guinolentas múltiples (más de 15 al día). Al ingreso estaba taquicárdica, deshidratada, afebril y con dolor de predominio en el hemiabdomen inferior sin signos de irritación peritoneal. Se realizaron laboratorios en los que el hemograma resultó sin alteración de las líneas celulares, y el estudio ecográfico y tomográfico informaron engrosamiento mural de las paredes del colon derecho con realce mucoso, adenopatías mesentéricas múltiples y escaso líquido libre en el fondo del saco (**Figura 1**). Se realizó una colonoscopia en la que se encontró edema, eritema, friabilidad de la mucosa, pérdida del patrón vascular y ulceraciones cubiertas por fibrina desde el recto hasta el ciego, hallazgos compatibles con colitis ulcerativa extensa (**Figura 2**).

Dados los hallazgos endoscópicos y los síntomas descritos, se consideró una paciente con colitis ulcerativa grave, por lo que se inició el manejo con corticoide endovenoso, ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) oral (gránulos) y tópico (enemas). El reporte patológico concluyó que se trataba de una enfermedad inflamatoria intestinal sugestiva de colitis ulcerativa con actividad grave, negativo para displasia o metaplasia. Se realizó el perfil infeccioso y se encontró como único hallazgo positivo inmunoglobulina G (IgG) para citomegalovirus (CMV), perfil hepático normal y calprotectina fecal > 1000 ng/mL. La paciente evolucionó favorablemente con la resolución de los síntomas de ingreso, se realizó el retiro progresivo del corticoide y, en conjunto con reumatología, se decidió realizar el cambio de terapia biológica e iniciar el manejo con tofacitinib.

## DISCUSIÓN

El secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa de forma específica bloqueando la interleucina 17A (IL-17A)<sup>(3)</sup>, la actividad de esta molécula de regulación inflamatoria se ha vinculado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes como EA, artritis psoriásica (AP) y psoriasis, existen además estudios con pruebas murinas que sugieren para la IL-17A un papel en la homeostasis gastrointestinal y en la reparación de los tejidos mediante el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal<sup>(4)</sup>, esto último a través de la estimulación de la producción de mucina, que favorece una fuerte unión entre las proteínas claudina y ocludina<sup>(5)</sup>. El secukinumab es una molécula empleada con frecuencia en el tratamiento de espondiloartropatías tipo EA y AP, estas son patologías poligénicas que pueden tener características sobrepuestas con la EII, aunque no se conoce muy bien el mecanismo inmune involucrado. Se conoce que al menos el 50% de los pacientes con EA o AP tienen cambios histológicos de inflamación en muestras tomadas del colon, cerca del 7% puede desarrollar enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa<sup>(6)</sup> y tienen tres veces más riesgo de desarrollar EII con respecto a la población general<sup>(7,8)</sup>.



**Figura 1.** Hallazgos tomográficos. Engrosamiento de las paredes del colon ascendente con realce mucoso (flecha). Fuente: archivo de los autores.



**Figura 2.** Hallazgos endoscópicos. Edema, eritema, pérdida del patrón vascular y ulceraciones cubiertas por fibrina. Fuente: archivo de los autores.

La inhibición de la IL-17A como tratamiento de EA puede resultar en un potencial deterioro de la barrera epitelial intestinal propiciando el inicio o exacerbación de la EII en sus fenotipos colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn<sup>(3)</sup>.

Se ha reportado que hasta el 7,8% de los pacientes que reciben secukinumab pueden presentar síntomas gastrointestinales, asociados a su administración<sup>(9)</sup>; sin embargo, la mayoría no desarrolla evidencia objetiva de EII ni requiere suspensión del tratamiento. La incidencia de casos nuevos de EII después de la administración de secukinumab se ha reportado entre el 0,2% y 0,7%<sup>(7,10,11)</sup>.

Aunque la incidencia de EII en pacientes tratados con secukinumab es baja, se recomienda investigar de manera cuidadosa la historia familiar de EII o síntomas gastrointestinales no estudiados en el paciente previo al inicio del tratamiento<sup>(7)</sup>. Se debe siempre informar al paciente la posibilidad de desarrollar eventos adversos gastrointestinales y, puesto que algunos pueden cursar con EII subclínica, se sugiere la realización de calprotectina fecal, de manera que aquellos con valores normales sean considerados candidatos a iniciar el tratamiento (aunque sigue siendo fundamental una vigilancia estrecha de la aparición de síntomas gastrointestinales) y aquellos con valores elevados deberán ser evaluados para descartar este diagnóstico. En caso de EII activa, el inicio del tratamiento está contraindicado, y en aquellos con diagnóstico conocido de EII en fase quiescente se sugiere considerar otras opciones terapéuticas<sup>(12)</sup>. Hasta la fecha no se conocen casos reportados de EII exacerbada o inducida por secukinumab en Colombia.

## CONCLUSIONES

Aunque la incidencia de EII en pacientes tratados con inhibidores de IL-17 es baja, debe tenerse en cuenta que un porcentaje considerable de los pacientes que reciben este grupo de medicamentos puede desarrollar eventos adversos de tipo gastrointestinal que requieren vigilancia y seguimiento.

Una evaluación cuidadosa de la historia familiar, de síntomas previos y la realización de calprotectina fecal previo al inicio del tratamiento son las estrategias propuestas para disminuir el riesgo de desarrollar EII o de presentar exacerbaciones.

## Agradecimientos

Al Dr Lázaro Arango Molano, coordinador del programa de Gastroenterología clínicoquirúrgica de la Universidad de Caldas y Unión de cirujanos - Oncólogos de Occidente, institución donde se atendió a la paciente.

## REFERENCIAS

- Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2008;57(12):1682-9. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.135053>
- Abraham C, Dulai PS, Vermeire S, Sandborn WJ. Lessons Learned From Trials Targeting Cytokine Pathways in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):374-388.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.018>
- Wang J, Bhatia A, Cleveland NK, Gupta N, Dalal S, Rubin DT, et al. Rapid Onset of Inflammatory Bowel Disease after Receiving Secukinumab Infusion. *ACG Case Reports J*. 2018;5(1):e56. <https://doi.org/10.14309/crj.2018.56>
- Whibley N, Gaffen SL. Gut-busters-IL-17 Ain't Afraid Of No IL-23 HHS Public Access. *Immunity*. 2015;43(4):620-2. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.001>
- Eichele DD, Kharbanda KK. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(33):6016-29. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6016>
- Van Praet L, Van Den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: A multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414-7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202135>
- Onac IA, Clarke BD, Tacu C, Lloyd M, Hajela V, Batty T, et al. Secukinumab as a potential trigger of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5233-5238. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab193>
- Emond B, Ellis LA, Chakravarty SD, Ladouceur M, Lefebvre P. Real-world incidence of inflammatory bowel disease among patients with other chronic inflammatory diseases treated with interleukin-17a or phosphodiesterase 4 inhibitors. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(10):1751-9. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1620713>
- Caron B, Jouzeau JY, Miossec P, Petitpain N, Gillet P, Netter P, et al. Gastroenterological safety of IL-17 inhibitors: a systematic literature review. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;00(00):1-17. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1960981>
- Orrell KA, Murphrey M, Kelm RC, Lee HH, Pease DR, Laumann AE, et al. Inflammatory bowel disease events after exposure to interleukin 17 inhibitors secukinumab and ixekizumab: Postmarketing analysis from the RADAR ("Research on Adverse Drug events And Reports") program. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):777-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.024>
- Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, Reich K, Deodhar AA, McInnes IB, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: A retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):473-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214273>
- Fauny M, Moulin D, D'Amico F, Netter P, Petitpain N, Arnone D, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1132-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217927>



# Colitis eosinofílica subserosa: reporte de caso en un hospital privado de Lima, Perú

## Subserous Eosinophilic Colitis: A Case Report in a Private Hospital in Lima, Peru

Walter Zagaceta,<sup>1\*</sup> Miguel Valverde,<sup>2</sup> Jaker Mathios.<sup>3</sup>

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Zagaceta W, Valverde M, Mathios J. Colitis eosinofílica subserosa: reporte de caso en un hospital privado de Lima, Perú. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2023;38(1):82-88. <https://doi.org/10.22516/25007440.888>

<sup>1</sup> Gastroenterólogo. Médico asistente de gastroenterología, Clínica San Gabriel del Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Médico gastroenterólogo. Médico asistente de gastroenterología, Clínica San Gabriel del Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Gastroenterólogo. Médico asistente de gastroenterología, Clínica San Gabriel del Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú.

\*Correspondencia: Walter Zagaceta. [zagaz\\_artemio@hotmail.com](mailto:zagaz_artemio@hotmail.com)

Fecha recibido: 15/02/2022

Fecha aceptado: 24/04/2022



### Resumen

La colitis eosinofílica es una patología gastrointestinal infrecuente que pertenece al grupo de las denominadas *enfermedades primarias eosinofílicas del tracto digestivo*. Existen 3 tipos: mucosa, transmural (muscular) y subserosa. Presentamos el caso de un paciente varón, de 23 años de edad, con un cuadro clínico de dolor abdominal, náuseas, diarrea crónica y presentación de ascitis. Se descartan etiologías parasitarias y otras secundarias. La endoscopia digestiva alta no fue contribuidora. Mediante una colonoscopia se observaron características de inflamación en el íleon distal y el colon ascendente, cuyos hallazgos histológicos son compatibles con colitis eosinofílica. El estudio de líquido ascítico es sugestivo de ascitis eosinofílica. El paciente recibió tratamiento de inducción con prednisona a 40 mg diarios por vía oral, se logró la remisión a las 2 semanas y se continuó con terapia de mantenimiento a base de prednisona con retiro progresivo de la dosis. Se logró el control de la enfermedad de manera exitosa.

### Palabras clave

Colitis, eosinofilia colónica, ascitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica.

### Abstract

Eosinophilic colitis is a rare gastrointestinal disease that belongs to the group of so-called primary eosinophilic diseases of the digestive tract. There are three types: mucosa, transmural (muscular), and subserous. We present the case of a 23-year-old male patient with a clinical picture of abdominal pain, nausea, chronic diarrhea, and ascites. Parasitic and other secondary etiologies were ruled out. Upper digestive endoscopy was not helpful. Colonoscopy revealed characteristics of inflammation in the distal ileum and ascending colon, the histological findings of which were consistent with eosinophilic colitis. The study of ascitic fluid was suggestive of eosinophilic ascites. The patient received induction treatment with prednisone 40 mg daily orally; remission was achieved after two weeks, and maintenance therapy based on prednisone was continued with the progressive withdrawal of the dose. Control of the disease was successful.

### Keywords

Colitis, colonic eosinophilia, eosinophilic ascites, eosinophilic gastroenteritis.

## INTRODUCCIÓN

La colitis eosinofílica es una patología gastrointestinal rara<sup>(1)</sup>. El concepto clásico de las enfermedades primarias eosinofílicas del tracto digestivo (EGID) es que estas comparten un factor común: la infiltración de eosinófilos en la

mucosa sin tener una causa conocida de eosinofilia periférica. Aunque esta última no suele estar presente en muchas ocasiones (como en las esofagitis eosinofílicas o en las colitis eosinofílicas), la presentación clínica es fundamental para la sospecha de estas patologías<sup>(2)</sup>.

Desde la primera publicación en 1937 en Alemania por Kaijser sobre las EGID<sup>(3)</sup>, se han presentado en la literatura casos aislados de estas enfermedades, pero en la actualidad no se han publicado guías clínicas al respecto, en particular de colitis eosinofílica. Esta última es una enfermedad no tan bien estudiada y se requiere de criterios bien definidos para su diagnóstico y tratamiento.

## PRESENTACIÓN DE CASO

A continuación presentamos un caso de colitis eosinofílica con ascitis coexistente, diagnosticada y tratada en un hospital privado de Lima, Perú. Se recibió a un paciente varón de 23 años de edad con 6 meses de enfermedad que refirió un cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal del tipo cólico y opresivo en el epigastrio, que posteriormente migró al mesogastrio, asociado a náuseas, malestar general e inapetencia. A los 3 meses iniciaron las deposiciones líquidas, sin moco y sin sangre, no lientéricas, aproximadamente 3 a 4 veces por día, de presentación solo durante el día.

En nuestra entidad hospitalaria, los primeros exámenes solicitados (del 6 de octubre de 2021) fueron los siguientes: hemoglobina: 13,7 g/dL, hematocrito: 39%, leucocitos: 8980 cel/ $\mu$ L, eosinófilos: 38%, linfocitos: 15%, neutrófilos segmentados: 40%, plaquetas: 208 000 cel/ $\mu$ L. A partir del hallazgo primordial de eosinofilia periférica se comienzan a buscar etiologías, por lo que se obtienen los siguientes resultados: *Toxoplasma gondii* inmunoglobulina G (IgG) y M (IgM) negativos, enzimmunoanálisis de adsorción (ELISA) para *Fasciola hepatica* negativo, *Toxocara* IgG e IgM negativos, inmunoglobulina E (IgE) 67,3 UI/mL (normal) y anticuerpos antinucleares negativos. La lámina periférica describió una serie roja de cantidad y morfología normal, mientras que la serie blanca mostró una eosinofilia marcada y morfología normal, y la serie trombocítica resultó con una cantidad y morfología normales. Otros resultados fueron: lactato deshidrogenasa: 208 UI/L (normal), microglobulina  $\beta_2$ : 1,33 mg/L (normal), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativo, perfil de hepatitis A y B negativos, Epstein-Barr IgG e IgM negativos, citomegalovirus (CMV) IgG e IgM negativos, prueba antigénica para coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) negativa, vitamina B<sub>12</sub>: 482,1 pg/mL (normal), proteínas totales: 5,66 g/dL, albúmina: 4,03 g/dL, Proteína C-reactiva (PCR): 9,8 mg/dl, glucosa: 105 mg/dL. El examen coprológico funcional resultó de aspecto diarreico, sin esteatorrea, ausencia de almidones, sin restos alimentarios, ausencia de hematíes, examen de Thevenon negativo y reacción inflamatoria negativa. Los parásitos en heces (6 muestras) fueron negativos.

Se decidió iniciar la búsqueda de la etiología gastrointestinal de eosinofilia asociada a síntomas gastrointesti-

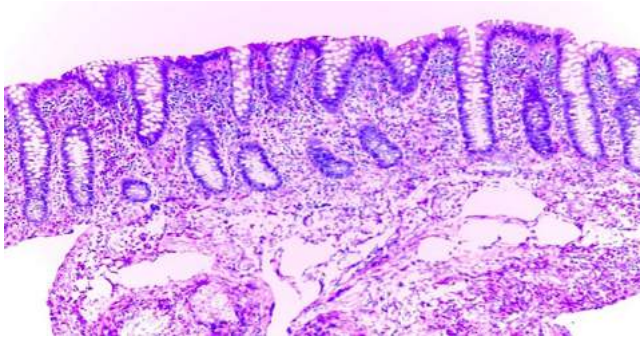
nales que presentaba el paciente. Primero se realizó una endoscopia digestiva alta, en la que se encontró gastritis eritematosa moderada (examen histopatológico: gastritis crónica superficial leve, sin la presencia de *Helicobacter pylori*, ni atrofia, ni metaplasia intestinal) y duodenitis inespecífica (examen histopatológico: duodenitis crónica leve con linfocitos intraepiteliales 8-10/100 células epiteliales, sin hallazgos típicos de enfermedad específica). Se procedió a realizar colonoscopia, cuyos hallazgos fueron: en el íleon distal, desde aproximadamente 15 cm de la válvula ileocecal hacia distal, se observó una marcada congestión de la mucosa con erosiones “en sacabocado”, eritema puntiforme y pérdida de la vascularización mucosa (**Figura 1**), y en el examen histopatológico se encontró ileítis crónica moderada, sin hallazgos específicos; en el ciego, a nivel de la válvula ileocecal y proximal al orificio apendicular se observó un eritema de la mucosa y pérdida parcial de la vascularización mucosa (**Figura 2**), y en el examen histopatológico hubo un incremento significativo de eosinófilos a nivel de la lámina propia y de criptas, que llegó a un aproximado de > 200 eosinófilos en un campo de alto poder (**Figuras 3 y 4**); dicho infiltrado eosinofílico también está acompañado por células plasmáticas y escasos linfocitos, además de abscesos cripticos, hallazgos relacionados con colitis eosinofílica).



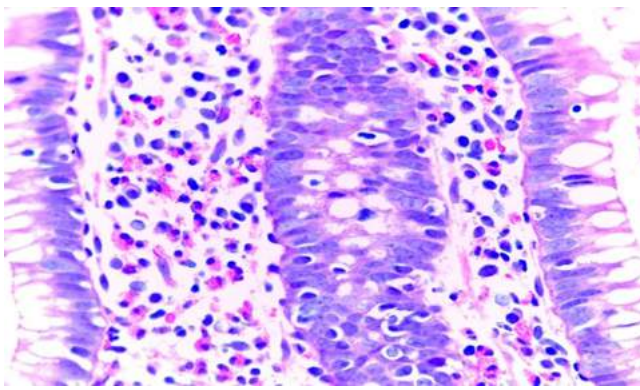
**Figura 1.** Íleon distal. Fuente: servicio de Gastroenterología de la Clínica San Gabriel.



**Figura 2.** Ciego. Fuente: servicio de Gastroenterología de la Clínica San Gabriel.



**Figura 3.** Biopsia del ciego. Vista general de la imagen microscópica. Se observan las criptas rodeadas por numerosos eosinófilos. Fuente: área de Anatomía Patológica de la Clínica San Gabriel.



**Figura 4.** Biopsia de ciego. Muestra la infiltración difusa de eosinófilos en la mucosa. Fuente: área de Anatomía Patológica de la Clínica San Gabriel.

Se realizó una ecografía abdominal en la que se observó un líquido libre abdominopélvico en una cantidad aproximada de 1150 mL, determinada mediante los cuatro cuadrantes; hígado de morfología conservada (sin signos de cirrosis) y el resto de órganos de la cavidad abdominal dentro de los parámetros normales. Debido a la no tan abundante cantidad de líquido ascítico, se decidió realizar una paracentesis abdominal orientada bajo guía ecográfica (mediante radiología intervencionista), en la que se obtuvo líquido de color amarillo turbio, sin mal olor, del cual se extrajeron aproximadamente 120 mL para estudios. Otros resultados: citoquímico de líquido ascítico: recuento celular: 3150 cel/UL, polimorfonucleares: 90%, mononucleares: 10%, tinción de Gram: negativo. glucosa: 100 mg/dL, albúmina: 3,56 g/dL, gradiente albúmina sero-ascítica (GASA): 1,18; cultivo: negativo; adenosina desaminasa (ADA): 5,53 UI/L (normal).

Con estos hallazgos se determina el diagnóstico de colitis eosinofílica subserosa, por lo que se decidió iniciar el tratamiento con prednisona por vía oral en dosis de 40 mg por día por 2 semanas como terapia de inducción. Se realizó el control de hemograma y se observó una mejoría de los sín-

tomos y del recuento de eosinófilos (remisión clínica exitosa), por lo que se continuó con terapia de mantenimiento por medio del retiro progresivo de prednisona a razón de 5 mg semanales, y se llegó hasta 10 mg por día. Los resultados fueron favorables (**Tabla 1**).

En la ecografía abdominal de control (15/12: luego de 30 días de terapia de mantenimiento con prednisona) se observó el hígado de morfología conservada, y no se apreció líquido libre en la cavidad. El resto de órganos tenía caracteres conservados.

## DISCUSIÓN

La colitis eosinofílica es una patología gastrointestinal que forma parte del grupo de las EGID, junto a la esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis eosinofílica, las mismas que están definidas por un exceso de recuento de eosinófilos en el espesor de la pared del tracto gastrointestinal, sin tener una etiología secundaria establecida. Es una enfermedad infrecuente, tal es así que, por ejemplo, en los Estados Unidos se reporta una prevalencia general de 2,1 por 100 000 personas, y es más frecuente en adultos (1,6/100 000), a diferencia de la mayoría de las EGID, en las que se ve una inclinación epidemiológica por las poblaciones pediátricas. No obstante, cabe señalar que la colitis eosinofílica tiene un patrón de presentación bimodal: primero en neonatos y lactantes y luego en adultos. Por su preponderancia de presentación de esta enfermedad en áreas urbanas y suburbanas, es posible que esté relacionada con estatus socioeconómicos altos o en personas con mejores niveles de educación<sup>(4,5)</sup>.

El cuadro clínico de las EGID depende del nivel de afectación de la eosinofilia en la pared del tracto gastrointestinal; de hecho, de acuerdo con la clasificación de Klein, se describe que existen 3 tipos: mucosa (57,5%): náuseas, vómitos, dolor abdominal, sangrado digestivo, diarrea, entre otros; muscular (30%): obstrucción intestinal (con presentación incluso como vólvulos recurrentes del sigmoides) y desórdenes de motilidad gastrointestinal, y serosa (12,5%): ascitis, meteorismo, peritonitis<sup>(6,7)</sup>. Bajo este mismo criterio, se puede mencionar que la colitis eosinofílica tiene una presentación clínica dependiente del nivel de afectación eosinofílica; sin embargo, pueden presentarse simultáneamente en un mismo paciente; tal es así que en poblaciones pediátricas existen formas clínicas caracterizadas por diarreas agudas sanguinolentas autolimitadas y, en edades adultas, dolor abdominal o diarrea crónica, asociadas o no a los otros síntomas descritos dependientes del nivel de afectación gastrointestinal<sup>(8)</sup>. En otra revisión, se describen tres tipos de enfermedad que no difieren mucho de los anteriores: mucosa, transmural y subserosa (esta última -motivo de la presente publicación- con presentación de ascitis, la más benigna y, a su vez, la más infrecuente de las tres)<sup>(5)</sup>.

**Tabla 1.** Resultados de los exámenes de laboratorio del paciente

	06/10	20/10	27/10 Inicio de la terapia de inducción con prednisona	11/11 Después de 14 días de terapia de inducción	15/12 Luego de 30 días de terapia de mantenimiento
Hb (g/dL)	13,7	14,5	13,1	13,8	14,2
Hto (%)	39,3	40,1	37,2	40,6	41,9
Leu (cel/ $\mu$ L)	8980	11600	9710	10800	5300
<b>Eos (%)</b>	<b>38</b>	<b>41</b>	<b>43</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>Eos (cel/<math>\mu</math>L)</b>	<b>3430</b>	<b>4830</b>	<b>4590</b>	<b>160</b>	<b>220</b>
Linfo (%)	15		22	18	26
Seg (%)	40		30	73	59
PCR (mg/L)			9,8	0,49	0,7

Eos: eosinófilos; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; Leu: leucocitos; Linfo: linfocitos; PCR: proteína C-reactiva; Seg: segmentados. Elaborada por los autores.

El hallazgo de ascitis por ecografía, con los resultados de la muestra expuestos líneas arriba, le da la forma de presentación subserosa a esta enfermedad tan poco frecuente en nuestro medio. Del mismo modo, ha habido casos reportados en la literatura con presentación de ascitis eosinofílica asociada a gastroenteritis o colitis, como el reportado por Cuko y colaboradores<sup>(9)</sup>, presentando a una paciente mujer de 37 años de edad, cuyo conteo de leucocitos en líquido ascítico fue de 8800, 94% de polimorfonucleares (PMN) y hallazgo de infiltrado eosinofílico en la mucosa duodenal. Asimismo, en el caso reportado por Elsadeck<sup>(10)</sup> se describe a un paciente varón de 41 años de edad con hallazgos de gastroenteritis y colitis asociadas a infiltración de eosinófilos, células plasmáticas y linfocitos a nivel de la mucosa, sumado a los hallazgos característicos de ascitis eosinofílica. Por último, un caso reportado por Amado y colaboradores<sup>(1)</sup> que describe a una mujer de 55 años de edad con presentación de colitis eosinofílica subserosa potencialmente desencadenada por un producto herbáceo (no lo describen como etiología de la colitis).

Para llegar al diagnóstico de esta enfermedad es importante conocer las enfermedades que se presentan como diferenciales, las cuales están numeradas en la **Tabla 2**, incluso por algunos fármacos como gabapentina y pregabalina<sup>(11)</sup>. Cabe resaltar que la colitis eosinofílica puede enmascarar un adenocarcinoma de colon, tal como el caso reportado por Milne y colaboradores<sup>(12)</sup> o también presentarse asociada a otra patología como la enfermedad de Crohn (*overlap*); por ejemplo, el caso descrito por Katsanos y colaboradores<sup>(13)</sup>. Cabe resaltar que la biopsia es importante para el diagnóstico de colitis eosinofílica; sin

embargo, es imprescindible hacer la diferencia con la denominada *eosinofilia colónica*, ya que en la primera el infiltrado inflamatorio consiste casi exclusivamente de eosinófilos, a diferencia de la segunda, en la que hay infiltrado inflamatorio mixto y, generalmente, hay una causa conocida, como alergias, drogas, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones, entre otras<sup>(14)</sup>. De hecho, en el estudio realizado por Arévalo y colaboradores<sup>(15)</sup> se encontró que, de 68 pacientes con el diagnóstico de colitis linfocítica (subtipo de colitis microscópica), hubo una coexistencia de 76,5% de eosinófilos elevados en la mucosa colónica, y también se resalta que en el mismo estudio encontraron que un 51,4% de pacientes se hizo el diagnóstico de colitis eosinofílica (pero solo con biopsia, no se describe la exclusión de otras posibles etiologías de eosinofilia).

Los hallazgos endoscópicos en pacientes con colitis eosinofílica son inespecíficos; de hecho, pueden tener una apariencia normal hasta en un 70% de casos, por lo que puede haber superposición con síndrome de intestino irritable de patrón diarreico (SII-D), tal como lo describe el estudio de Carmona-Sánchez y colaboradores<sup>(16)</sup>, en el que se encontró una prevalencia del 4,7% de pacientes con colitis eosinofílica que además habían sido diagnosticados como SII-D. También suele haber eritema, edema, disminución de la vascularización mucosa, erosiones y úlceras. En cuanto a la localización de las lesiones, pueden encontrarse con mayor frecuencia en el colon derecho e izquierdo y como pancolitis hasta en un 11% de casos<sup>(6)</sup>. En nuestro caso, se tuvo hallazgos tanto en el íleon distal (erosiones “en sacabocado”, eritema, pérdida de la vascularización mucosa)

como en el ciego (eritema y pérdida de la vascularización mucosa). Posiblemente, en los demás segmentos del colon se pudo haber encontrado también el conteo de eosinófilos necesarios para hacer el diagnóstico de colitis eosinofílica; sin embargo, no se obtuvieron las muestras requeridas.

**Tabla 2.** Colitis eosinofílica: diagnósticos diferenciales<sup>(2)</sup>

Colitis parasitaria
Gastroenteritis eosinofílica
Síndrome hipereosinofílico
Enfermedad inflamatoria intestinal
Colitis inducida por fármacos:
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Rifampicina
- Clozapina
- Tacrolimus
- Sales de oro
Trasplante alogénico de médula ósea
Otros: síndrome de Tolosa-Hunt, vasculitis (p. ej., síndrome de Churg-Strauss)
Colitis por radiación aguda

Tomada de: Alfadda AA et al. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(5):301-9.

Como ya se describió líneas arriba, la biopsia es fundamental. No obstante, los eosinófilos representan un componente normal de las células inflamatorias en el colon, solo que pueden variar en número en diferentes segmentos del colon, como también pueden ser parte del infiltrado inflamatorio en diversas enfermedades del colon<sup>(17)</sup>. La densidad eosinofílica es usualmente estimada semicuantitativamente, y requiere el conteo del número de eosinófilos por campos de alto poder (HPF) y el cálculo de la media. Para determinar el diagnóstico de colitis eosinofílica, esta densidad aún no está claramente establecida, pero se han propuesto opciones, como más de 60 (o incluso 100) eosinófilos/HPF, usualmente observados en el ciego<sup>(18,19)</sup> o como más de 40 eosinófilos/HPF en al menos 2 diferentes segmentos del colon<sup>(6)</sup>. En nuestro caso, el hallazgo fue de más de 200 eosinófilos/HPF. Los demás hallazgos que pueden encontrarse en la histología se mencionan en la **Tabla 3**.

El tratamiento de esta enfermedad en ocasiones es difícil, por lo que no existen guías internacionales para definir el mismo. Sin embargo, se ha descrito que, con los corticoides, principalmente prednisona, se observa una mejoría de síntomas gastrointestinales. Tal es así que con su uso en dosis de 1-2 mg/kg/día por vía oral durante 8 semanas

con su retiro progresivo (terapias de inducción y de mantenimiento) se ha logrado una efectividad entre el 80% y 100% de casos<sup>(6,20)</sup>. Asimismo, se ha logrado la remisión clínica mediante una terapia de inducción con prednisona oral (20-40 mg por día) por 2 semanas y con una posterior terapia de mantenimiento con retiro progresivo de la dosis, hasta 5 mg diarios<sup>(5)</sup>. Este último esquema es el que se indicó en el paciente, con el cual llegó a tener remisión de síntomas, así como la normalización de la eosinofilia luego de 2 semanas de inducción con prednisona a 40 mg diarios, y posteriormente con retiro progresivo, teniendo nuevamente un recuento de eosinófilos normales a las 4 semanas y ausencia de la ascitis. Esta forma de tratamiento se indicó en algunos casos, tal como en el descrito por Yep Gamarra y colaboradores<sup>(21)</sup>, que tuvo una presentación de gastroenteritis con ascitis; en el de Sánchez y colaboradores<sup>(22)</sup> y como en el caso presentado por Páramo-Zunzunegui y colaboradores<sup>(23)</sup>, todos con remisión clínica exitosa.

**Tabla 3.** Hallazgos microscópicos en colitis eosinofílica<sup>(6)</sup>

Características histológicas	Prevalencia en colitis eosinofílica
Infiltrado inflamatorio de la mucosa	100
Eosinófilos intraepiteliales	77
Desgranulación eosinofílica	51
Distorsión arquitectónica	42
Inflamación aguda	26
Atrofia de la mucosa	23
Microabscesos eosinófilos	21

Tomado de: Macaigne G. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(5):630-637.

Además, se cuenta con otros esquemas de tratamiento, tales como el rol de la dieta hipoalérgica (incluso determinada como primera medida terapéutica), agentes antiinflamatorios como mesalazina, inmunomoduladores como azatioprina y antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF; infliximab y adalimumab) en casos refractarios o dependientes de esteroides, montelukast, entre otros<sup>(8,24)</sup>.

## CONCLUSIONES

Después de haber hecho una descripción detallada de nuestro caso clínico de colitis eosinofílica subserosa, podemos decir que esta es una enfermedad infrecuente y que aún está pendiente formular guías de manejo sobre esta patolo-

gía. Cuando un paciente tenga eosinofilia asociada a cuadro gastrointestinal, se debe realizar una búsqueda exhaustiva para poder descartar etiologías secundarias y realizar el diagnóstico preciso de colitis eosinofílica. Es importante el uso de corticoides como prednisona, debido a que mitigan los síntomas gastrointestinales y mejoran los parámetros de laboratorio y de imagen.

## Agradecimientos

Hacemos extensivo el agradecimiento al Dr. Percy Terán Chávez por la realización de la paracentesis abdominal diagnóstica bajo radiología intervencionista, y al Dr. Renier Cruz Baca, médico anatomopatólogo, por la lectura de las biopsias intestinales.

## REFERENCIAS

- Amado C, Silva Leal M, Neto P, Ferreira G. Subserous type of eosinophilic colitis: A rare disease. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(7):002671. [https://doi.org/10.12890/2021\\_002671](https://doi.org/10.12890/2021_002671)
- Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011;4(5):301-9. <https://doi.org/10.1177/1756283X10392443>
- Ingle SB, Hinge Ingle CR. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(31):5061-6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i31.5061>
- Walker MM, Potter M, Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):271-280. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30005-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30005-0)
- Giudici G, Ribaldone DG, Astegiano M, Saracco GM, Pellicano R. Eosinophilic colitis: clinical review and 2020 update. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2020;66(2):157-163. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.20.02656-2>
- Macaigne G. Eosinophilic colitis in adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(5):630-637. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.02.019>
- Zucker K, Pradhan F, Gomez A, Nanda R. Eosinophilic Colitis in Recurrent Sigmoid Volvulus. *ACG Case Rep J.* 2021;8(8):e00650. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000650>
- Impellizzeri G, Marasco G, Eusebi LH, Salfi N, Bazzoli F, Zagari RM. Eosinophilic colitis: A clinical review. *Dig Liver Dis.* 2019;51(6):769-773. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.04.011>
- Cuko L, Bilaj F, Bega B, Barbullushi A, Resuli B. Eosinophilic ascites, as a rare presentation of eosinophilic gastroenteritis. *Hippokratia.* 2014;18(3):275-7
- Elsadek H. Eosinophilic gastroenteritis presenting with ascites; case report and review of literature. *ZUMJ.* 2014;20(4):550-4. <https://doi.org/10.21608/zumj.2014.4420>
- Fragkos KC, Barragry J, Fernando CS, Novelli M, Begent J, Zárate-Lopez N. Severe eosinophilic colitis caused by neuropathic agents in a patient with chronic fatigue syndrome and functional abdominal pain: case report and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2018;56(6):573-577. <https://doi.org/10.1055/a-0596-7981>
- Milne DM, Rattan J, Muddeen A, Rambhajan AA. A Pink Herring in the Colon: A Case Report of Eosinophilic Colitis Masking Invasive Adenocarcinoma of the Colon. *Case Rep Surg.* 2020;2020:5641701. <https://doi.org/10.1155/2020/5641701>
- Katsanos KH, Zinovieva E, Lambri E, Tsianos EV. Eosinophilic-Crohn overlap colitis and review of the literature. *J Crohns Colitis.* 2011;5(3):256-61. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.02.009>
- Walker MM, Potter MD, Talley NJ. Eosinophilic colitis and colonic eosinophilia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(1):42-50. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000492>
- Arévalo F, Aragón V, Montes P, Pérez Narrea T, Monge E. Colitis eosinofílica y colitis linfocítica: ¿diferentes manifestaciones histológicas de un mismo proceso en pacientes con diarrea crónica? *Rev Gastroenterol Peru.* 2013;33(1):39-42.
- Carmona-Sánchez R, Carrera-Álvarez MA, Peña-Zepeda C. Prevalence of primary eosinophilic colitis in patients with chronic diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2021:S0375-0906(21)00005-7. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2020.11.002>
- Patil DT, Odze RD. Biopsy diagnosis of colitis: an algorithmic approach. *Virchows Arch.* 2018;472(1):67-80. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2274-0>
- Bates AW. Diagnosing eosinophilic colitis: histopathological pattern or nosological entity? *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:682576. <https://doi.org/10.6064/2012/682576>
- Hua S, Cook D, Walker MM, Talley NJ. Pharmacological treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(9):1195-209. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1190268>
- Díaz Del Arco C, Taxonera C, Olivares D, Fernández Aceñero MJ. Eosinophilic colitis: Case series and literature review. *Pathol Res Pract.* 2018;214(1):100-104. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.09.029>
- Yep Gamarra V, Matos Nova A, Aldave Herrera A. Gastroenteritis Eosinofílica con Ascitis: Presentación de un

- Caso Clínico. *Rev Gastroenterol Perú*. 2011;31(2):173-7.  
<https://doi.org/10.47892/rgp.2011.312.339>
22. Sánchez R, Zavala G, Lee B, Molina N. Colitis eosinofílica: reporte de un caso clínico. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(3):159-162.
23. Páramo-Zunzunegui J, Ortega-Fernandez I, Benito-Barbero S, Rubio-López L. Eosinophilic colitis: an infrequent disease with difficult diagnose. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9):e235804.  
<https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235804>
24. El-Alali EA, Abukhiran IM, Alhmoud TZ. Successful use of montelukast in eosinophilic gastroenteritis: a case report and a literature review. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):279.  
<https://doi.org/10.1186/s12876-021-01854-x>

# Hernia paraduodenal congénita: reporte de un caso

## Congenital Paraduodenal Hernia: A Case Report

Camilo Vásquez-Maya,<sup>1\*</sup>  María José Donado-Jiménez,<sup>2</sup>  Pedro Zapata-Uribe,<sup>2</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Vásquez-Maya C, Donado-Jiménez MJ, Zapata-Uribe P. Hernia paraduodenal congénita: reporte de un caso. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):89-93. <https://doi.org/10.22516/25007440.895>

<sup>1</sup> Cirujano general, Centro Oncológico de Antioquia, Clínica CES, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Estudiante de medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.

\*Correspondencia: Camilo Vásquez-Maya. [kmilovw@gmail.com](mailto:kmilovw@gmail.com)

Fecha recibido: 13/03/2022  
Fecha aceptado: 24/04/2022



### Resumen

La hernia paraduodenal es una anomalía congénita poco frecuente que surge de una alteración en la rotación del intestino medio durante la embriogénesis. En consecuencia, el intestino delgado queda atrapado en un saco del mesenterio colónico posterior. Dicha entidad puede comprometer la viabilidad del segmento intestinal y la vida del paciente. Su diagnóstico es difícil, pocas veces sospechado y muchas veces confundido con otras causas de dolor abdominal. Presentamos el caso de un paciente de 29 años con una hernia paraduodenal documentada durante la cirugía, su corrección y seguimiento, en el cual no se documentaron complicaciones.

### Palabras clave

Hernia abdominal, intestino delgado, abdomen agudo, procedimientos quirúrgicos.

### Abstract

Paraduodenal hernia is a rare congenital anomaly that arises from an alteration in the midgut rotation during embryogenesis. Consequently, the small intestine becomes trapped in a sac of the posterior mesentery of the colon. This entity can compromise the intestinal segment's viability and the patient's life. Its diagnosis is difficult, rarely suspected, and often confused with other causes of abdominal pain. We present the case of a 29-year-old male patient with a documented paraduodenal hernia during surgery, its correction, and follow-up, in which no complications were reported.

### Keywords

Abdominal hernia, small intestine, acute abdomen, surgical procedures.

## INTRODUCCIÓN

La hernia paraduodenal (HP) es una alteración que hace parte de las hernias congénitas. Es una entidad poco frecuente, generalmente diagnosticada durante una cirugía<sup>(1)</sup>.

Existen múltiples tipos de hernias internas congénitas, en orden de frecuencia de presentación se encuentran las HP, pericecales, del foramen de Winslow, transmesentéricas, perivesicales y omentales<sup>(1)</sup>. Las hernias internas causan el 1% de las obstrucciones intestinales y, dentro de estas, la

HP aporta el 53% y es más frecuente en hombres que en mujeres, con una incidencia 3 a 1.

A pesar de su naturaleza congénita, las complicaciones que llevan a su diagnóstico se presentan entre la tercera y cuarta décadas de la vida<sup>(2)</sup>. El riesgo de desarrollar una obstrucción o perforación intestinal es del 50% durante toda la vida con una mortalidad del 20% al 50%<sup>(3-5)</sup>. Las HP pueden ser izquierdas (75%) o derechas (25%) y ocurren debido a alteraciones en la rotación del intestino o a mala fusión de los pliegues mesentéricos durante la embriogénesis<sup>(1,3)</sup>.



## PRESENTACIÓN DEL CASO

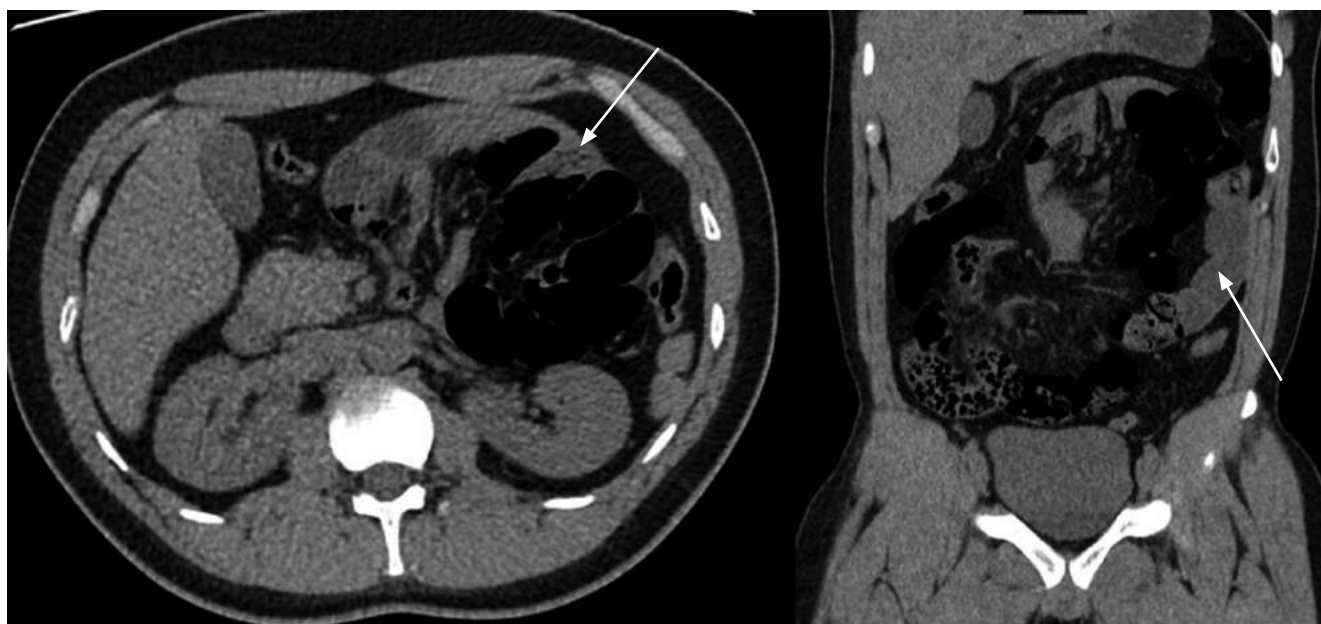
Se trata de un paciente masculino de 29 años, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos. Ingresó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de 24 horas de evolución consistente en dolor abdominal de inicio súbito, tipo cólico, localizado en el mesogastrio y el flanco izquierdo, acompañado de distensión abdominal y emesis, irradiado a la región paravertebral izquierda y a la fosa ilíaca izquierda. En el examen físico se documentó taquicardia sinusal, abdomen distendido y dolor a la palpación profunda acentuada en el hemiabdomen izquierdo, sin signos de irritación peritoneal. Los paraclínicos evidenciaron leucocitosis (15 000 células/ $\mu\text{L}$ ), neutrofilia (12 750 células/ $\mu\text{L}$ ), proteína C-reactiva elevada (16 mg/dL). Inicialmente, se sospechó una urolitiasis con efecto obstructivo, por lo que se realizó una urografía por tomografía (uroTAC) simple, que evidenció un conglomerado de asas intestinales ubicadas hacia el hemiabdomen izquierdo con edema intestinal difuso y escaso líquido entre las asas (**Figura 1**).

Solicitaron valoración por nuestro grupo de cirugía general. Al momento de la valoración, encontramos al paciente con signos de irritación peritoneal, por lo que se programó de manera inmediata para cirugía. Inicialmente se realizó un abordaje laparoscópico en el que se observó una gran distensión de las asas intestinales, por lo que se decidió convertir a cirugía abierta. Realizamos una lapa-

rotomía mediana supra- e infraumbilical. Al explorar la cavidad abdominal, se detectó una HP izquierda que contenía 2 metros de intestino delgado proximal dentro del saco herniario, dilatación proximal al sitio de la obstrucción y al hiato de entrada al saco con isquemia de todo el segmento de intestino comprometido. Se procedió a seccionar la cápsula de tejido fibrótico peritoneal y se redujo el contenido, con lo que logramos el restablecimiento del flujo arterial y recuperamos la viabilidad del segmento comprometido. Posteriormente se resecó por completo la cápsula y el saco herniario, y finalmente verificamos que no quedara ningún hiato en la cavidad abdominal para evitar el riesgo de recidiva (**Figuras 2, 3 y 4**). El paciente evolucionó sin eventualidades y fue dado de alta al cuarto día posoperatorio.

## DISCUSIÓN

Embriológicamente, el intestino ha sido dividido en intestino anterior, medio (IM) y posterior. Las HP se producen cuando hay una alteración en cualquier parte de la formación del IM, el cual es definido como todas las porciones intestinales irrigadas por la arteria mesentérica superior (AMS), lo que incluye el duodeno distal, yeyuno, íleon, colon ascendente y colon transverso proximal<sup>(3)</sup>. En consecuencia, el desarrollo embrionario del IM se divide en dos porciones: prearterial y posarterial. La porción prearterial



**Figura 1.** UroTAC en la que se observa un corte axial y coronal, respectivamente. Las flechas señalan el conglomerado de asas intestinales en el hemiabdomen izquierdo. Fuente: archivo de los autores.



**Figura 2.** Laparotomía en la que se evidencia el saco herniario creado por el peritoneo retroperitoneal de la fosa de Landzert. Fuente: archivo de los autores.



**Figura 3.** Dedo del cirujano pasando por el hiato de la fosa de Landzert por donde salen asas intestinales. Fuente: archivo de los autores.



**Figura 4.** Saco herniario, antes y después de la resección del mismo. Fuente: archivo de los autores.

abarca desde el duodeno distal hasta el conducto onfalomesentérico, mientras que la posarterial empieza distal al conducto onfalomesentérico hasta el colon transverso proximal. Durante la quinta semana de gestación, el IM es llevado hacia el saco vitelino, posteriormente rota 90° en sentido antihorario sobre el eje de la AMS y regresa a la cavidad abdominal en la décima semana de gestación. Dicha cavidad en ese momento es lo suficientemente grande para albergar este segmento intestinal; la porción prearterial queda a la derecha de la AMS y la porción posarterial, a la izquierda de la AMS. Presenta una segunda rotación de 180° antihorario para un total de 270° y, finalmente, quedar

en posición anatómica. Si esto no ocurre, se produce un fenómeno de mala rotación intestinal<sup>(6)</sup>.

La HP se produce cuando hay alguna falla en la rotación de la porción prearterial del intestino delgado al interponerse en la fusión del colon (posarterial) con el retroperitoneo, lo que crea las fosas por donde se va a producir la hernia: la fosa de Landzert a la izquierda de la AMS, con un 75% de frecuencia, y la fosa de Waldeyer al lado derecho, con un 25% de frecuencia<sup>(3,7,8)</sup>.

Con respecto a la presentación clínica, los síntomas empiezan entre la tercera y cuarta décadas de la vida (38,5 años de edad en promedio)<sup>(9)</sup>. El 50% de los pacientes pre-

senta dolor abdominal tipo cólico leve, crónico, principalmente posprandial y exacerbado por maniobras de Valsalva con períodos de remisión completa. Puede producir episodios recurrentes de náuseas, vómito, malabsorción crónica y pérdida de peso. Estos síntomas usualmente cambian de características o mejoran con los cambios de posición. Cuando la hernia es pequeña y se reduce espontáneamente, los pacientes presentan manifestaciones leves como dispepsia. El otro 50% de los casos se presenta con abdomen agudo por obstrucción intestinal súbita que puede producir isquemia masiva del intestino delgado, especialmente cuando hay compromiso de más del 40% de este<sup>(1,3-5)</sup>.

La exploración física no arroja signos clínicos típicos: menos del 20% de los pacientes presenta una masa en el cuadrante superior izquierdo con dolor variable según el grado de incarceration e isquemia intestinal. En el caso reportado, la presentación clínica fue una obstrucción intestinal completa sin síntomas previos.

Muchas de las HP son diagnosticadas de forma incidental en una imagen, laparotomía o autopsia<sup>(2,5,9)</sup>. Los estudios radiográficos simples son poco específicos, mostrarán signos de obstrucción intestinal con conglomerado de asas intestinales hacia el lado izquierdo del abdomen superior<sup>(3)</sup>. Los estudios contrastados como la tomografía documentan una masa de bordes regulares y lisos con asas de intestino delgado encapsuladas en el hemiabdomen superior. Se ha descrito esta imagen como el borde de Donnelly. Adicionalmente, se pueden ver anomalías en los vasos mesentéricos consistentes en congestión, apiñamiento, torsión y estiramiento de estos<sup>(4,5,10)</sup>.

Si la HP es izquierda, se puede observar un grupo de asas intestinales delimitada por el páncreas, estómago y porción ascendente del duodeno, hacia la izquierda del ligamento de Treitz, detrás de la cola pancreática, que desplaza la vena mesentérica inferior hacia la izquierda o entre el colon transverso y la glándula suprarrenal izquierda. Cuando la HP es derecha, el acúmulo de asas se localiza inferolateral a la porción descendente del duodeno y puede observarse también un asa aferente de yeyuno y un asa eferente de yeyuno o íleo, a través del orificio de entrada de la fosa de Waldeyer<sup>(3,5)</sup>. La sensibilidad y la especificidad de la tomo-

grafía es de aproximadamente de 63% y 76%, respectivamente<sup>(11)</sup>. La laparoscopia diagnóstica puede ser de gran utilidad en los casos en los que no se pudo verificar el diagnóstico con imágenes<sup>(2)</sup>.

El tratamiento de estos pacientes debe cumplir con los principios fundamentales de reducir el intestino herniado, verificar su viabilidad y reparar el defecto herniario<sup>(9)</sup>. La cirugía siempre está indicada, aun en pacientes asintomáticos con diagnóstico incidental, pues las HP tienen 50% de riesgo de incarceration a lo largo de la vida<sup>(6)</sup>. Se debe tener especial cuidado al abrir el saco anterior, puesto que generalmente pasan vasos importantes. En el caso de la HP izquierda, puede pasar la vena mesentérica inferior y la arteria mesentérica inferior o la rama ascendente de la cólica izquierda. En el caso de la derecha, puede pasar la arteria cólica media con su rama derecha y los vasos mesentéricos superiores<sup>(3,8)</sup>.

En una HP izquierda, idealmente se debe realizar una reducción simple del contenido herniario y cerrar la fosa de Landzert con una sutura no absorbible. Sin embargo, hay casos en los que no es posible realizarlo por la presión ejercida de los intestinos sobre el borde del defecto, por lo cual es necesario realizar una herniotomía que permita liberar el intestino; en este punto es fundamental el cuidado vascular ya mencionado<sup>(3)</sup>. En nuestro caso no fue posible la reducción manual del contenido herniario y fue necesario realizar una herniotomía anterior con ligadura de la vena mesentérica inferior para evitar sangrados no controlados. De este modo se pudo liberar el intestino isquémico y evitar la necrosis transmural secundaria. El abordaje por vía laparoscópica es seguro y eficaz cuando se realiza de forma electiva; sin embargo, por las condiciones del paciente se decidió realizar una técnica abierta.

## CONCLUSIONES

Las hernias congénitas son infrecuentes; dentro de este grupo, las HP son las más comunes y, a su vez, la HP izquierda es la de mayor presentación. Conocer esta entidad es fundamental para sospecharla y poder diagnosticarla. El tratamiento siempre es quirúrgico, ya sea por vía abierta o laparoscópica según las condiciones del paciente.


## REFERENCIAS

1. Yeo CJ. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 8.<sup>a</sup> edición. Filadelfia: Elsevier; 2019.
2. Ben Moussa M, Nouhi I, Lachgar T, El Absi M, El Faricha El Alami EH, El Ouanani M, et al. A paraduodenal hernia revealed by bowel obstruction: case report and literature review. *Pan Afr Med J.* 2018;31:120. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.120.13538>
3. Mateo De Acosta A DA, Enrique Bello A, De León L, Vázquez S DG, Waissbluth G JA. Diagnóstico y manejo de la hernia paraduodenal. *Rev Chil Cir.* 2011;63(1):102-9. <https://doi.org/10.4067/S0718-40262011000100019>

4. Donnelly LF, Rencken IO, de Lorimier AA, Gooding CA. Left paraduodenal hernia leading to ileal obstruction. *Pediatr Radiol.* 1996;26(8):534-6.  
<https://doi.org/10.1007/BF01372236>
5. Martin LC, Merkle EM, Thompson WM. Review of Internal Hernias: Radiographic and Clinical Findings. *Am J Roentgenol.* 2006;186(3):703-17.  
<https://doi.org/10.2214/AJR.05.0644>
6. Nuño-Guzmán CM, Arróniz-Jáuregui J, Hernández-González C, Reyes-Macías F, Nava-Garibaldi R, Guerrero-Díaz F, et al. Right Paraduodenal Hernia in an Adult Patient: Diagnostic Approach and Surgical Management. *Case Rep Gastroenterol.* 2011;5(2):479-86.  
<https://doi.org/10.1159/000331033>
7. Martins A, Gonçalves Á, Almeida T, Gomes R, Lomba J, Midões A. Left Paraduodenal Hernia. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(5):925-7.  
<https://doi.org/10.1007/s11605-017-3626-4>
8. Sinensky A, Dukleska K, Marks JA. Paraduodenal Hernia: a Rare Cause of Acute Abdominal Pain. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(11):2309-11.  
<https://doi.org/10.1007/s11605-019-04315-9>
9. Huang Y-M, Chou AS-B, Wu Y-K, Wu C-C, Lee M-C, Chen H-T, et al. Left paraduodenal hernia presenting as recurrent small bowel obstruction. *World J Gastroenterol WJG.* 2005;11(41):6557-9.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i41.6557>
10. Lopez CM, Healy JM, Ozgediz DE. Obstructed Paraduodenal Hernia. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(3):599-600.  
<https://doi.org/10.1007/s11605-018-3848-0>
11. Blachar A, Federle MP, Dodson SF. Internal Hernia: Clinical and Imaging Findings in 17 Patients with Emphasis on CT Criteria. *Radiology.* 2001;218(1):68-74.  
<https://doi.org/10.1148/radiology.218.1.r01ja5368>

# Recurrencia en pacientes con apendagitis epiploica: un reporte de caso

## Recurrence in Patients with Epiploic Appendagitis: A Case Report

Fabian A. Chavez-Ecos,<sup>1</sup>  Mía Alejandra Gómez-Corrales,<sup>1\*</sup>  Jackeline Alexandra Espinoza-Utani,<sup>1</sup>   
Carlos Alberto Dávila-Hernández.<sup>2</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Chavez-Ecos FA, Gómez-Corrales MA, Espinoza-Utani JA, Dávila-Hernández CA. Recurrencia en pacientes con apendagitis epiploica: un reporte de caso. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):94-99. <https://doi.org/10.22516/25007440.901>

<sup>1</sup> Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de Ica, Universidad Nacional San Luis Gonzaga. Ica, Perú.

<sup>2</sup> Asistente del Hospital IV Augusto Hernández Mendoza-EsSalud, Ica, Perú. Docente de la Facultad de Medicina Humana DAC, Universidad Nacional San Luis Gonzaga. Ica, Perú.

#### \*Correspondencia:

Mía Alejandra Gómez-Corrales.  
[miaalejandrage@gmail.com](mailto:miaalejandrage@gmail.com)

Fecha recibido: 12/04/2022

Fecha aceptado: 14/06/2022



### Resumen

La apendagitis epiploica es una causa infrecuente de dolor abdominal agudo. El manejo es autolimitado; sin embargo, algunos necesitan intervención quirúrgica. Este caso describe a una paciente mujer de 41 años que ingresó al servicio de emergencia por un cuadro clínico de abdomen agudo. En el examen físico presentó un abdomen blando, depresible y doloroso a la palpación en el cuadrante superior izquierdo. Se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) en la que se evidenció una imagen hipodensa ovalada con un centro hiperdenso compatible con apendagitis epiploica. La paciente recibió terapia conservadora y luego se le indicó el alta médica. Siete meses después la paciente acudió nuevamente por un cuadro abdominal agudo, los exámenes complementarios resultan negativos y fue tratada nuevamente con terapia conservadora. Por un período de 12 meses la paciente no ha vuelto a presentar otra recaída. Este caso describe las recurrencias que existen en esta patología poco común y el tratamiento que se debería evaluar para evitar estas recaídas.

### Palabras clave

Dolor abdominal, recurrencia, informes de casos (DeCS/BIREME).

### Abstract

Epiploic appendagitis is a rare cause of acute abdominal pain. Management is self-limiting; however, some require surgical intervention. This case describes a 41-year-old female patient admitted to the emergency service for a clinical picture of an acute abdomen. On physical examination, the abdomen was soft, depressible, and painful on palpation in the left upper quadrant. A computerized axial tomography (CT) was requested, which revealed a hypodense oval image with a hyperdense center compatible with epiploic appendagitis. The patient received conservative therapy and was then discharged. Seven months later, the patient returned for an acute abdominal condition; complementary tests were negative, and she was treated again with conservative therapy. For 12 months, the patient has not relapsed. This case describes the recurrences in this rare pathology and the treatment that should be evaluated to avoid these relapses.

### Keywords

Abdominal pain, recurrence, case reports (DeCS/BIREME).

## INTRODUCCIÓN

Los apéndices epiploicos son estructuras anatómicas que surgen de prolongaciones peritoneales, son entre 50 y 100 apéndices epiploicos que se originan en dos filas (anterior

y posterior) paralelas a la superficie externa de las tres bandas musculares longitudinales del intestino grueso<sup>(1)</sup>. Como menciona Sand y colaboradores, el apéndice epiploico fue descrito por primera vez en 1543 por Vesalius; sin embargo, no tuvo una significancia clínica hasta 1853,

cuando Virchow sugirió que el desprendimiento de los apéndices epiploicos podría ser la fuente de cuerpos intraperitoneales<sup>(2)</sup>. El término *apendagitis epiploica* (AE) fue descrito por primera vez por Lynn en 1956, mientras que las características radiológicas las definió Danielson en 1986<sup>(3-5)</sup>. La *apendagitis epiploica* es una causa infrecuente de dolor abdominal agudo y de diagnóstico erróneo que resulta de la inflamación, torsión o infarto del pedículo vascular de un apéndice epiploico<sup>(6)</sup>. Cursa con dolor abdominal agudo, que puede acompañarse de fiebre, náuseas, vómitos, entre otros. La incidencia de AE es de 8,8 por millón de personas<sup>(7)</sup>, y se diagnostica de manera errónea en la práctica médica debido a la falta de características clínicas patognomónicas<sup>(8)</sup>. El tratamiento suele ser autolimitado en la mayoría de casos; sin embargo, esta patología puede recidivar en algunas ocasiones.

## REPORTE DE CASO

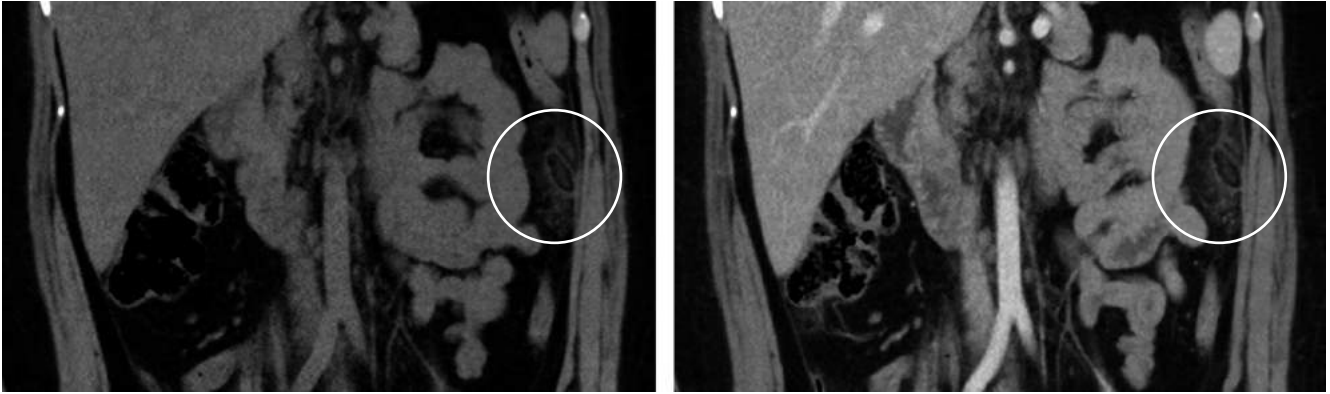
Se trata de una paciente mujer de 41 años que acudió por primera vez al servicio de emergencia el día 14 de octubre del 2020, presentaba desde hace 2 días dolor intenso en el hemiabdomen izquierdo, de tipo cólico, de intensidad 8/10 y que no irradiaba a otro sector. Además, 12 horas antes refería náuseas y malestar general. Como antecedente manifestó tener una cesárea segmentaria transversa. Al ingreso la paciente estaba despierta, con signos vitales dentro de los valores normales (presión arterial [PA]: 120/70 mm Hg,

frecuencia respiratoria [FR]: 20 respiraciones por minuto [rpm], frecuencia cardíaca [FC]: 78 latidos por minuto [lpm], saturación de oxígeno [SatO<sub>2</sub>]: 96% y afebril). En el examen físico del aparato digestivo se observó un abdomen blando, depresible, con ruidos hidroaéreos disminuidos y dolor a la palpación en el hipocondrio y flanco izquierdo. En el examen de laboratorio se encontró una anemia leve (hemoglobina 9,3 g/dL).

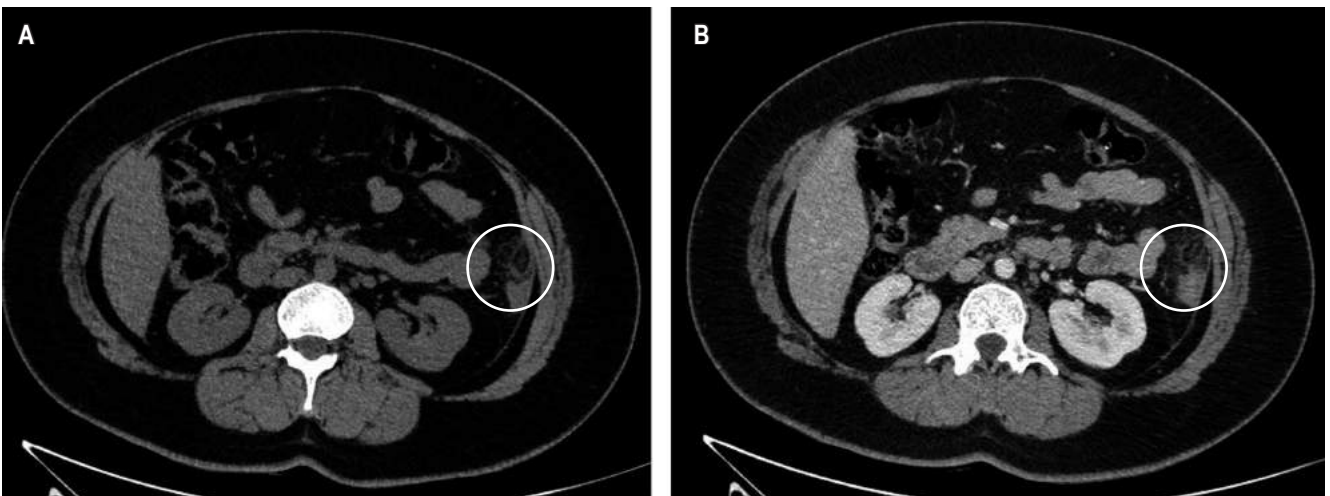
Se le solicitó a la paciente una tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica con material de contraste en la que se evidenció que el hígado, páncreas, bazo y asas intestinales no presentaban ninguna alteración significativa, el estómago se encontró parcialmente distendido con paredes conservadas, con la presencia de una imagen hipodensa de densidad grasa ovalada de 25 mm x 16 mm que contacta con el borde anterior del colon descendente, la cual contiene en su interior una imagen hiperdensa (signo del punto central) compatible con AE (**Figuras 1, 2 y 3**). Se inició el tratamiento médico para el dolor con diclofenaco de 75 mg por vía intramuscular cada 12 horas y paracetamol de 500 mg por vía oral solo una toma, se indicó también metronidazol de 500 mg vía oral cada 8 horas y simeticona (gaseovet) 15 gotas cada 8 horas con una dieta blanda hipograsa. La paciente fue dada de alta luego de 2 días con los siguientes medicamentos: paracetamol de 500 mg (10 tabletas), tramadol de 50 mg (4 tabletas), metronidazol de 500 mg (9 tabletas) y metoclopramida de 10 mg (9 tabletas).



**Figura 1. A.** Apendagitis, corte coronal S/C. **B.** Apendagitis, corte coronal C/C. Fuente: archivo de los autores.



**Figura 2.** Imagen hipodensa (circunscrita por un círculo blanco) de densidad grasa, ovalada, la cual contiene en su interior una imagen hiperdensa (signo del punto central) compatible con apendagitis epiploica. Fuente: archivo de los autores.



**Figura 3. A.** Apendagitis, corte horizontal S/C. **B.** Apendagitis, corte horizontal C/C. Fuente: archivo de los autores.

Siete meses después, la paciente acudió nuevamente al servicio de emergencia por un cuadro clínico de abdomen agudo. En sus exámenes se evidenció una elevación de leucocitos y neutrofilia; el resto de exámenes de laboratorio estuvo dentro de los límites normales. En la TAC abdominopélvica se evidenció una inflamación de los apéndices epiploicos en el marco colónico izquierdo. Se realizó el tratamiento sintomático con diclofenaco de 75 mg por vía intramuscular cada 12 horas y paracetamol de 500 mg por vía oral una vez al día.

## DISCUSIÓN

Anatómicamente, el apéndice epiploico es una formación que resulta de la duplicación del peritoneo visceral y que rodea al colon, y reviste una cantidad variable de grasa pedunculada unida por una base más o menos estrecha

a la superficie externa de la pared colónica; la mayoría de los apéndices tienen de 1 a 2 cm de grosor y de 2 a 5 cm de largo<sup>(6)</sup>. A la inflamación del apéndice epiploico se le conoce como *apendagitis epiploica*, ocurre por una torsión de los apéndices epiploicos que conduce a una isquemia y que posteriormente se convierte en una necrosis<sup>(9)</sup>. A menudo es una enfermedad mal diagnosticada y que requiere estar presente dentro del diagnóstico diferencial de un abdomen agudo, que comúnmente se asemeja a una apendicitis aguda, diverticulitis, enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo ectópico, entre otros<sup>(9,10)</sup>.

La AE comúnmente inicia con dolor en el cuadrante inferior izquierdo (40%-60%), dolor en el cuadrante inferior derecho (40%-50%) y dolor en otras localizaciones, incluidos los cuadrantes superiores derecho e izquierdo (1,5%-10%)<sup>(11)</sup>. Difícilmente puede hallarse un aumento de los glóbulos blancos, de modo que se descarta la posibilidad

de una ayuda de laboratorio, incluida su inespecificidad sintomatológica, lo que lleva al médico a un diagnóstico incorrecto. Por ello, el estudio de elección es la TAC, y solo el 2,5% es diagnosticado con la clínica antes de la cirugía, pues los apéndices epiploicos normales no son evidentes en la TAC, pero pueden detectarse cuando están inflamados o delineados por ascitis<sup>(12)</sup>. Las características clave en la TAC incluyen una lesión ovoide de densidad grasa también conocida como *signo del anillo hiperatenuante*, engrosamiento leve de la pared intestinal y un foco central de alta atenuación dentro de la lesión grasa que en estudios recientes se ha descrito como *el signo del punto central*<sup>(12)</sup>.

La AE suele ser autolimitada en su mayoría de veces con ayuda de una terapia conservadora; sin embargo, algunos casos necesitan un manejo quirúrgico. Reportes mencionan que algunos pacientes que son dados de alta tienen recaídas,

obligándolos a acudir a emergencia nuevamente<sup>(13)</sup>. Por ello, realizamos una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus, Scielo, CINAHL, BVS LILACS, Google Scholar y artículos relacionados con el tema en idioma inglés y español, con los términos de búsqueda “Epiploic appendagitis” y “Recurrence” o “Relapse”; se encontraron 11 artículos que cumplieron con los términos de *recaída* o *relapso* dentro del texto completo, y las características se detallan en la **Tabla 1**. Solo 7 pacientes de 278 hicieron recurrencia, esto es un 2,6% de recaídas, lo que es un pequeño porcentaje. Las recaídas no son tan frecuentes en estos pacientes; sin embargo, actualmente existen técnicas mínimamente invasivas como la cirugía laparoscópica, que podría ayudar cuando hay una falla en la terapia conservadora o se necesita alguna intervención de urgencia, en la que la laparoscopia muestra tener mejores resultados<sup>(14,15)</sup>.

**Tabla 1.** Características de estudios incluidos de pacientes con AE

Autor	País	Tipo de artículo	Cantidad de pacientes incluidos	Sexo M/F	Edad (DE)	Síntomas/signos	Comorbilidades (cantidad de pacientes)	Diagnóstico	Tratamiento	Tiempo de recurrencia
Choi <sup>(16)</sup>	Corea	Observacional, retrospectivo	56	23/33	45,4 (15,1)	Dolor abdominal	Obesidad (30)	TAC	Terapia conservadora, antibióticos	Un paciente hizo recurrencia a los 5 años
Dogan <sup>(17)</sup>	Turquía	Observacional, retrospectivo	39	34/5	36 (10,3)	Dolor abdominal e inguinal/lumbar, náuseas, vómitos, hinchazón abdominal y disuria	No reporta	TAC	Terapia analgésica y antibióticos	Ningún paciente en un año de seguimiento
García <sup>(18)</sup>	España	Observacional, retrospectivo	17	3/14	57	Dolor abdominal	No reporta	TAC	Terapia conservadora	Un paciente hizo recurrencia sin complicaciones
Hasbahceci <sup>(19)</sup>	Turquía	Observacional, retrospectivo	20	13/7	43,2	Dolor abdominal agudo	No reporta	TAC	Terapia conservadora	Ninguna recurrencia en 24 meses de seguimiento
Legome <sup>(20)</sup>	Estados Unidos	Observacional, retrospectivo	19	10/9	37,8 (10,4)	Dolor abdominal, estreñimiento (10%), diarrea (10%) y fiebre (15%)	No reporta	TAC	Terapia con antibióticos	1 paciente hizo recurrencia en 2 años de seguimiento
Lorente <sup>(13)</sup>	Estados Unidos	Reporte de caso	1	0/1	66	Dolor abdominal	Hipertensión, hiperlipidemia, hipotiroidismo y cardiomiopatía	TAC	Terapia conservadora	Hizo recurrencia luego de 19 meses



**Tabla 1.** Características de estudios incluidos de pacientes con AE (*continuación*)

Autor	País	Tipo de artículo	Cantidad de pacientes incluidos	Sexo M/F	Edad (DE)	Síntomas/signos	Comorbilidades (cantidad de pacientes)	Diagnóstico	Tratamiento	Tiempo de recurrencia
Mantoglu <sup>(21)</sup>	Turquía	Observacional, retrospectivo	39	29/10	44,4 (13,2)	No reporta	No reporta	TAC	Terapia conservadora	1 paciente femenina hizo recurrencia después de 6 meses, 2 pacientes masculinos hicieron recurrencia a los 2 y 12 meses. Seguimiento de 3 años
Ozdemir <sup>(4)</sup>	Turquía	Series de casos	12	9/3	40	Dolor abdominal, náusea y vómitos	No reporta	Ultrasonografía y TAC abdominal	Terapia quirúrgica y conservadora	No recurrencia
Vázquez <sup>(22)</sup>	Argentina	Observacional, retrospectivo	73	54/19	45 (16)	Dolor abdominal	Transgresión alimentaria (7), sobrepeso (26)	Ecografía, TAC	Terapia conservadora y terapia quirúrgica	No recurrencia
Yang <sup>(23)</sup>	China	Reporte de caso	1	1/0	44	Dolor abdominal	No reporta	TAC con contraste	No recibió tratamiento	No recurrencia
Yousaf <sup>(24)</sup>	Pakistán	Reporte de caso	1	1/0	26	Dolor abdominal	No reporta	TAC	Terapia conservadora	No recurrencia

DE: desviación estándar.

## CONCLUSIONES

Las recaídas en pacientes con AE no son muy frecuentes; sin embargo, se necesitan más estudios que evalúen este desenlace en esta patología. Por una parte, los pacientes son tratados de manera conservadora con analgésicos, pero se reportan casos tratados de manera quirúrgica que evitarían la recurrencia; para ello se necesita evaluar también la eficacia de nuevas terapias quirúrgicas para la resolución de esta patología. Por otra parte, se sugiere tener presente esta patología dentro del cuadro diferencial de abdomen agudo, debido a su semejanza con diversas enfermedades.

## Contribuciones de los autores

Fabian A. Chavez-Ecos tuvo la idea original, redactó, realizó la búsqueda y revisó la versión final. Mía Alejandra Gómez-Corrales redactó, extrajo datos y revisó la versión final. Jackeline Alexandra Espinoza-Utani, redactó, extrajo datos y revisó la versión final. Carlos Alberto Dávila-Hernández, redactó y revisó la versión final.

## Conflictos de interés

Declaramos no tener ningún tipo de conflicto de interés.

## REFERENCIAS

- Suresh Kumar VC, Mani KK, Alwakkaa H, Shina J. Epiploic Appendagitis: An Often Misdiagnosed Cause of Acute Abdomen. *Case Rep Gastroenterol.* 2019;13(3):364-8. <https://doi.org/10.1159/000502683>

2. Sand M, Gelos M, Bechara FG, Sand D, Wiese TH, Steinstraesser L, et al. Epiploic appendagitis - Clinical characteristics of an uncommon surgical diagnosis. *BMC Surgery*. 2007;7.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2482-7-11>
3. Danielson K, Chernin MM, Amberg JR, Goff S, Durham JR. Epiploic Appendicitis: CT Characteristics. *J Comput Assist Tomogr*. 1986;10(1):142-3.  
<https://doi.org/10.1097/00004728-198601000-00032>
4. Ozdemir S, Gulpinar K, Leventoglu S, Uslu HY, Turkoz E, Ozcay N, et al. Torsion of the primary epiploic appendagitis: a case series and review of the literature. *Am J Surg*. 2010;199(4):453-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.02.004>
5. Dockerty L, Lynn T, Waugh J. A clinicopathologic study of the epiploic appendages. *Surg Gynecol Obstet*. 1956;103(4):423-33.
6. Schnedl WJ, Krause R, Tafeit E, Tillich M, Lipp RW, Wallner-Liebmann SJ. Insights into epiploic appendagitis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2011;8(1):45-9.  
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.189>
7. de Brito P, Gomez MA, Besson M, Scotto B, Hutten N, Alison D. Fréquence et épidémiologiedescriptive de l'appendicite épiploïque primitive par l'exploration tomographique des douleurs abdominales de l'adulte. *J Radiol*. 2008;89(2):235-43.  
[https://doi.org/10.1016/s0221-0363\(08\)70399-8](https://doi.org/10.1016/s0221-0363(08)70399-8)
8. Suresh Kumar VC, Mani KK, Alwakkaa H, Shina J. Epiploic Appendagitis: An Often Misdiagnosed Cause of Acute Abdomen. *Case Rep Gastroenterol*. 2019;13(3):364-8.  
<https://doi.org/10.1159/000502683>
9. Giannis D, Matenoglou E, Sidiropoulou MS, Papalampros A, Schmitz R, Felekouras E, et al. Epiploic appendagitis: pathogenesis, clinical findings and imaging clues of a misdiagnosed mimicker. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(24):814.  
<https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.74>
10. Singh AK, Gervais DA, Hahn PF, Sagar P, Mueller PR, Novelline RA. Acute epiploic appendagitis and its mimics. *Radiographics*. 2005;25(6):1521-34.  
<https://doi.org/10.1148/rg.256055030>
11. Choi YU, Choi PW, Park YH, Kim JI, Heo TG, Park JH, et al. Clinical Characteristics of Primary Epiploic Appendagitis. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011;27(3):114-21.  
<https://doi.org/10.3393/jksc.2011.27.3.114>
12. Giambelluca D, Cannella R, Caruana G, Salvaggio L, Grassedonio E, Galia M, et al. CT imaging findings of epiploic appendagitis: an unusual cause of abdominal pain. *Insights into Imaging*. 2019;10(1):26.  
<https://doi.org/10.1186/s13244-019-0715-9>
13. Lorente C, B. Hearne C, Taboada J. Recurrent epiploic appendagitis mimicking appendicitis and cholecystitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30(1):44-6.  
<https://doi.org/10.1080/08998280.2017.11929522>
14. Vázquez-Frias JA, Castañeda P, Valencia S, Cueto J. Laparoscopic Diagnosis and Treatment of an Acute Epiploic Appendagitis with Torsion and Necrosis Causing an Acute Abdomen. *JLS*. 2000;4(3):247-50.
15. Donohue SJ, Reinke CE, Evans SL, Jordan MM, Warren YE, Hetherington T, et al. Laparoscopy is associated with decreased all-cause mortality in patients undergoing emergency general surgery procedures in a regional health system. *Surg Endosc*. 2021; 36(6):3822-3832.  
<https://doi.org/10.1007/s00464-021-08699-1>
16. Choi YI, Woo HS, Chung JW, Shim YS, Kwon KA, Kim KO, et al. Primary epiploic appendagitis: Compared with diverticulitis and focused on obesity and recurrence. *Intestinal Research*. 2019;17(4):554-60.
17. Doğan AN, Çakıroğlu B, Akça AH, Aksoy SH, Akar T. Primary epiploic appendagitis: evaluation of computed tomography findings in the differential diagnosis of patients that presented with acute abdominal pain. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(1):59-63.  
[https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202201\\_27748](https://doi.org/10.26355/eurrev_202201_27748)
18. García Marín A, Nofuentes Riera C, Mella Laborde M, Pérez López M, Pérez Bru S, Rubio Cerdido JM. Apendagitis epiploica, causa poco frecuente de dolor abdominal. *Cirugía y Cirujanos*. 2014;82(4):389-94.
19. Hasbahceci M, Erol C, Seker M. Epiploic appendagitis: Is there need for surgery to confirm diagnosis in spite of clinical and radiological findings? *World J Surg*. 2012;36(2):441-6.  
<https://doi.org/10.1007/s00268-011-1382-2>
20. Legome EL, Belton AL, Murray RE, Rao PM, Novelline RA. Epiploic appendagitis: the emergency department presentation. *J Emerg Med*. 2002;22(1):9-13.  
[https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(01\)00430-9](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(01)00430-9)
21. Mantoğlu B, Altıntoprak F, Akın E, Fırat N, Gönüllü E, Dikicier E. Does primer appendagitis epiploica require surgical intervention? *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*. 2020;26(6):883-6.  
<https://doi.org/10.14744/tjtes.2020.09693>
22. Vázquez GM, Manzotti ME, Alessandrini G, Lemos S, Perret C, Catalano HN. Apendagitis epiploica primaria. Clínica y evolución de 73 casos. *Medicina (Buenos Aires)*. 2014;74:448-50.
23. Yang L, Jia M, Han P. Primary epiploic appendagitis as an unusual cause of acute abdominal pain in a middle-aged male: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16846.  
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016846>
24. Yousaf A, Ahmad S, Ghaffar F, Sajid S, Ikram S. Bilateral Epiploic Appendagitis: A Rather Benign but Diagnostically Challenging Cause of Acute Abdominal Pain. *Cureus*. 2020;12(4):e7897.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.7897>

# Carcinoma adenoneuroendocrino mixto en la ampolla de Váter: reporte de caso

## Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma in the Ampulla of Vater: Case Report

Víctor Gutiérrez,<sup>1</sup>  María Benavides,<sup>1\*</sup>  Gloria Márquez,<sup>1</sup>  Ana María Gutiérrez,<sup>1</sup> Fernando Polo,<sup>1</sup> Carlos Millán,<sup>2</sup> Derly Gallo.<sup>3</sup>

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Gutiérrez V, Benavides M, Márquez G, Gutiérrez AM, Polo F, Millán C, Gallo D. Carcinoma adenoneuroendocrino mixto en la ampolla de Váter: reporte de caso. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):100-105. <https://doi.org/10.22516/25007440.903>

<sup>1</sup> Servicio de patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Servicio de cirugía general, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Estudiante de Medicina, Semillero de Patología y Cirugía General. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: María Benavides. [mabenavides@fucs.salud.edu.co](mailto:mabenavides@fucs.salud.edu.co)

Fecha recibido: 22/04/2022  
Fecha aceptado: 23/09/2022



### Resumen

La neoplasia neuroendocrina no neuroendocrina mixta es una neoplasia mixta con un componente neuroendocrino combinado con un componente no neuroendocrino. Esta presenta una incidencia baja y estudios limitados, pero con evidencia de ser una entidad agresiva asociada a una pobre supervivencia. Presentamos el caso de una mujer de 58 años que ingresó por un cuadro clínico de dolor abdominal en el hipocondrio izquierdo asociado a ictericia generalizada y picos febriles con diagnóstico imagenológico de dilatación de la vía biliar secundaria a coledocolitiasis distal, por lo que se realizó una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en la que se encontró una papila mayor de aspecto neoplásico a la cual se le realizó una biopsia analizada histopatológicamente y se confirmó el diagnóstico de carcinoma mixto con componente de carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado de alto grado y componente de carcinoma mucinoso, por lo cual se decidió programar una pancreatoduodenectomía.

### Palabras clave

Carcinoma adenoneuroendocrino, ampolla de Váter, MINEN, MANEC.

### Abstract

A mixed non-neuroendocrine neuroendocrine neoplasm is a mixed neoplasm with a neuroendocrine component combined with a non-neuroendocrine component. It has a low incidence and limited studies, but with evidence of being an aggressive entity associated with poor survival. We present the case of a 58-year-old woman admitted with clinical symptoms of abdominal pain in the left hypochondrium associated with generalized jaundice and feverish spikes with an imaging diagnosis of bile duct dilation secondary to distal choledocholithiasis. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was performed, finding a significant papilla with a neoplastic appearance, which was biopsied and histopathologically analyzed. The diagnosis of mixed carcinoma with a component of high-grade poorly differentiated neuroendocrine carcinoma and a component of mucinous carcinoma was confirmed. Therefore, we decided to schedule a pancreaticoduodenectomy.

### Keywords

Adenoneuroendocrine carcinoma, ampulla of Vater, MINEN, MANEC.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mixtas fueron descritas por primera vez en 1924 por Cordier como neoplasias en el tracto gastrointestinal con dos componentes: uno neuroendocrino y

otro adenocarcinoma<sup>(1)</sup>. A partir del año 1967 se propuso diferenciar por Levine esta entidad neoplásica como independiente de otras neoplasias neuroendocrinas<sup>(1)</sup>. Desde entonces se han utilizado múltiples términos para este diagnóstico, como *carcinoma mixto compuesto glandular-*

neuroendocrino, adenocarcinoma compuesto carcinoide, carcinoide productor de mucina, adenocarcinoma carcinoide de células ex caliciformes, entre otros<sup>(2)</sup>; lo que da lugar a inconsistencias en los datos publicados sobre esta patología<sup>(3)</sup>.

Capella y colaboradores en el 2000 propusieron por primera vez la estandarización de la terminología para proporcionar una clasificación pronóstica de las neoplasias mixtas del tracto digestivo<sup>(1)</sup>. En 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó las neoplasias mixtas del tracto gastroenteropancreático que contienen un componente neuroendocrino y otro exocrino, y cada una de ellas debe representar al menos el 30% de la masa neoplásica<sup>(4)</sup>.

Posteriormente, el término *neoplasia mixta exocrina-endocrina* fue sustituido por *neoplasia mixta adenoneuroendocrina* (MANEC), y esta es una patología infrecuente que se compone de un grupo de células neoplásicas neuroendocrinas y exocrinas. Sin embargo, se cree que el término *MiNEN* (*mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms*), propuesto en 2016 por La Rosa y colaboradores, aborda mejor el espectro heterogéneo de posibles combinaciones entre elementos neuroendocrinos y no neuroendocrinos, y la variabilidad de las morfologías, que están determinadas en gran medida por el sitio de origen<sup>(1)</sup>. En 2019, la OMS estableció que las neoplasias neuroendocrinas (NET) mixtas están agrupadas en la categoría conceptual de *MiNEN*<sup>(5)</sup>.

Epidemiológicamente, la incidencia de *MiNEN* es inferior a 0,01/100,000 casos por año; la rareza de este diagnóstico, la calidad limitada de los datos publicados, el uso de terminología inconsistente y la epidemiología el tratamiento terapéutico de los pacientes con *MiNEN* sigue siendo poco específico<sup>(6,7)</sup>. Sin embargo, según la evidencia disponible, esta neoplasia es una entidad agresiva con un componente neuroendocrino de alto grado en la mayoría de los casos, y se asocia con resultados de supervivencia pobres, cercanos a los de carcinomas neuroendocrinos puros<sup>(8)</sup>.

La patogenia de los *MiNEN* representa un tema de debate entre patólogos y clínicos, en la cual se han propuesto tres teorías principales: la primera teoría sugiere que los componentes neuroendocrinos y no neuroendocrinos surgen independientemente, de manera sincrónica, a partir de células precursoras distintas y para fusionarse posteriormente; la segunda plantea que los dos componentes derivan de un progenitor pluripotente, que adquiere una diferenciación bifenotípica durante la carcinogénesis; y una tercera teoría supone un origen monoclonal común de los dos componentes, pero la diferenciación neuroendocrina ocurre en un fenotipo no neuroendocrino luego de la acumulación de aberraciones moleculares<sup>(9,10)</sup>. Esta última teoría está fundamentada en que las neoplasias no neuroendocrinas en el tracto gastrointestinal generalmente se localizan superficialmente cerca a la mucosa, mientras que las neoplasias neuroendocrinas se ubican en un área más profunda<sup>(10)</sup>.

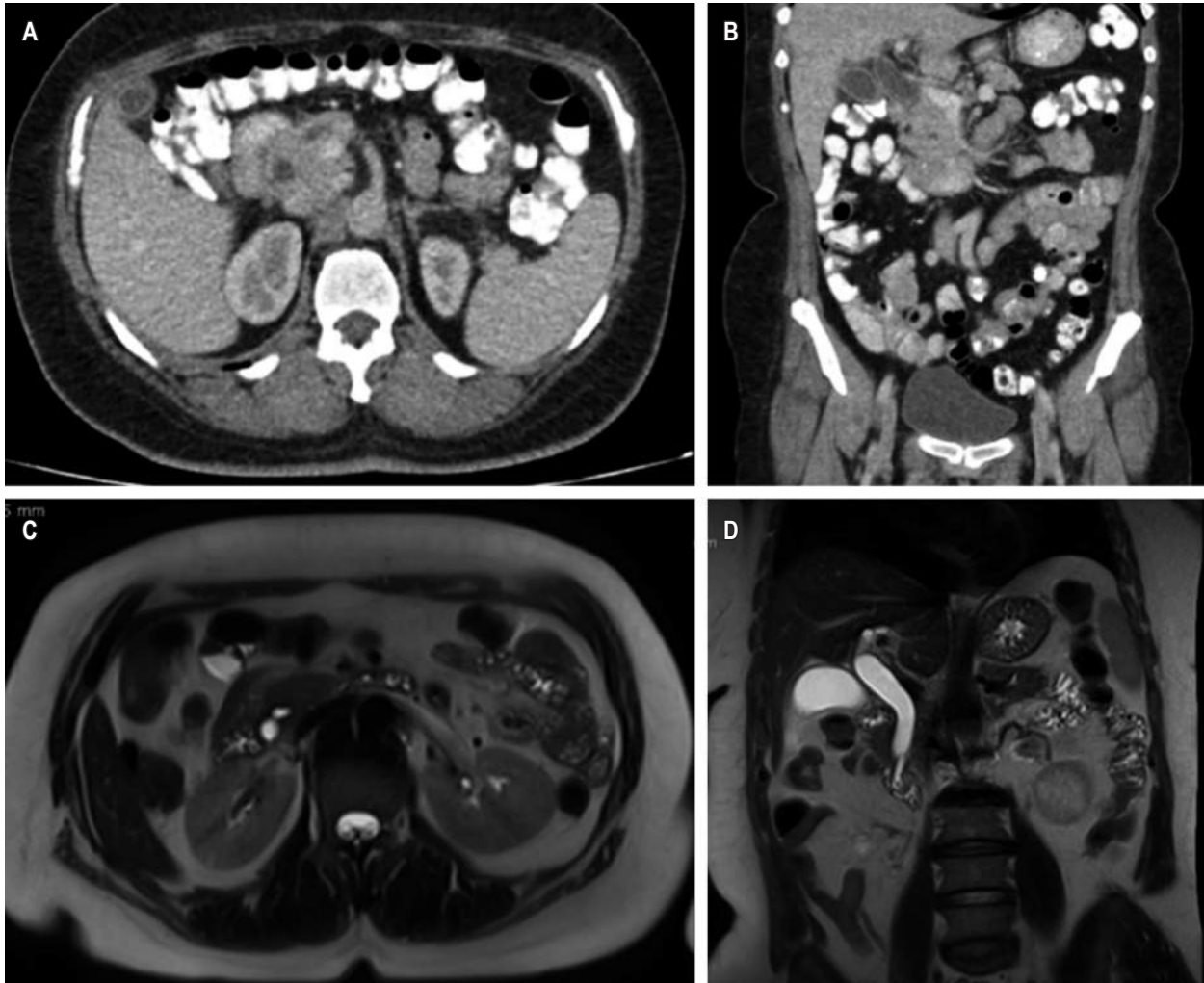
Las principales aberraciones genéticas y epigenéticas que subyacen a las *MiNEN* han tratado de ser caracterizadas por varios estudios, y surgen como posibles desencadenantes de *MiNEN* las mutaciones en genes asociados a tumores, incluidos TP53, BRAF y KRAS, y la inestabilidad de microsátélites. Sin embargo, hasta la fecha no están claramente establecidas<sup>(10)</sup>.

## CASO CLÍNICO

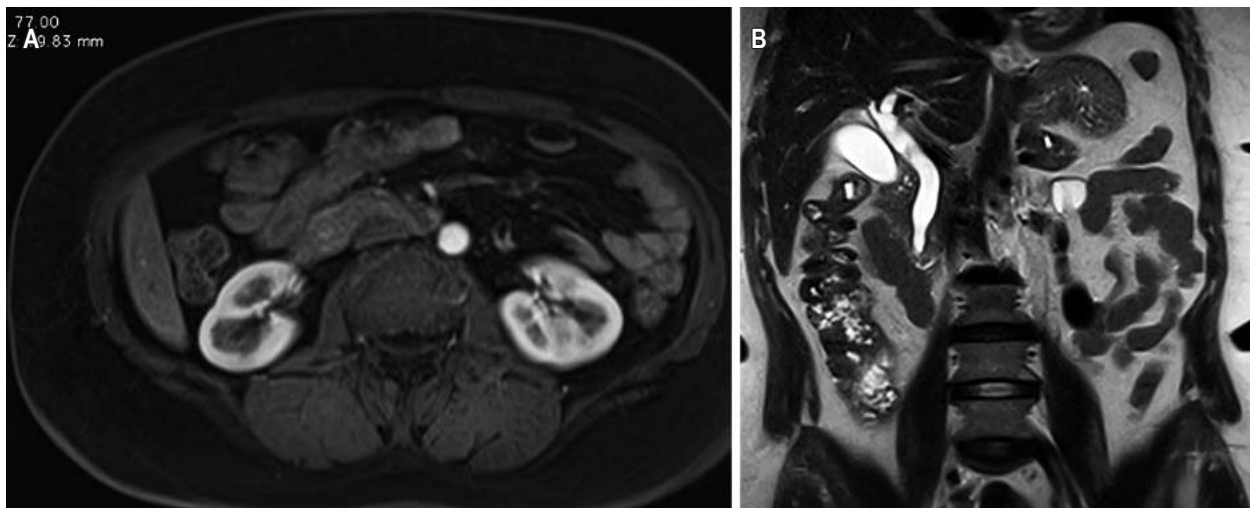
Se trata de una mujer de 58 años de edad con un antecedente de hipertensión arterial y diabetes *mellitus* no insulino-requiriente que consultó por un cuadro clínico de 20 días de evolución consistente en dolor abdominal en el hipocondrio izquierdo tipo punzada irradiado al epigastrio de intensidad 6/10 en la escala análoga del dolor asociado a tinte icterico generalizado, acolia, coluria y picos febriles cuantificados de hasta 39 °C; se realizaron estudios de laboratorio en los que se evidenció hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa y elevación de transaminasas. La ecografía mostró una esteatosis hepática, la vesícula biliar sin cálculos en su interior asociado a vía biliar intra- y extrahepática dilatada con un colédoco de 12 mm, sin encontrar una causa de la obstrucción. Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) y colangiorresonancia (**Figura 1**), en la cual se evidenció una dilatación de la vía biliar secundaria a coledocolitiasis distal, decidieron llevar a la paciente a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para realizar el manejo de síndrome biliar obstructivo de probable origen biliar; sin embargo, como hallazgo quirúrgico se encuentra una papila mayor de aspecto neoplásico de 3 centímetros de diámetro mayor sin lograr la canalización de la vía biliar. Se realizó una biopsia y resonancia magnética con doble contraste (**Figura 2**), en la cual se reportó coledocolitiasis, dilatación de la vía biliar intra- y extrahepática, y dilatación del conducto intrapancreático por una probable neoplasia periampular.

La biopsia evidenció un adenoma vellosos con displasia de bajo grado. Al no obtener una correlación clínico-patológica, el servicio tratante procedió a realizar tratamiento quirúrgico, y por hallazgos intraoperatorios de la vía biliar se realizó una derivación biliopancreática más pancreatoc-tomía proximal a la vía abierta. Al realizar el estudio microscópico se observó una neoplasia mixta caracterizada por un carcinoma neuroendocrino, un adenocarcinoma mucinoso y un adenoma vellosos con displasia de bajo grado, este último como posible precursor del adenocarcinoma mucinoso (**Figura 3**).

Se realizó un estudio de inmunohistoquímica en el que se observó marcación positiva en las células neoplásicas del carcinoma neuroendocrino para cromogranina A, sinaptofisina, citoqueratina 7, citoqueratina 17, factor de trans-



**Figura 1.** TAC con evidencia de dilatación de la vía biliar intra- y extrahepática (A) y corte axial (B), corte coronal. La colangiografía muestra la dilatación de la vía biliar secundaria a coledocolitiasis (C) en corte axial y (D) corte coronal. Fuente: archivo de los autores.



**Figura 2.** Resonancia magnética contrastada con evidencia de dilatación en la vía biliar intra- y extrahepática secundaria a lesión periampular (A) en corte axial y (B) corte coronal. Fuente: archivo de los autores.

cripción tiroidea 1 (TTF-1), un índice de proliferación del 98%; negatividad para citoqueratina 20, proteína caudal homeobox 2 (CDX2) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) grado 0. Adicionalmente, se evidenció positividad en las células del carcinoma mucinoso para citoqueratina 7 e índice de proliferación celular del 90%, y negatividad para cromogranina A, sinaptofisina, citoqueratina 20, TTF1, CDX2 y HER2 grado 0 (**Figuras 4 y 5**). Los marcadores de inestabilidad microsatelital están conservados. Estos hallazgos confirman carcinoma neuroendocrino de alto grado asociado a un componente de carcinoma mucinoso.

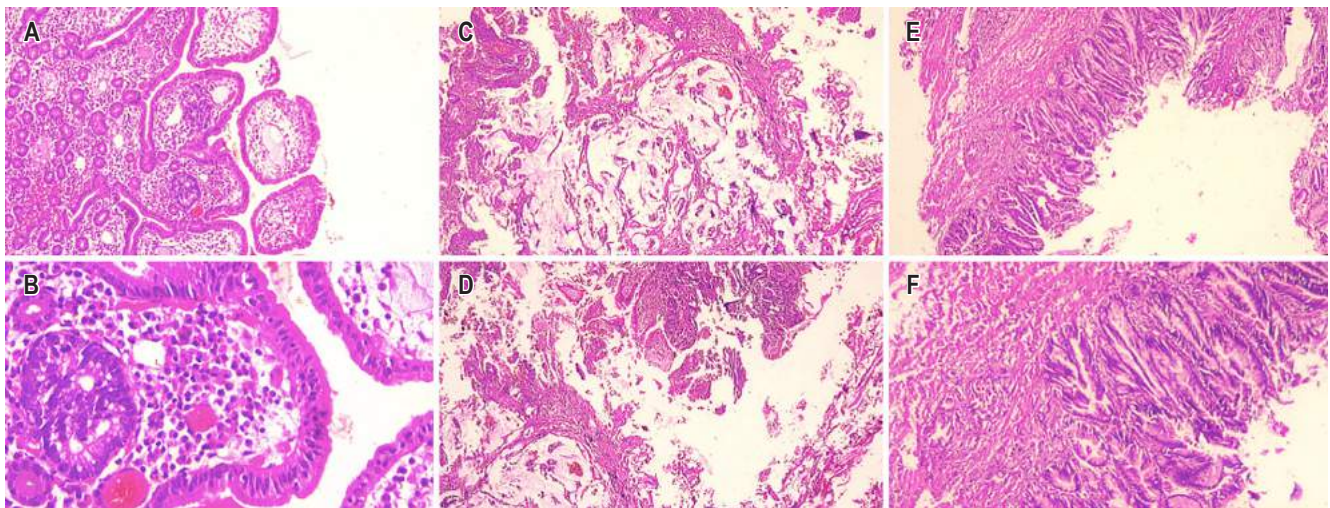
## DISCUSIÓN

Los carcinomas adenoneuroendocrinos mixtos (MiNEN) son carcinomas bifásicos constituidos por un epitelio glandular y células neuroendocrinas. Según la OMS en 2019,

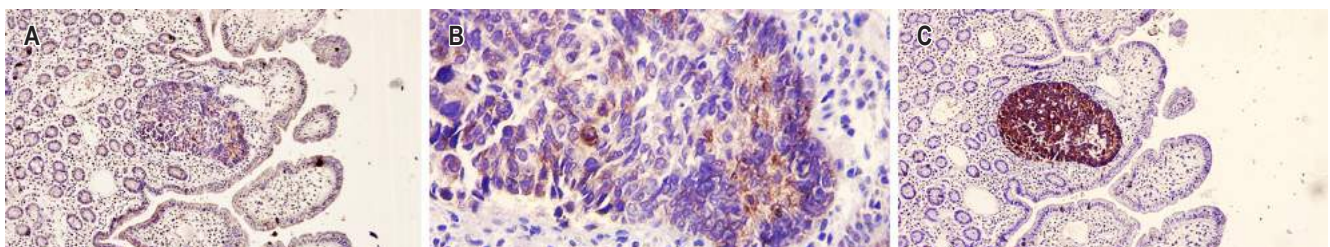
para su denominación se requiere que cada componente represente al menos el 30% de la constitución del carcinoma<sup>(4,5)</sup>. Es una neoplasia rara, los casos que se presentan en la ampolla de Váter son poco comunes, solo se han reportado 19 casos en esta ubicación. En el tracto gastrointestinal, es más común en el estómago y colon<sup>(11)</sup>.

En el caso presentado se realizó el diagnóstico definitivo en múltiples cortes histológicos de parafina y estudios complementarios de inmunohistoquímica en los que se documentó el compromiso por un carcinoma adenoneuroendocrino mixto de la ampolla de Váter, compuesto por un carcinoma neuroendocrino (40%) y un adenocarcinoma mucinoso (60%), lo que confirmó el diagnóstico de MiNEN según la OMS, 2019<sup>(5)</sup>.

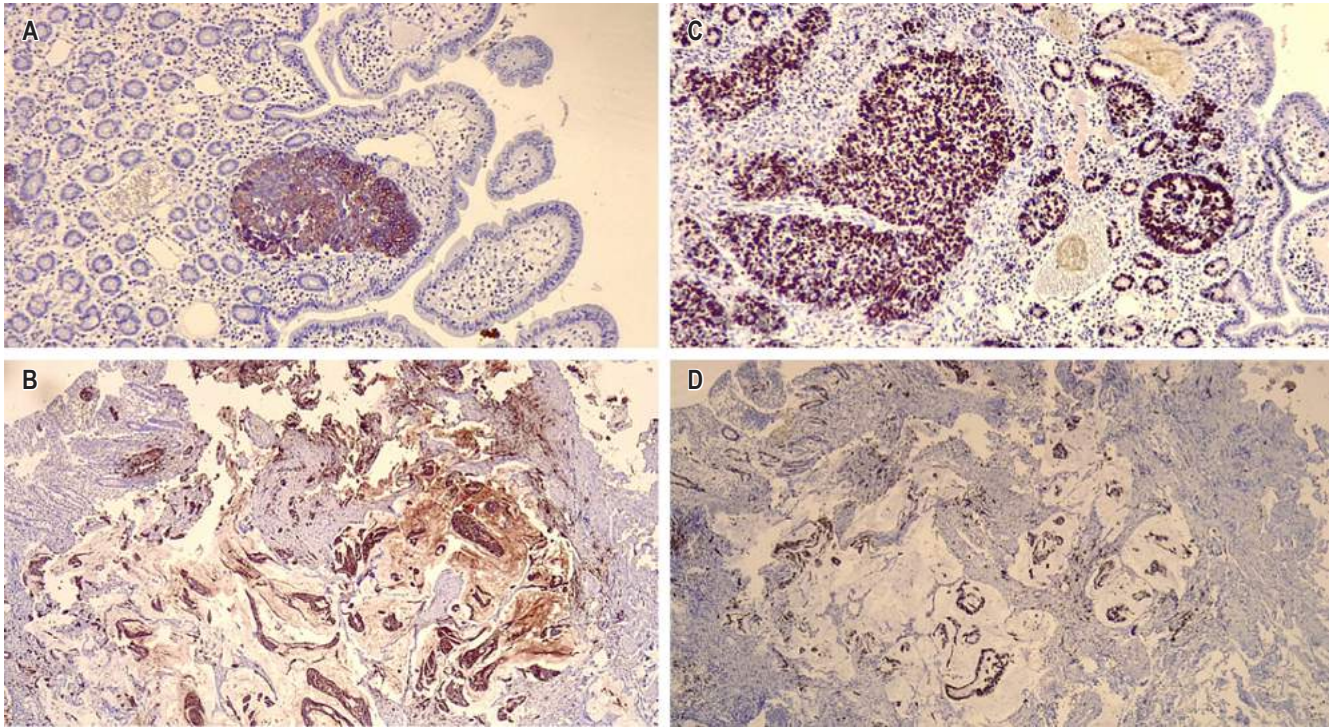
Los síntomas usualmente son poco específicos y pueden ser generalizados; se presenta frecuentemente con dolor abdominal, en algunas ocasiones asociado a episodios eméticos. En el caso presentado, los síntomas principales



**Figura 3.** Visión microscópica con hematoxilina y eosina (H/E) 4x. Tumor adenoneuroendocrino mixto. **A.** 10x componente de carcinoma neuroendocrino. **B.** 40x componente de carcinoma neuroendocrino. **C y D.** 40x componente de adenocarcinoma mucinoso. **E y F.** 40x adenoma veloso con displasia de bajo grado. Fuente: archivo de los autores.



**Figura 4.** Tinción de inmunohistoquímica en el carcinoma neuroendocrino. **A.** 10x tinción de inmunohistoquímica débil para cromogranina A. **B.** 100x tinción de inmunohistoquímica débil para cromogranina A. **C.** 10x tinción de inmunohistoquímica con fuerte positividad para cromogranina A. Fuente: archivo de los autores.



**Figura 5. A.** 10x tinción de inmunohistoquímica positiva para citoqueratina 7 en el componente de adenocarcinoma neuroendocrino. **B.** 10x tinción de inmunohistoquímica positiva para citoqueratina 7 en el componente de adenocarcinoma mucinoso. **C.** 10x índice de proliferación celular del carcinoma neuroendocrino del 98. **D.** 10x índice de proliferación celular positivo para la mayoría de células neoplásicas epiteliales. Fuente: archivo de los autores.

fueron ictericia, acolia, coluria y picos febriles. Debido a la inespecificidad de los síntomas obstructivos que se presentan en estos casos, es de suma trascendencia realizar una correlación clínico-radiológica con la patología.

Esta neoplasia con ubicación en la ampolla de Váter, como lo mencionamos previamente, es un carcinoma raro y usualmente su comportamiento es agresivo y de mal pronóstico, por lo que su tratamiento es quirúrgico, como se propuso en este caso; la pancreatoduodenectomía es el procedimiento más usado en estos casos y este tipo de tratamiento debe ser asociado a radioterapia o quimioterapia<sup>(6,11)</sup>.

## CONCLUSIÓN

Las neoplasias adenoneuroendocrinas mixtas son neoplasias raras y de mal pronóstico, su diagnóstico no es tan fácil de realizar debido a que los síntomas son poco específicos y su diagnóstico definitivo requiere confirmación por histología y complemento con estudios de inmunohistoquímica.

## Fuente de financiación

No se recibió financiación para realizar el estudio.

## REFERENCIAS

1. Elpek GO. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal system: An update. *World J Gastroenterol.* 2022;28(8):794-810. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i8.794>
2. Roy P, Chetty R. Goblet cell carcinoid tumors of the appendix: an overview. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(6):251-8. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i6.251>
3. La Rosa SL, Sessa F, Uccella S. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs): unifying the concept of a heterogeneous group of neoplasms. *Endocr*

- Pathol. 2016;27(4):284-311.  
<https://doi.org/10.1007/s12022-016-9432-9>
4. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. En: Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (editores). WHO Classification Tumours of the Digestive System, 4.<sup>a</sup> edición. Lyon: IARC; 2010. p. 13-14.
  5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours. 5.<sup>a</sup> edición. WHO; 2019.
  6. Frizziero M, Chakrabarty B, Nagy B, Lamarca A, Hubner RA, Valle JW, McNamara MG. Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review of a Controversial and Underestimated Diagnosis. *J Clin Med.* 2020;9(1):273.  
<https://doi.org/10.3390/jcm9010273>
  7. Wang J, He A, Feng Q, Hou P, Wu J, Huang Z, et al. Gastrointestinal mixed adenoneuroendocrine carcinoma: a population level analysis of epidemiological trends. *J Transl Med.* 2020;18(1):128.  
<https://doi.org/10.1186/s12967-020-02293-0>
  8. La Rosa S, Marando A, Furlan D, Sahnane N, Capella C. Colorectal poorly differentiated neuroendocrine carcinomas and mixed adenoneuroendocrine carcinomas: insights into the diagnostic immunophenotype, assessment of methylation profile, and search for prognostic markers. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(4):601-11.  
<https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318242e21c>
  9. Bazerbachi F, Kermanshahi TR, Monteiro C. Early precursor of mixed endocrine-exocrine tumors of the gastrointestinal tract: histologic and molecular correlations. *Ochsner J.* 2015;15(1):97-101.
  10. Yeo MK, Yoon N, Bae GE. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of Gastrointestinal MiNENs. *Front Oncol.* 2021;11:709097.  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.709097>
  11. Paredes C, Velasco A, Wong-Achi X. Carcinoma adenoneuroendocrino mixto de la ampolla de Váter: reporte de caso. 2019;71(3):261-5.  
<https://doi.org/10.4067/s2452-45492019000300261>



# Bilioma espontáneo: reporte de un caso y revisión de la literatura

## Spontaneous Biloma: A Case Report and Literature Review

José S. Cortés,<sup>1\*</sup>  Santiago Adolfo Polanía-Galindo,<sup>2</sup>  Héctor Adolfo Polanía-Liscano.<sup>3</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Cortés JS, Polanía-Galindo SA, Polanía-Liscano HA. Bilioma espontáneo: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):106-110. <https://doi.org/10.22516/25007440.855>

<sup>1</sup> Médico, especialista en Epidemiología. Residente de tercer año, posgrado de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.

<sup>2</sup> Médico, Universidad del Rosario. Bogotá D.C. Colombia.

<sup>3</sup> Médico, gastroenterólogo clínico-quirúrgico, Departamento de Cirugía General, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Profesor asistente, Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

\*Correspondencia: José S. Cortés. [jsancg@gmail.com](mailto:jsancg@gmail.com)

Fecha recibido: 22/04/2022  
Fecha aceptado: 12/05/2022



### Resumen

Los biliomas son colecciones de bilis fuera del árbol biliar. Las etiologías más frecuentes son la iatrogenia y el trauma. Los casos de biliomas espontáneos o atraumáticos son poco frecuentes. El manejo de los biliomas depende del tamaño y la localización y puede incluir vigilancia solamente, si el tamaño es < 4 cm, puede haber intervención percutánea o endoscópica. El uso de antibióticos depende del estado clínico del paciente. Presentamos el caso de un hombre que presentó un bilioma espontáneo 8 años después de una colecistectomía laparoscópica que, además de signos de coledocolitiasis, presentaba una estenosis del conducto biliar común. En los pacientes con clínica de patología biliar debe considerarse el diagnóstico de bilioma aun en los casos que no presenten antecedente de trauma o cirugía reciente con el fin de iniciar el tratamiento adecuado tempranamente. Muchos casos son asintomáticos y se resuelven espontáneamente, pero en ocasiones requieren manejo percutáneo o endoscópico.

### Palabras clave

Conductos biliares, colecistectomía, bilioma, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, stents.

### Abstract

Bilomas are collections of bile outside the biliary tree. The most frequent etiologies are iatrogenic and trauma. Cases of spontaneous or atraumatic bilomas are rare. Management of bilomas depends on the size and location and may include monitoring only; if the size is < 4 cm, there may be percutaneous or endoscopic intervention. The use of antibiotics depends on the clinical status of the patient. We describe the case of a man who presented with a spontaneous biloma eight years after laparoscopic cholecystectomy and, in addition to signs of choledocholithiasis, a stricture of the common bile duct. In patients with symptoms of biliary pathology, the diagnosis of biloma should be considered even without a history of trauma or recent surgery to initiate appropriate treatment early. Many cases are asymptomatic and resolve spontaneously but occasionally require percutaneous or endoscopic management.

### Keywords

Bile ducts, cholecystectomy, biloma, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, stents.

## INTRODUCCIÓN

La primera descripción de un bilioma se hizo en 1884<sup>(1)</sup>; sin embargo, el término *bilioma* (*biloma* en inglés) fue introducido por primera vez en 1979<sup>(2)</sup>. Este hace referencia a una colección de bilis, que puede estar o no encapsulada,

localizada fuera del árbol biliar<sup>(3)</sup>. Las causas más frecuentes incluyen la iatrogenia y el trauma<sup>(3)</sup>. La incidencia de bilioma posquirúrgico es de 0,3%-2%<sup>(3,4)</sup>. El promedio de tiempo desde la colecistectomía hasta la presentación del bilioma es de dos semanas<sup>(5)</sup>. La incidencia de bilioma espontáneo, o no traumático<sup>(6)</sup>, es menos frecuente y en adultos se asocia

con coledocolitiasis<sup>(3)</sup>. Con menor frecuencia está asociado a infarto hepático, abscesos, neoplasias o tuberculosis extrapulmonar<sup>(3)</sup>. Clínicamente, los pacientes pueden presentar dolor abdominal, distensión, peritonitis, ictericia e incluso sepsis<sup>(3)</sup>. El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es entre una y dos semanas<sup>(3,7)</sup>. La ecografía, con sensibilidad del 70%<sup>(4)</sup>, y la tomografía axial computarizada, con rendimiento diagnóstico del 90%<sup>(4)</sup>, son los estudios de imagen que se realizan con más frecuencia. La intervención percutánea guiada por ecografía tiene utilidad diagnóstica y terapéutica y se recomienda como la primera línea de tratamiento<sup>(2,6)</sup>. El manejo de los pacientes puede incluir también tratamiento antibiótico, especialmente en los casos con sepsis. En los casos de colecciones < 4 cm asintomáticas solo se realiza vigilancia<sup>(3)</sup>. En caso de que no se resuelva el cuadro con el drenaje percutáneo, se puede llevar al paciente a una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con esfinterotomía y la opción de inserción de *stent*<sup>(2)</sup>. Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran quistes, seromas, pseudoquistes, hematoma y abscesos hepáticos. Presentamos el caso de un paciente con bilioma espontáneo.

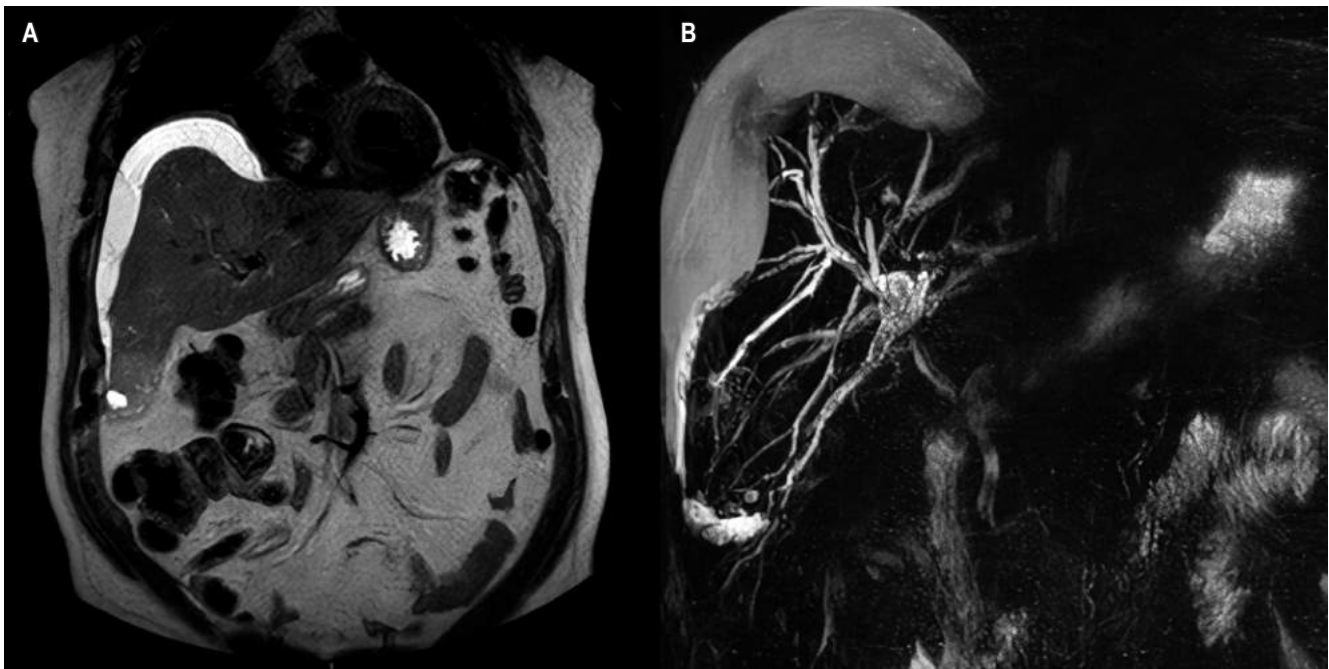
## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 55 años, con antecedente de colecistectomía vía laparoscópica ocho años atrás. Consultó

por un cuadro clínico de dos días de evolución consistente en dolor abdominal en el hemiabdomen superior, más acentuado en el hipocondrio derecho, tipo cólico, irradiado al dorso, asociado a fiebre y náuseas.

En los estudios de laboratorio a su ingreso se encontró que presentaba leucocitosis con neutrofilia, hiperbilirrubinemia (bilirrubina total: 2 mg/dL, bilirrubina directa: 1,72 mg/dL), elevación de la fosfatasa alcalina (148 U/L, normal: 35-104 U/L), elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT: 89 U/L, normal: 0-41 U/L) y proteína C-reactiva elevada (PCR: 32 mg/dL). Tenía tiempos de coagulación, electrolitos, azoados, niveles de aspartato-aminotransferasa (AST normal: 0-40 U/L) y amilasa normales. Ante la sospecha de colangitis, se inició el manejo antibiótico empírico con ceftriaxona y metronidazol.

Se tomó una ecografía abdominal en la que se describió dilatación de la vía biliar con la medición de la vía derecha: 5 mm, la izquierda: 4,8 mm y en la confluencia: 5,3 mm. También se describió una escasa cantidad de gas a nivel de las vías biliares intrahepáticas. Se tomó una colangiorresonancia con hallazgo de alteración focal en la región subcapsular del segmento VI hepático con imagen de 34 x 31 x 37 mm, de contenido heterogéneo e imágenes similares de menor tamaño, 10 y 13 mm, en el segmento VIII, sospechosas de abscesos; se documentó también líquido subcapsular hepático en el lóbulo derecho (112 mL) (**Figura 1**) y dilatación de la vía biliar intrahepática con imágenes de



**Figura 1.** Colangiorresonancia. **A.** En secuencia T2, colección subcapsular: bilioma. **B.** Reconstrucción 3D de la vía biliar. Archivo de Imágenes del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

microlitiasis en el conducto hepático derecho cerca a la confluencia y en el segmento intrapancreático del conducto colédoco. Pasadas 48 horas se realizó una resonancia magnética de abdomen con hallazgo de aumento del volumen de la colección subcapsular hepática (**Figura 2**), por lo que el paciente fue llevado a inserción de un catéter multipropósito. En el procedimiento se realizó un drenaje de 1600 mL de líquido de aspecto biliar purulento. El paciente continuó por 5 días con drenaje biliar de 350-500 mL diarios por el catéter multipropósito y con signos de respuesta inflamatoria, por lo que fue llevado a CPRE.



**Figura 2.** Resonancia magnética de abdomen. Se observa el aumento del volumen del bilioma. Archivo de Imágenes del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

En la CPRE se evidenció una estrechez de la vía biliar común, en la unión del tercio proximal con el tercio medio, con dilatación proximal a la confluencia de los conductos hepáticos (**Figura 3A**). Se realizó una papilotomía con drenaje de líquido biliar purulento y extracción de los cálculos con canastilla y balón. Se decidió la inserción de un *stent* de teflón de 10 Fr de 10 cm con un adecuado drenaje (**Figura 3B**).

El paciente requirió el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y soporte ventilatorio mecánico invasivo (VMI) después del procedimiento. El tratamiento antibiótico se cambió a fosfomicina + tigeciclina + aztreonam por aislamiento en el líquido del drenaje por el catéter multipropósito de *Enterobacter cloacae* resistente a carbapenem por metalobetalactamasa.

El paciente presentó posteriormente una evolución favorable, con tolerancia de destete de la VMI al día siguiente y egreso de la UCI. Los signos de respuesta inflamatoria sistémica desaparecieron al segundo día después de la CPRE. El volumen de drenaje por el catéter era < 50 mL desde el tercer día después del procedimiento. El catéter fue retirado al séptimo día después de la CPRE. En una ecografía de abdomen de control se había evidenciado que la colección residual era mínima. Se dio de alta al paciente al completar 7 días del tratamiento antibiótico dirigido con un plan de retiro del *stent* al completar 10 semanas.

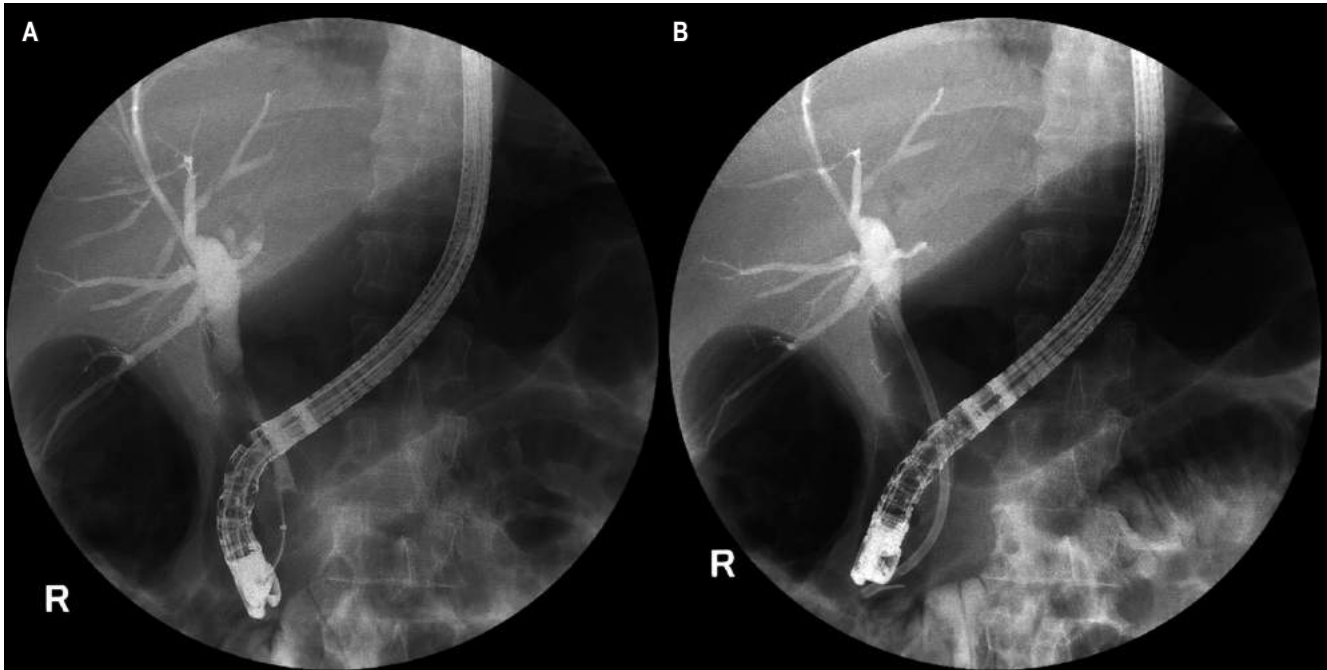
## DISCUSIÓN

El desarrollo de un bilioma espontáneo es un fenómeno infrecuente. Se han reportado casos en Estados Unidos<sup>(4,6)</sup>, México<sup>(1)</sup>, Perú<sup>(8)</sup>, Brasil<sup>(3)</sup>, Serbia<sup>(9)</sup>, Italia<sup>(5)</sup> e India<sup>(2,7)</sup>. Esta afección puede presentarse en hombres y mujeres. En estos reportes, la clínica que han presentado los pacientes incluye, además del dolor abdominal presente en casi todos los casos<sup>(1)</sup>, náuseas, emesis, presencia de masas insinuadas en la pared abdominal, acolia y coluria<sup>(2,3,5,8)</sup>.

Nuestro paciente tenía antecedente de colecistectomía laparoscópica hacía 8 años, a diferencia de otros casos reportados de pacientes sin antecedentes patológicos o quirúrgicos<sup>(2,3)</sup>. Existen reportes de caso de biliomas presentados 5 años<sup>(7)</sup>, 9 años<sup>(9)</sup> y 35 años<sup>(8)</sup> después de una colecistectomía abierta; nuestro caso es el de mayor tiempo reportado entre una colecistectomía por vía laparoscópica y la presentación de un bilioma espontáneo. El perfil hepático puede estar alterado en todos sus parámetros, estar alterado parcialmente como en el caso de nuestro paciente, o no estar alterado<sup>(2)</sup>. Nuestro paciente presentaba hallazgos de coledocolitiasis como otros casos descritos<sup>(2,3,6)</sup>, condición descrita asociada frecuentemente a bilioma espontáneo.

En nuestro caso, se realizó una ecografía inicialmente y se caracterizó mejor la lesión mediante colangiorensonancia y resonancia de abdomen. La resonancia magnética tiene un rendimiento diagnóstico de alrededor del 95%<sup>(4)</sup>. Nuestro paciente requirió tratamiento antibiótico debido a su estado séptico, con aislamiento de un germen multidrogorresistente.

En nuestro caso, el manejo incluyó drenaje percutáneo, pero el paciente persistió con abundante drenaje y signos de respuesta inflamatoria sistémica hasta 5 días después, por lo que fue llevado a CPRE con inserción de *stent* de teflón. En el caso de nuestro paciente, el aumento de la presión de la vía biliar, además de la obstrucción por la coledocolitiasis propuesto como etiología de estos casos de bilioma espontáneo<sup>(6)</sup>, estaba probablemente facilitado por la estenosis de la vía biliar común. Para los casos que no se resuelven



**Figura 3.** CPRE. **A.** Dilatación de la vía biliar en la unión del tercio proximal con el tercio medio de la vía biliar común, dilatación proximal a la confluencia de los conductos hepáticos. **B.** Después de la inserción de *stent* de 10 Fr de 10 cm de teflón. Archivo de Imágenes del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

con este manejo inicial, se han propuesto como intervenciones el drenaje transmural guiado por ecografía, o el acceso transpapilar/transfistular<sup>(10)</sup>. En un caso revisado se realizó el drenaje con un tubo en T y colecistectomía luego del fracaso de la CPRE con esfinterotomía. Después de la intervención endoscópica, el paciente tuvo inicialmente un deterioro clínico, pero presentó una evolución favorable, por lo que se dio de alta al terminar el esquema antibiótico de 7 días y el retiro del catéter multipropósito por drenaje mínimo, con evidencia ecográfica de reducción casi completa de la colección. Este es el primer caso de un bilioma espontáneo que se documenta en Colombia.

## CONCLUSIÓN

La aparición de biliomas espontáneos es un evento infrecuentemente documentado, posiblemente porque las lesiones pequeñas pueden cursar asintomáticas y resolverse sin tratamiento específico. En los pacientes con intervención de la vía biliar debe sospecharse esta complicación y recurrir a los estudios imagenológicos adecuados para hacer el

diagnóstico de forma temprana. La mayoría de los casos se resuelven con drenaje percutáneo, aunque en algunos casos es necesaria la intervención endoscópica de la vía biliar.

## Conflictos de interés

Ninguno.

## Fuentes de financiación

Ninguna.

## Créditos de los autores

José S. Cortés: conceptualización, investigación, recursos, redacción (borrador original, revisión y edición), visualización. Santiago Adolfo Polanía Liscano: conceptualización, investigación, recursos, redacción (borrador original, revisión y edición). Héctor Adolfo Polanía Liscano: conceptualización, validación, redacción (revisión y edición), supervisión, administración del proyecto.

## REFERENCIAS

---

1. Blake-Siemsens JC, Kortright-Farías M. Biloma retro-peritoneal espontáneo: reporte de un caso. *Cir Cir*. 2017;85(6):552-6. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.09.005>
2. Goel A, Gupta P, Bansal A. Spontaneous biloma: Report of two cases with review of the literature. *Int J Surg Med*. 2018;4(4):202-4.
3. Gössling PAM, Alves GRT, Silva RV de A, Corrêa JRM, Marques HF, Haygert CJP. Bilioma espontâneo: relato de caso e revisão da literatura. *Radiol Bras* 2012;45(1):59-60. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842012000100013>
4. Yousaf MN, D'Souza RG, Chaudhary F, Ehsan H, Sittambalam C. Biloma: A Rare Manifestation of Spontaneous Bile Leak. *Cureus*. 2020;12(5):e8116. <https://doi.org/10.7759/cureus.8116>
5. Della Valle V, Eshja E, Bassi EM. Spontaneous biloma: a case report. *J Ultrasound*. 2015;18(3):293-6. <https://doi.org/10.1007/s40477-013-0053-6>
6. Rizvi BS, Rajkumar A. Spontaneous Biloma: A Rare Complication of Acute Cholecystitis. *Off J Am Coll Gastroenterol* 2015;110(Suppl 1):S92. <https://doi.org/10.14309/00000434-201510001-00208>
7. Kannan U, Parshad R, Regmi SK. An unusual presentation of biloma five years following cholecystectomy: a case report. *Cases J*. 2009;2:8048. <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-8048>
8. Guzmán Calderón E, Salazar Ventura S, Monge Salgado E. Bilioma Subhepático: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Perú*. 2008;28:282-5. <https://doi.org/10.47892/rgp.2008.283.521>
9. Stojanovic M, Radojkovic Mi, Jeremic L. Double giant chronic bilomas with late presentation-9 years after cholecystectomy. *Langenbeck's Arch Surg*. 2008;393(4):617-8. <https://doi.org/10.1007/s00423-007-0270-6>
10. Lorenzo D, Bromberg L, Arvanitakis M, Delhaye M, Fernandez y Viesca M, Blero D, et al. Endoscopic internal drainage of complex bilomas and biliary leaks by transmural or transpapillary/transfistulary access. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(1):131-139.e6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2021.07.016>

# Neumatosis quística intestinal con neumoperitoneo encapsulado no quirúrgico: presentación de caso y revisión de la literatura

## Pneumatosis Cystoides Intestinalis with Non-surgical Encapsulated Pneumoperitoneum: Case Presentation and Literature Review

Camilo de Jesús Blanco-Avellaneda,<sup>1\*</sup>  Robin Germán Prieto-Ortiz.<sup>2</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Blanco-Avellaneda CJ, Prieto-Ortiz RG. Neumatosis quística intestinal con neumoperitoneo encapsulado no quirúrgico: presentación de caso y revisión de la literatura. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):111-116. <https://doi.org/10.22516/25007440.908>

<sup>1</sup> Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva, Unidad de Videoendoscopia del Restrepo Ltda., Uniendoscopia.com. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas CEHYD SAS. Bogotá, Colombia.

#### \*Correspondencia:

Camilo de Jesús Blanco-Avellaneda.  
[camiloblancoa@gmail.com](mailto:camiloblancoa@gmail.com)

Fecha recibido: 31/05/2022

Fecha aceptado: 16/12/2022



### Resumen

**Introducción:** la neumatosis quística intestinal es una entidad infrecuente, caracterizada por la presencia de quistes o burbujas de aire en la pared intestinal, usualmente asintomática. Sus formas no complicadas son manejadas conservadoramente y las graves requieren intervención quirúrgica. La presencia de neumoperitoneo es un hallazgo radiológico inquietante, pero no es indicador de intervención quirúrgica. **Caso clínico:** hombre de 23 años con pérdida de peso, diarrea y rectorragia, la colonoscopia mostró múltiples quistes violáceos localizados en el sigmoide y descendente que colapsaron tras la punción y biopsias, la tomografía axial computarizada (TAC) confirmó el diagnóstico y la presencia de un neumoperitoneo encapsulado. La ausencia de signos de potencial letalidad permitió un tratamiento conservador con remisión clínica durante los primeros 8 meses de seguimiento. **Discusión:** la fisiopatología de la neumatosis quística intestinal no está bien definida. En el paciente presentado el diagnóstico se realizó de forma incidental al realizar una colonoscopia por una rectorragia. El neumoperitoneo asintomático encapsulado debe interpretarse como un signo importante pero no determinante de intervención quirúrgica y su presencia junto con los antecedentes médicos, examen físico, bioquímico, endoscópico e imagenológico puede evitar cirugías innecesarias.

### Palabras clave

Neumatosis cistoide intestinal, neumoperitoneo, intestino grueso, colonoscopia, observación.

### Abstract

**Introduction:** Pneumatosis cystoides intestinalis (PCI) is a rare entity characterized by cysts or air bubbles in the intestinal wall, usually asymptomatic. Its uncomplicated forms are managed conservatively, and the severe ones require surgical intervention. The presence of pneumoperitoneum is a disturbing radiological finding but not an indicator of surgical intervention. **Clinical case:** A 23-year-old man presented with weight loss, diarrhea, and rectal bleeding; a colonoscopy showed multiple violaceous cysts in the sigmoid and descending colon that collapsed after puncture and biopsies. Computed tomography (CT) confirmed the diagnosis and the presence of an encapsulated pneumoperitoneum. The absence of signs of potential lethality allowed conservative treatment with clinical remission during the first eight months of follow-up. **Discussion:** The pathophysiology of PCI is not well defined. Our patient's diagnosis was incidental when performing a colonoscopy for rectal bleeding. Asymptomatic encapsulated pneumoperitoneum should be interpreted as an important but not decisive sign of surgical intervention. Its presence, along with the medical history and physical, biochemical, endoscopic, and imaging examination, can prevent unnecessary surgery.

### Keywords

Pneumatosis cystoides intestinalis, pneumoperitoneum, large intestine, colonoscopy, observation.

## INTRODUCCIÓN

La neumatosis quística intestinal (NQI) o neumatosis *cystioides intestinalis* (PCI) fue descrita por Du Vernoy en 1730<sup>(1)</sup>, es una entidad clinicopatológica poco frecuente, pero bien identificada por la presencia de bulas o quistes aéreos en la subserosa del intestino delgado y en la submucosa del colon<sup>(2)</sup>, especialmente transverso, descendente y sigmoide, con mayor proporción en hombres (2,4:1)<sup>(3)</sup>. Usualmente es asintomática o con síntomas inespecíficos como dolor abdominal, diarrea, rectorragia, obstrucción, flatulencia y tenesmo rectal<sup>(4)</sup>, y puede ser un hallazgo incidental en colonoscopias y en estudios radiológicos. Histopatológicamente se caracteriza por presentar estructuras quísticas revestidas de histiocitos y células gigantes con reacción inflamatoria granulomatosa con eosinófilos y elastosis<sup>(5)</sup>.

Etiológicamente puede ser primaria o idiopática (15%) y secundaria, asociada a otras enfermedades (85%)<sup>(3,6)</sup>; de acuerdo con su gravedad clínica, se clasifica en neumatosis intestinal potencialmente letal (LTPI) y neumatosis intestinal benigna (BPI)<sup>(4)</sup>. La ruptura de los quistes puede causar neumoperitoneo, aire en el epiplón o neumorroperitoneo en menos del 3% de los casos<sup>(7)</sup>, condiciones que obligan a decidir entre un manejo conservador o quirúrgico.

Se presenta el caso de un paciente de 23 años con cuatro meses de diarrea y rectorragia intermitente a quien en la colonoscopia se le encontró neumatosis quística que comprometía el sigmoide y descendente, asociada a colitis aguda infecciosa; la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen confirmó PCI y neumoperitoneo encapsulado. Se realizó un tratamiento conservador con antibiótico y presentó mejoría sin necesidad de cirugía luego de 8 meses de seguimiento.

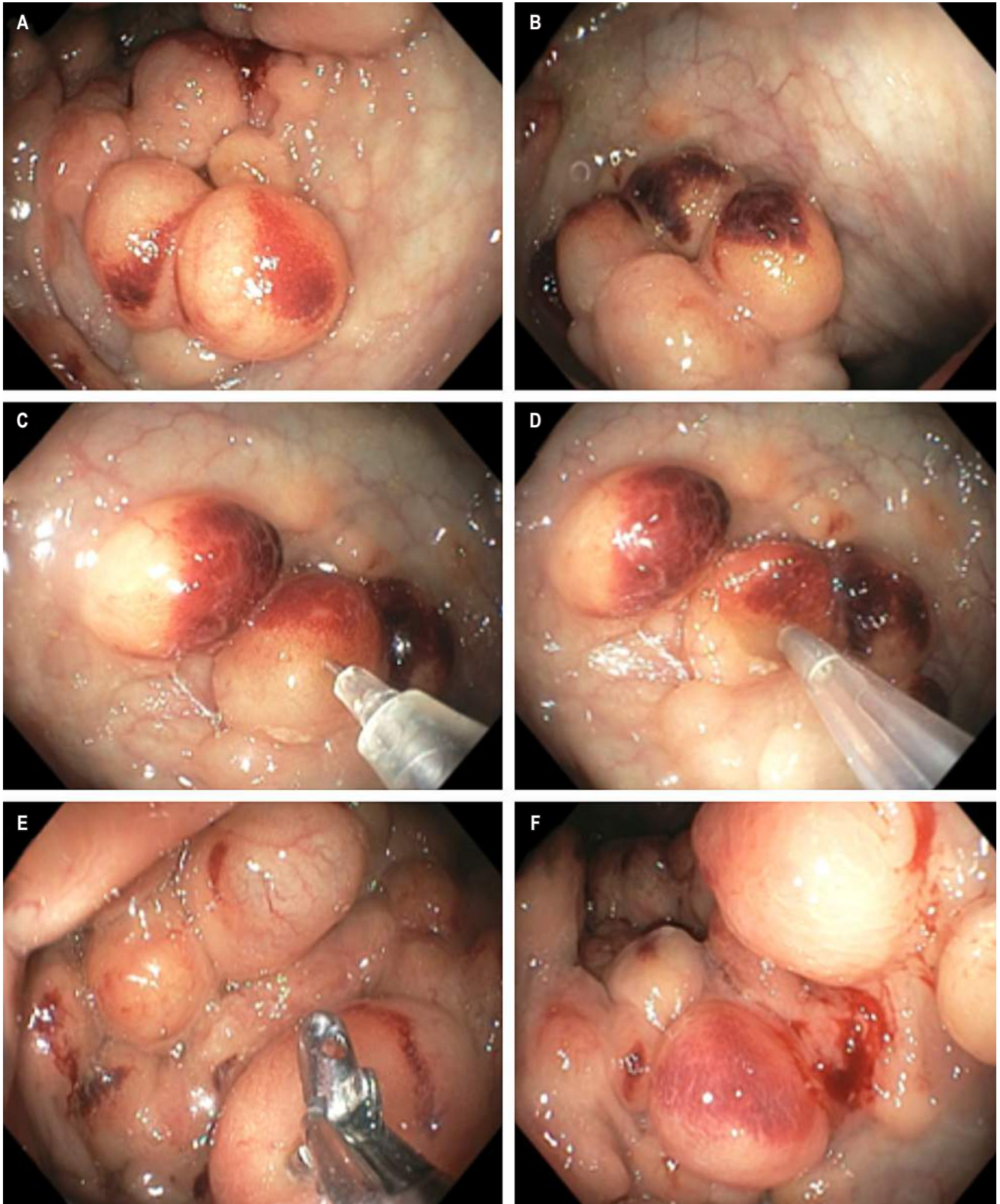
## CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 23 años, de procedencia urbana, con cuatro meses de episodios de tres días de duración, consistentes en incremento de la frecuencia en las deposiciones a tres al día y una en la noche, de consistencia líquida, con moco y sangre, asociados a distensión abdominal, flatulencia, pujo y tenesmo rectal, además de pérdida de 7 kg de peso. Tenía antecedente de tratamiento con isotretinoína por acné durante 4 años y vacuna para la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) con la primera dosis de la vacuna de Pfizer; el coproscópico informó *blastocystis hominis*, Sudán III en materia fecal negativa y sangre oculta positiva; fue tratado como colitis amebiana con metronidazol y probiótico, con una mejoría rápida de la diarrea, pero con recaída sintomática a los 8 días.

En el examen físico los signos vitales fueron normales. Tenía peso de 67 kg, talla de 1,78 m e índice de masa corporal (IMC) de 21,15 kg/m<sup>2</sup>, sin hallazgos relevantes. Los laboratorios informaron proteína C-reactiva (PCR < 6,0), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no reactivo, calprotectina fecal < 15 y antígeno carcinoembrionario < 0,5, con perfil hepático y renal normales. Con diagnóstico de diarrea prolongada y rectorragia en estudio, se realizó una endoscopia digestiva alta con la que se diagnosticó gastritis aguda erosiva y gastritis crónica difusa corporoantral, *Helicobacter pylori* (-) y biopsias de duodeno que descartaron enfermedad celíaca. En la colonoscopia, la mucosa rectal y del colon entre el ángulo esplénico y el íleon terminal fueron normales, pero en el sigmoide y descendente se encontraron múltiples lesiones quísticas, redondeadas, rojizas oscuras, confluentes, de hasta 1,5 cm, con mucosa suprayacente erosionada y blandas a la palpación con pinza (**Figuras 1A y B**). Ante la duda por el contenido líquido o aéreo de los quistes, se realizó una punción con aguja fina en uno de los de mayor tamaño, sin salida de líquido y con colapso completo del quiste (**Figuras 1C y D**); igual situación se dio al tomar una biopsia de la pared de otro de los quistes, el cual también tenía colapso (**Figura 1E y F**), hallazgos compatibles con neumatosis quística colónica asociada a colitis aguda erosiva de probable etiología infecciosa o parasitaria. No hubo dolor ni distensión abdominal u otro síntoma al final de la colonoscopia.

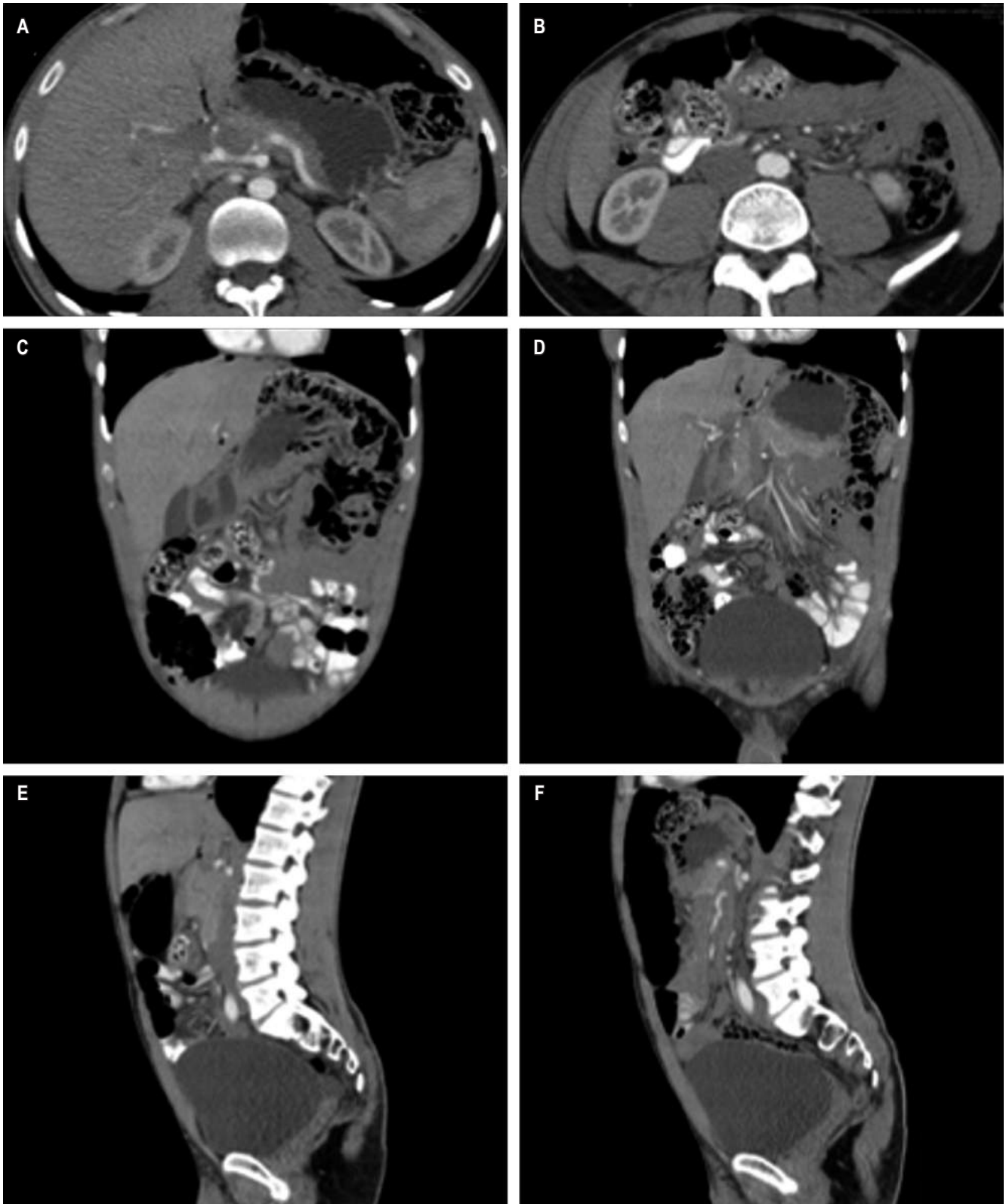
La TAC de abdomen con contraste mostró múltiples burbujas de aire de paredes delgadas, sin extravasación de medio de contraste, predominantemente de distribución perihepática y, en menor grado, subfrénica izquierda (**Figuras 2A y B**), con múltiples burbujas de aire extraluminales, localizadas especialmente en las paredes de colon descendente y sigmoide (**Figuras 2C y D**), algunas de ellas en racimos, adheridas y adyacentes a una “cámara de neumoperitoneo encapsulada” de aproximadamente 160 mm de diámetro mayor en vecindad con el ángulo esplénico (**Figuras 2E y F**), compatibles con los hallazgos endoscópicos de PCI.

La histopatología de la pared quística informó un proceso inflamatorio crónico hemorrágico con erosión focal, proliferación fibroblástica con angiectasias y neovascularizaciones reactivas multifocales. El análisis multidisciplinario integral de PCI con neumoperitoneo asintomático orientó a un tratamiento conservador con tinidazol 500 mg dos veces al día por 15 días, rifaximina 550 mg dos veces al día por 15 días, pinaverio/dimeticona 100/200 mg dos veces al día por 30 días,esomeprazol 40 mg/día por 30 días y fibra no soluble 20 mg/día por 30 días, con una marcada mejoría sintomática y desaparición de la diarrea y la



**Figura 1.** Colonoscopia. **A y B.** Múltiples imágenes quísticas en racimo en el sigmoide y descendente, con mucosa erosionada suprayacente por colitis aguda. **C y D.** Punción con aguja fina y succión de aire, sin salida de líquido, con colapso completo de la burbuja. **E y F.** Biopsia de la pared del quiste con colapso de la burbuja. Fuente: archivo de los autores.





**Figura 2.** TAC de abdomen. **A y B.** Corte sagital. Neumatosis quística colónica en racimo, con múltiples burbujas de aire de paredes delgadas, sin extravasación del medio de contraste. **C y D.** Corte coronal. Múltiples burbujas de aire extraluminales, localizadas en las paredes del colon descendente y sigmoide. **E y F.** Corte axial. Neumoperitoneo en el abdomen anterior, de 16 cm de diámetro en vecindad con el hígado y en continuidad con las burbujas del ángulo esplénico del colon. Fuente: archivo de los autores.

rectorragia, que se mantuvo hasta el seguimiento realizado durante 8 meses.

## DISCUSIÓN

La neumatosis *cystioides intestinalis* se caracteriza por la presencia de quistes con gas en la submucosa o subserosa intestinal, ocurre en el intestino grueso en el 46% de los casos (especialmente en el sigmoide), el intestino delgado (27%), el estómago (5%), el intestino delgado y colon (7%), y muy ocasionalmente en el duodeno y recto<sup>(3,8)</sup>.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos atribuidos, se incluyen inflamación, daño físico de la mucosa intestinal, desequilibrio nutricional, disbiosis, dismotilidad gastrointestinal y disfunción inmunológica, asociados a factores predisponentes como cirugías con anastomosis intestinales, quimioterapia (rituximab, cetuximab), esclerodermia, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad pulmonar, uso de medicamentos para la diabetes (voglibosa, acarbose), o uso de tricloroetileno e inhibidores de tirosina-cinasa (sinutinib)<sup>(8)</sup>.

Su etiología es imprecisa e incluye teorías como la “mecánica” debido a que la obstrucción intestinal aumenta la presión intraluminal y promueve la formación de quistes; “pulmonar”, por enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC, asma) en donde la ruptura de alvéolos y el neumomediastino subsecuente causan una disección aérea a lo largo de la aorta y de los vasos mesentéricos, terminando el aire en la pared intestinal; “bacteriana”, por el gas producido por las bacterias intestinales que atraviesan la mucosa y llegan hasta la submucosa; “deficiencia química y nutricional”, por fermentación bacteriana de los carbohidratos con producción aumentada de gas que penetra a la pared intestinal; “inmunológica” o por toxicidad intestinal (uso de quimioterapia y terapia hormonal) que genera paso de aire por disfunción funcional y orgánica de la pared intestinal<sup>(9)</sup>.

El diagnóstico se puede sospechar ante el hallazgo por colonoscopia óptica (CO) de quistes intramurales en racimos de color violáceo, que por la inflamación de la mucosa suprayacente simulan un contenido líquido; así como por la punción con aguja fina, en la cual se observa el colapso del quiste sin salida de líquido, o al apreciar la salida de burbujas del quiste al tomar biopsias bajo el agua<sup>(6)</sup>.

La colonoscopia virtual y la TAC de abdomen son los exámenes confirmatorios del diagnóstico mediante el hallazgo de quistes como racimos de uvas o en panal de abejas localizados en la pared intestinal y que en reconstrucciones con ventana de pulmón evidencian contenido gaseoso. En casos asociados a formas graves de PCI se puede observar dilatación intestinal, oclusión arterial o venosa, ascitis y gas venoso portohepático o portomesentérico<sup>(4,9)</sup>.

La PCI usualmente es asintomática (incluso con neumoperitoneo), o puede presentar síntomas inespecíficos; en estos

casos el tratamiento puede ser conservador mediante observación y seguimiento<sup>(4,6,8)</sup>, oxigenoterapia hiperbárica<sup>(10)</sup>, antibióticos (metronidazol, tinidazol, rifaximina, quinolonas), probióticos tipo *Bifidobacterium*, terapia endoscópica como aspiración con aguja fina<sup>(6,11)</sup> o resección electroquirúrgica de alta frecuencia de las paredes quísticas o escleroterapia, sin recomendarse el uso de argón plasma debido a la posible explosión por metano<sup>(8)</sup>, y cambio de quimioterapéuticos (tipo citostáticos o terapias moleculares dirigidas e inhibidores de tirosina-cinasa para patología tumoral metastásica esofágica, pulmonar, renal o de otro tipo)<sup>(12)</sup>.

En estos pacientes, el neumoperitoneo debe considerarse un signo incidental, y se deben descartar otras etiologías de neumoperitoneo no quirúrgico como aire posoperatorio retenido o causas torácicas, ginecológicas o abdominales, que en pacientes asintomáticos se pueden resolver espontáneamente, de modo que se evitan cirugías innecesarias<sup>(13)</sup>.

En pacientes sintomáticos con dolor abdominal, obstrucción intestinal, sangrado, irritación peritoneal, acidosis, gas portal y neumoperitoneo, debe considerarse la intervención quirúrgica dada la potencialidad de colitis isquémica, necrosis u obstrucción intestinal en curso<sup>(2,14)</sup>. La decisión de cirugía debe basarse en la presencia de condiciones asociadas de riesgo, un examen físico que sugiera peritonitis, predictores analíticos de mal pronóstico (pH < 7,3, bicarbonato < 20 mL/L, lactato > 2 mmol/L, amilasa sérica > 200 U/L) o la presencia de gas venoso portal<sup>(15)</sup>. El neumoperitoneo por sí solo no es ni predictor de gravedad ni indicador de cirugía de urgencia<sup>(13)</sup>.

Quirúrgicamente se puede encontrar una PCI en el sigmoide con un vólvulo crónico causante de la obstrucción parcial intermitente o perforación con peritonitis, que requerirá sigmoidectomía<sup>(14,16)</sup>. Si no se encuentra perforación visceral, peritonitis o indicación de resección intestinal, se puede terminar la cirugía y continuar con el manejo conservador según la causa etiológica<sup>(13)</sup>.

No existen guías de manejo para la PCI y en la mayoría de los casos se realiza de forma conservadora. En este paciente, el hallazgo incidental de neumoperitoneo con ausencia de síntomas, con un examen físico y paraclínicos normales, sin sospecha de peritonitis, permitió un tratamiento no quirúrgico basado en antibióticos para la colitis aguda infecciosa asociado, y se obtuvo una remisión sintomática hasta el octavo mes de seguimiento. Se realizará seguimiento colonoscópico, histopatológico y tomográfico al año del diagnóstico.

## CONCLUSIONES

En pacientes con un hallazgo incidental de PCI, las decisiones diagnósticas y terapéuticas deben ser rápidas, basadas en el análisis multidisciplinario de los antecedentes, el exa-

men físico y el análisis bioquímico, endoscópico, histopatológico e imagenológico.

El hallazgo de neumoperitoneo en estos pacientes debe ser un signo de alarma, pero no un indicador absoluto de intervención quirúrgica.

### Consentimiento informado

Se obtuvo consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación del caso y de sus imágenes adjuntas.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

### Fuente de financiación

La presentación de este caso fue autofinanciada.

## REFERENCIAS

1. Du Vernoy JG. Aer intestinorum tam sub extima quam intima tunica inclusus: observationes anatomicae Acad. Aient Imp Petropol. 1730;5:213-25.
2. Rodríguez García R, Ramos Grande T, Muñoz Bellvís L. Pneumatosis cystoides intestinalis: a rare cause of acute abdomen. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(10):813-814. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.6906/2020>
3. Wu LL, Yang YS, Dou Y, Liu QS. A systematic analysis of pneumatosis cystoids intestinalis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(30):4973-8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i30.4973>
4. Di Pietropaolo M, Trinci M, Giangregorio C, Galluzzo M, Miele V. Pneumatosis cystoides intestinalis: case report and review of literature. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(1):31-36. <https://doi.org/10.1007/s12328-019-00999-3>
5. Miwa W, Hiratsuka T, Sato K, Kato Y. Pneumatosis cystoides intestinalis lesions changing into yellowish plaque-like elastosis lesions during healing. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(6):1165-1172. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01130-7>
6. Ling F, Guo D, Zhu L. Pneumatosis cystoides intestinalis: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):176. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1087-9>
7. Dawe N, Akhtar S. Pneumatosis intestinalis presenting with a pneumoperitoneum in a patient with chronic bronchiectasis: a delayed diagnosis of superior mesenteric artery ischaemia. *BMJ Case Rep.* 2010;2010:bcr0120102622. <https://doi.org/10.1136/bcr.01.2010.2622>
8. Wang YJ, Wang YM, Zheng YM, Jiang HQ, Zhang J. Pneumatosis cystoides intestinalis: six case reports and a review of the literature. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0794-y>
9. Brighi M, Vaccari S, Lauro A, D'Andrea V, Pagano N, Marino IR, et al. "Cystamatic" Review: Is Surgery Mandatory for Pneumatosis Cystoides Intestinalis? *Dig Dis Sci.* 2019;64(10):2769-2775. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05767-4>
10. Nakatani K, Kato T, Okada S, Matsumoto R, Nishida K, Komuro H, et al. Successful treatment with hyperbaric oxygen therapy for pneumatosis cystoides intestinalis as a complication of granulomatosis with polyangiitis: a case report. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):263. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1421-1>
11. Takahashi K, Fujiya M, Ueno N, Ando K, Kashima S, Moriichi K, et al. Endoscopic Fine-Needle Aspiration Is Useful for the Treatment of Pneumatosis Cystoides Intestinalis With Intussusception. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):13. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000069>
12. de la Serna S, Luna A, de la Rosa H. Intestinal pneumatosis and pneumoperitoneum in an oncological scenario: a change of attitude. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(1):68-69. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.5333/2017>
13. Ribolla M, Conti L, Baldini E, Palmieri G, Grassi C, Banchini F, et al. Asymptomatic pneumoperitoneum in pneumatosis coli: A misleading operative indication. *Int J Surg Case Rep.* 2020;69:92-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.03.042>
14. Nishimura JM, Farzaneh T, Pigazzi A. Pneumatosis coli causing pneumoperitoneum. *J Surg Case Rep.* 2017;2017(1):rjw233. <https://doi.org/10.1093/ijscr/rjw233>
15. DuBose JJ, Lissauer M, Maung AA, Piper GL, O'Callaghan TA, Luo-Owen X, et al. Pneumatosis Intestinalis Predictive Evaluation Study (PIPES): a multicenter epidemiologic study of the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(1):15-23. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318298486e>
16. Camargo González NE, Benavides González MA, Parra Medina R, Pérez Hernández CJ. Neumatosis quística intestinal en un adulto joven sin antecedentes clínicos: reporte de caso. *Revista colombiana de Gastroenterología.* 2021;36(Supl. 1):47-51. <https://doi.org/10.22516/25007440.530>

# Norman R. Barrett (1903-1979)

Ricardo Oliveros-Wilches,<sup>1\*</sup>  Gustavo Aguirre-Bermudez,<sup>1</sup>  Ana Deise Bonilla-Castañeda.<sup>1</sup> 

## ACCESO ABIERTO

### Citación:

Oliveros-Wilches R, Aguirre-Bermudez G, Bonilla-Castañeda AD. Norman R. Barrett (1903-1979). *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):117-118. <https://doi.org/10.22516/25007440.1032>

<sup>1</sup> Cirujano gastrointestinal y Endoscopista digestivo. Grupo de Cirugía gastrointestinal y Endoscopia digestiva. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: Ricardo Oliveros Wilches. [roliveros4@yahoo.es](mailto:roliveros4@yahoo.es)

Fecha recibido: 23/02/2023

Fecha aceptado: 25/02/2023



Norman R. Barrett, australiano de nacimiento, realizó sus estudios como médico y cirujano en Gran Bretaña, donde trabajó prácticamente toda su vida. Se especializó en cirugía de tórax en los Estados Unidos. Su interés particular siempre fue el esófago distal, del que publicó más de 70 artículos científicos, y es recordado principalmente por la descripción del esófago revestido por epitelio columnar, una entidad denominada posteriormente como *esófago de Barrett*. Es una peculiaridad interesante de la historia de la medicina que se le recuerde con el nombre de una enfermedad sobre la que se equivocó al menos cuando la describió por primera vez. Fue catalogado como el *decano de la cirugía torácica*.

Nació el 16 de mayo de 1903 en North Adelaide en Australia, hijo de Catherine Hill Connor y Alfred Barrett. Cuando tenía 10 años se trasladó con su familia a Inglaterra. Se educó en Cambridge en el Eton College y en el Trinity College, su formación médica y quirúrgica se llevó a cabo en el St. Thomas Hospital de Londres, y se graduó en 1928. En esta institución realizó su especialización en cirugía y trabajó allí por el resto de su vida<sup>(1,2)</sup>.

En 1935 viajó a los Estados Unidos a la Clínica Mayo. Su propósito era realizar una especialización en cirugía gastrointestinal, pero el Dr. Donald Balfour lo acercó a la cirugía torácica. Cuando regresó al St. Thomas Hospital de Londres se dedicó a la tuberculosis pulmonar y a la cirugía de la hidatidosis pulmonar, y promovió la enucleación de los quistes para evitar derrames y contaminación (procedimiento conocido como *la técnica de Barrett*)<sup>(1,3)</sup>.

En 1948 se creó el servicio de cirugía torácica y fue nombrado como su primer jefe. En 1946 escribió sobre la ruptura espontánea del esófago (síndrome de Boerhaave) para la primera edición de la revista *Thorax* aprovechando un caso original de Morell Mackenzie y otros casos reportados, y comentó que la presentación de esta entidad es una de las situaciones más dramáticas y más terribles en el campo de la cirugía. Su interés en el esófago y la historia de la medicina se combinaron en este artículo, que al parecer se describe como un placer de leer<sup>(1,3)</sup>.

Tras haber estudiado a fondo todos los aspectos de esta afección, Barrett solo tuvo que esperar a que se le presentara un caso adecuado y un año más tarde, el 7 de marzo de 1947, llevó a cabo la primera reparación con éxito de esta entidad<sup>(3)</sup>.

Dentro de su trabajo, mostró interés en variados temas de patología torácica, en la que realizó contribuciones originales, entre las cuales se destacaron el reflujo gastroesofágico, cirugía del quiste hidatídico pulmonar, tumores de la pared torácica y uso de drenajes. Fue quien promovió en Inglaterra la operación de Heller para la acalasia con el resultado de que allí se aceptó antes que en otros países<sup>(2-4)</sup>. Algunos de los trabajos

más importantes de Barrett estuvieron dirigidos al método para el examen citológico del esputo en el diagnóstico de neoplasias pulmonares<sup>(2)</sup>.

El esófago inferior fue su gran interés. En 1950 publicó en el *British Journal of Surgery*: “Chronic peptic ulcer of the esophagus and oesophagitis”, en el cual describió una serie de pacientes con úlceras en un órgano tubular intratorácico que parecía ser esófago, excepto porque tenía epitelio columnar tipo gástrico, a lo que Barrett interpretó como un segmento de estómago en el tórax, generado por la tracción de un esófago corto congénito. En su descripción, el Dr. Barrett no identificó metaplasia intestinal en el epitelio columnar<sup>(3,4)</sup>.

Las células calcificiformes de tipo intestinal en el esófago revestido por epitelio columnar fueron descritas por primera vez en 1951 por Bosher y Taylor<sup>(5,6)</sup>. Más tarde, en 1953 Allison y Johnston señalaron que Barrett se había equivocado, y lo que había descrito como estómago en realidad era esófago revestido por epitelio columnar<sup>(3,4)</sup>.

Los argumentos de Allison y Johnstone fueron finalmente aceptados por Barrett en un informe publicado en 1957, en el que sugería que la afección debía denominarse *esófago inferior revestido por epitelio columnar* (Figura 1)<sup>(5,7)</sup>.

En 1959, se aceptó la idea de que era una metaplasia secundaria a reflujo gastroesofágico. Barrett nunca reclamó ser el primero en describir el esófago distal cubierto por epitelio columnar, e inclusive mencionó 9 reportes previos posibles. Fue Philip Allison en 1953 en la revista *Thorax* quien acuñó el nombre de *úlceras de Barrett* a las úlceras pépticas crónicas del esófago con epitelio tipo gástrico, a lo que se denominó *esófago de Barrett*<sup>(3,4)</sup>.

Fue editor de la revista *Thorax* desde su inicio en 1946 hasta 1971. Publicó más de 70 artículos. Se caracterizaba por comenzar sus escritos con una revisión histórica detallada del tema. Se preocupaba mucho porque los artículos científicos tuvieran una escritura elegante, lo que demostraba su brillante ingenio<sup>(3,4)</sup>.

Recibió distinciones como Maestro en Cirugía en 1935, presidente de la Sociedad Torácica de Gran Bretaña e

# SURGERY

Vol. 41

JUNE, 1957

No. 6

## Original Communications

### THE LOWER ESOPHAGUS LINED BY COLUMNAR EPITHELIUM

N. R. BARRETT, LONDON, ENGLAND

#### DEFINITIONS

THE ideas discussed here are not based upon statistics nor upon a large collection of specimens; they are based upon thinking about a few unusual cases of esophageal disease. I have rejected or modified in the light of future experiences. I have not static and there is no opinion relating to certain points which are sounded.

This paper concerns a condition which is denied by some, misunderstood by others, and has a history because they have called a variety of names. The most accurate description is that it is a state in which the lower esophagus is lined by columnar epithelium. This does not carry certain implications which are not mentioned.



Figura 1. Trabajo original de Barrett publicado en *Surgery*<sup>(7)</sup>.

Irlanda en 1962 y miembro honorario de la Asociación Americana de Cirugía Torácica. Fue docente en las Universidades de Oxford, Cambridge y Birmingham<sup>(1)</sup>. Recibió el apodo de “Pasty” (por el aspecto sonrosado de sus mejillas en su juventud) y fue muy conocido con este sobrenombre durante el resto de su vida<sup>(2,3)</sup>.



Barrett fue diagnosticado de Parkinson a los 61 años. Los efectos físicos de su enfermedad nunca fueron graves, pero Barrett se sentía deprimido por el deterioro y sentía ansiedad ante un futuro empeoramiento. Barrett no toleró el nuevo fármaco L-dopa, lo que le desencadenó una gran depresión. Se retiró a los 65 años y murió el 8 de enero de 1979 a los 75 años como consecuencia de un accidente cerebrovascular. Fue catalogado como el *decano de la cirugía esofágica*<sup>(1,3)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Parquet RA, Norman R. Barrett. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011;41(3):189.
2. Edison E, Agha R, Camm C. Norman Barrett (1903-1979): Unorthodox pioneer of thoracic and oesophageal surgery. *J Med Biogr*. 2016;24(2):219-27. <https://doi.org/10.1177/0967772013506537>
3. Lord RV. Norman Barrett, “doyen of esophageal surgery”. *Ann Surg*. 1999;229(3):428-39. <https://doi.org/10.1097/0000658-199903000-00018>
4. Silva A, Sáenz R. Biografía de Norman R. Barrett. *Gastroenterol Latinoam*. 2011;22(1):57-58.
5. Gindea C, Birla R, Hoara P, Caragui A, Constantinoiu S. Barrett esophagus: history, definition and etiopathogeny. *J Med Life*. 2014;7 Spec No. 3(Spec Iss 3):23-30.
6. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology*. 1996;110(2):614-21. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v110.agast960614>
7. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*. 1957;41(6):881-94.

# Un comentario acerca de los marcadores de severidad de la apendicitis aguda

## A comment about markers of severity of acute appendicitis

Jorge Andrés Castrillón-Lozano,<sup>1\*</sup>  Hellen Bonilla-Vergara.<sup>2</sup> 

### ACCESO ABIERTO

#### Citación:

Castrillón-Lozano JA, Bonilla-Vergara H. Un comentario acerca de los marcadores de severidad de la apendicitis aguda. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(1):119-120. <https://doi.org/10.22516/25007440.996>

**Palabras clave:** apendicitis, diagnóstico, mortalidad.

**Keywords:** Appendicitis; Diagnosis; Mortality.

<sup>1</sup> Estudiante de medicina, Universidad Cooperativa de Colombia. Medellín, Colombia.  
<sup>2</sup> Estudiante de medicina. Universidad del Tolima. Ibagué, Colombia.

\*Correspondencia: Jorge Castrillón.  
[jorge.castrillon@campusucc.edu.co](mailto:jorge.castrillon@campusucc.edu.co)

Fecha recibido: 06/02/2022  
Fecha aceptado: 02/02/2023



Se ha estudiado con gran interés el manuscrito de Vargas-Rodríguez y colaboradores<sup>(1)</sup> titulado *Marcadores de severidad de la apendicitis aguda: estudio de prueba diagnóstica*, que tuvo por objetivo determinar los posibles marcadores de gravedad en la apendicitis aguda con fines diagnósticos y para el manejo oportuno de la apendicitis, y de esta manera evitar posibles complicaciones. Se incluyeron a 239 pacientes y se concluyó que la elevación de la proteína C-reactiva (PCR) y del porcentaje de neutrófilos > 85% son los reactantes de fase aguda que presentan mejores características diagnósticas.

Delgado-Miguel y colaboradores<sup>(2)</sup> en su estudio incluyeron a 1269 pacientes sometidos a apendicectomía y concluyeron que el índice neutrófilo-linfocito (INL) puede considerarse el parámetro preoperatorio con la sensibilidad (84,2%) y la especificidad (83,8%) más alta para la predicción de la ausencia de apendicitis en casos donde haya alguna sospecha clínica. Puntualizan que es una herramienta de cribado simple y de bajo costo que debería tenerse siempre en cuenta para evitar apendicectomías negativas.

Por su parte, en su revisión sistemática, Dale<sup>(3)</sup> enfatiza que la procalcitonina (PCT) no resulta útil en el diagnóstico de la apendicitis aguda, pero sí identificaron tasas más altas de PCT en pacientes con apendicitis aguda complicada. Estadísticamente, el nivel de PCT fue significativamente diferente ( $p < 0,05$ ) en estos dos tipos de condiciones.

Krishnan y colaboradores<sup>(4)</sup> en su metaanálisis analizaron los niveles de volumen plaquetario medio (VPM) y hallaron que no hubo diferencia significativa en los niveles entre niños con apendicitis aguda en comparación con los controles sanos, lo que demostró la baja utilidad del VPM para el diagnóstico de esta entidad clínica. En contraste, Tullavardhana y colaboradores<sup>(5)</sup> en su metaanálisis refieren claramente que los valores más bajos de VPM pueden funcionar como un marcador para predecir la apendicitis aguda, pero no lograron demostrar una predicción para apendicitis aguda complicada y sugieren seguir utilizando sistemas de puntuación clínica.

Ayeni y colaboradores<sup>(6)</sup> respaldan el uso de la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y la proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) para estratificar el riesgo de niños con apendicitis confirmada en entornos de recursos económicos limitados o donde no se encuentren los exámenes diagnósticos necesarios. Para el NLR, hallaron una sensibilidad del 70,3% y una especificidad del 70% con valor predictivo positivo (VPP) del 84,6% y un valor predictivo negativo (VPN) del 50,2%, y para el PLR, una sensibilidad del 64% y una especificidad del 61% con un VPP del 79,3% y un VPN del 42%. Se concluyó que estos marcadores son sinérgicos y son fiables en la predicción de apendicitis aguda complicada.

A manera de conclusión, el abordaje de la apendicitis aguda representa un desafío, debido al amplio abanico de posibilidades inherentes a su clínica y actualmente es creciente la cantidad de evaluaciones y análisis de métodos alternativos que permitan decisiones más certeras y tratamientos más adecuados. Cabe resaltar la importancia de la

realización de trabajos como estos, que caracterizan poblaciones para extrapolar a muestras de similares características y mediante el análisis de los marcadores de gravedad en apendicitis aguda establezcan pautas para un diagnóstico oportuno y reducción de complicaciones.

## REFERENCIAS

---

1. Vargas Rodríguez LJ, Barrera Jerez JF, Ávila Ávila KA, Rodríguez Monguí DA, Muñoz Espinosa BR. Marcadores de severidad de la apendicitis aguda: estudio de prueba diagnóstica. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2022;37(1):3-9. <https://doi.org/10.22516/25007440.538>
2. Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano A, San Basilio M, Miguel-Ferrero M, de Ceano-Vivas M, Martínez L. The role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in avoiding negative appendectomies. *An Pediatr (Engl Ed).* 2023;98(1):12-18. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2022.08.005>
3. Dale L. The Use of Procalcitonin in the Diagnosis of Acute Appendicitis: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(10):e30292. <https://doi.org/10.7759/cureus.30292>
4. Krishnan N, Anand S, Pakkasjärvi N, Bajpai M, Dhua AK, Yadav DK. Mean Platelet Volume in the Diagnosis of Acute Appendicitis in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(7):1596. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071596>
5. Tullavardhana T, Sanganositi S, Chartkitchareon A. Role of platelet indices as a biomarker for the diagnosis of acute appendicitis and as a predictor of complicated appendicitis: A meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;66:102448. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102448>
6. Ayeni A, Mahmood F, Mustafa A, Mcleish B, Kulkarni V, Singhal S, et al. Predicting the severity of acute appendicitis in children using neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR). *Cureus.* 2022;14(8):e28619. <https://doi.org/10.7759/cureus.28619>



# Revista Colombiana de Gastroenterología

## Directrices para autores

**Tipo de artículos.** La Revista Colombiana de Gastroenterología publica los siguientes tipos de manuscritos:

- **Editoriales:** siempre a cargo del Editor o por solicitud expresa del Comité Editorial. Opinión de un experto sobre alguna temática de interés, las tendencias científicas, de investigación o el estado del arte de algún tema de gastroenterología o uno de los artículos contenidos en el número específico de la RCG. Los Editoriales y las notas editoriales no son sometidos a evaluación por pares externos.
- **Trabajos originales:** informes científicos de los resultados de investigaciones clínicas originales. Este tipo de trabajos son sometidos a evaluación por dos pares externos. Extensión máxima del resumen: 250 palabras. Máximo de palabras para el manuscrito: 6.000. Máximo número de referencias: 60
- **Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis:** revisiones sistemáticas de la literatura o metaanálisis en un tema específico. No se aceptan revisiones narrativas. Estos trabajos son sometidos a la evaluación de dos pares externos. Extensión máxima del resumen 250 palabras, máximo de palabras para el manuscrito: 6.000 y máximo número de referencias: 80.
- **Revisiones de tema:** Solicitadas directamente por el Comité Editorial a personas expertas en el tema o como soporte de un caso clínico interesante.
- **Presentaciones de casos:** trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial. Deben acompañarse de una revisión breve de la literatura pertinente. Este tipo de artículos es sometido al menos a la evaluación de un par externo. Extensión máxima del resumen: 250 palabras. Máximo de palabras para el manuscrito: 3.500. Referencias: máximo 40
- **Sección del residente:** En esta sección los residentes del área de la gastroenterología o cualquiera de sus áreas afines, pueden someter de manera abierta artículos originales o de revisión realizados solos o en compañía de sus profesores. Estos artículos serán sometidos a proceso de revisión por pares externos.
- **Cartas al editor:** comentarios breves sobre algún trabajo publicado en la Revista Colombiana de Gastroenterología. La decisión sobre la publicación de las cartas recibidas queda a discreción del Comité Editorial.

La Revista Colombiana de Gastroenterología recibe artículos científicos que deben ajustarse a las siguientes normas de edición, cuyo incumplimiento será causal de rechazo.

1. Los trabajos presentados como colaboración a la Revista Colombiana de Gastroenterología 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 publicado anteriormente, aunque haya sido en otros idiomas. El proceso de revisión contempla el uso de herramientas de detección de plagio.

2. **Autores:** Los nombres de los autores y el orden en que aparecerán deben ser cuidadosamente revisados antes de presentar los trabajos, para que queden registrados de forma correcta en el sitio web. Cambios de adición, supresión o reordenación de los autores deben ser hechos antes de que el trabajo sea aceptado y solo si este cambio es aprobado por el Editor de la revista. No se realizarán cambios después de que el manuscrito haya sido aceptado. La información de los autores debe ser ingresada únicamente



a través del sitio web, no en el archivo del artículo a evaluar. Todos los autores deben indicar su **código ORCID**, para ayudar a identificar al autor de forma unívoca. El nombre del archivo, su contenido y materiales complementarios (figuras) deben omitir cualquier referencia a la identidad de sus autores o a su afiliación. Todos los autores deben ingresar en el sitio web su afiliación vigente.

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

3. El archivo con el contenido escrito del trabajo deberá enviarse en formato texto (doc o docx), en idioma español, a través del sitio: [www.revistagastrocol.com](http://www.revistagastrocol.com). Los trabajos deberán tener una extensión mínima de 3.000 y máxima de 6.000 palabras.

Se debe incluir título, resumen y palabras claves traducidas al inglés.

El formato del texto será:

- Una sola columna, tamaño carta.
- Márgenes de 2,5 cm. con interlineado doble
- Numeración en la esquina inferior derecha
- Texto: fuente Verdana, tamaño 12, párrafo justificado.

4. El título y subtítulo en conjunto no deberán exceder las 15 palabras; debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación y traer su traducción al inglés. El resumen (que no excederá de 150 palabras en el caso de resúmenes no estructurados ni de 250 los estructurados) debe estructurarse incluyendo los objetivos del estudio, los materiales y métodos empleados, los resultados principales y las conclusiones más importantes. No emplee abreviaturas no estandarizadas. 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 claves en español e inglés. 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.

**5. Estructura:** Los artículos de investigación deben contar con:

- a. Introducción y presentación del estudio
- b. Metodología (Materiales y métodos)
- c. Resultados
- d. Discusión y Conclusiones
- e. Agradecimientos, conflicto de intereses y financiación
- f. Referencias bibliográficas.

Otro tipo de artículos tales como Artículos de Revisión, casos clínicos y editoriales pueden tener otros formatos, que deberán ser aprobados por los Editores.

**a. 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.

**b. Materiales 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, descríbalas 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.

c. **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.

d. **Discusión y Conclusiones.** 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 califique las claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

e. **Agradecimientos, Conflicto de intereses y Financiación.** Expresar su agradecimiento solo a personas e instituciones que hicieron contribuciones importantes a su trabajo, pero que no cumplen los criterios de autoría, como ayuda técnica recibida, ayuda en la escritura del manuscrito o apoyo general prestado por el jefe del departamento.

**Conflicto de intereses y financiación:** los autores deben incluir, antes de las referencias del manuscrito, un párrafo en el que expresen si existen conflictos de intereses o si no los hay. La Revista colombiana de Gastroenterología acoge las recomendaciones del ICMJE y adopta el formato de declaración de potenciales conflictos de intereses.

Además, debe presentarse otro párrafo que incluya la fuente de financiación de la investigación adelantada. No es necesario incluir descripciones detalladas sobre el programa o el tipo de beca o asignación. Cuando la financiación proceda de una beca a nivel regional o nacional, o de recursos de universidades u otras instituciones dedicadas a la investigación; incluya el nombre de la institución u organización que financió el estudio. Si no se ha recibido financiación alguna, le rogamos que incluya la siguiente frase: La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

f. **Referencias bibliográficas.** 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 continuación se presentan algunos ejemplos:

a. Artículos de Revistas: Apellido paterno e inicial del nombre del o los autores. Mencione todos los autores. 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.nih.gov/tsd/serials/lji/html>) sin paréntesis. Año de publicación; Volumen: Página inicial y final del artículo, separadas por guión (-).

*Ejemplo:*

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.

Opcional: si una revista tiene paginación continua en todo un volumen (como hacen muchas revistas médicas), omita el mes y el número de edición.

*Ejemplo:*

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Trasplante de órganos sólidos en pacientes infectados por el VIH. N Engl J Med. 2002; 347: 284-7.

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:*

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:*

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.

- d. Enlaces online a las referencias

Los enlaces online a las referencias favorecen la diseminación de la investigación y el nivel de calidad del sistema de revisión por pares. Para poder crear enlaces a servicios de indexación y consulta como Scopus, CrossRef y PubMed es necesario que los datos proporcionados en la lista de referencias bibliográficas sean correctos. Tenga en cuenta que errores en los nombres de autor, el título de la publicación, el año de publicación y las páginas pueden impedir la creación del enlace al manuscrito citado. Cuando copie una referencia tenga en cuenta que puede contener errores. Recomendamos encarecidamente la utilización del **DOI**.

El **DOI** nunca cambia, y por ello puede utilizarse como enlace permanente a un artículo electrónico. Ejemplo de cita mediante DOI: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Tenga en cuenta que estas citas deben tener el mismo estilo y formato descrito en las normas para el resto de las referencias bibliográficas.

**6. Tablas.** Se podrá incluir hasta un máximo de 5 tablas, considerando en esta categoría tablas, cuadros y gráficos. Las tablas deben ser incluidas en formato de texto e incorporadas en el cuerpo del trabajo. No deben ser enviadas de manera independiente ni en formato de imagen.

**7. Figuras.** Se podrá incluir hasta un máximo de 10 figuras, considerando en esta categoría diagramas, esquemas, ilustraciones, mapas, planos, dibujos y fotografías, entre otros. 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.

- **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.

**8. Unidades de medida.** Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal.

**9. Correcciones por el autor.** Una vez que las primeras pruebas del trabajo salen de la editorial, estas son generalmente enviadas al autor para la revisión final. Si se estima necesaria alguna corrección, debe ser efectuada sobre esta prueba de diseño (nunca en su original) y devuelta a los editores en los plazos por ellos estipulados.

**10. Responsabilidad.** La responsabilidad de los conceptos que se publiquen es íntegramente del autor y la **Revista Colombiana de Gastroenterología** velará por el respeto a los Principios éticos.

**11. Derechos de autor.** La Revista Colombiana de Gastroenterología publica sus artículos bajo una **licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 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.

**12. 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.

**13. Citas de la revista.** Para citas de referencias, la abreviatura de la Revista Colombiana de Gastroenterología es: **Rev. colomb. Gastroenterol.**



# Revista Colombiana de Gastroenterología

## Guidelines for Authors

**Type Of Articles.** The Colombian Journal of Gastroenterology publishes the following types of articles:

- **Editorials:** Editorials shall be always submitted by the Editor of the Journal or by other author at the express request of the Editorial Committee. Editorials must report the opinion of an expert about a topic of interest, scientific or research trends, or the state of the art of a gastroenterology topic, or about one of the works included in the issue of the Journal in which the Editorial is intended to be published. Editorials and editorial notes are not subject to external peer review.
- **Original papers:** Articles reporting results of original clinical research. These papers are subject to a peer review process performed by two external peers. Maximum abstract length: 250 words. Maximum paper length: 6000 words, Maximum number of references: 60.
- **Systematic Reviews and Meta-analysis:** Systematic reviews or meta-analysis on a specific topic. Narrative reviews (also known as literature reviews) are not accepted. These works are peer reviewed by two external peers. Maximum abstract length: 250 words. Maximum paper length: 6000 words. Maximum number of references: 80.
- **Literature Reviews:** These must be submitted only by experts in the topic to be addressed if requested directly by the Editorial Committee.
- **Case Reports:** These are papers intended to report one or more cases considered to have a special interest by authors. This type of paper must also include a brief review of the relevant literature. Case reports are peer reviewed by at least one external peer review. Maximum abstract length: 250 words. Maximum paper length: 3500 words. Maximum number of references:40.
- **Resident's section:** In this section, gastroenterology or related specialties fellows can openly submit original or review articles performed alone or together with their professors. These articles are peer reviewed by external peers.
- **Letters to the Editor:** These are brief comments on a paper published in the Journal. The Editorial Committee is responsible for deciding on the publication of Letters to the Editor.

The Colombian Journal of Gastroenterology accepts submissions of scientific articles that conform to the following editorial guidelines. Non-compliance with them shall be cause for rejection.

1. All works submitted to the Journal must be **original** and unpublished. Papers that have been already published will not be accepted. In this sense, articles that partially or substantially reproduce works that have been published, even in other languages, shall not be submitted. Plagiarism detection tools are used in the editorial review process.

2. **Authors:** Authors' names and the order in which they appear must be carefully reviewed before making a submission so that they are recorded correctly in the website. Changes involving the addition, removal or rearrangement of authors must be done before the paper is accepted for publication and prior approval of the Editor of the Journal. Authors' identifying information must be included only in the submission made through the OJS website of the journal; it should not be included in the file that contains the article to be peer reviewed. Also, the ORCID ID code of all authors must be included, so that each author can be

identified unambiguously. Any reference to the authors' identity or institutional affiliation must be omitted in the name of the file, its contents and supplementary materials (figures). Information regarding the institutional affiliation of all authors must be registered in the submission made in the website of the journal.

- **Authorship:** As established in the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (the Uniform Requirements for Manuscripts) of the ICMJE, to be considered an author, substantial contributions regarding a) the conception and design of the work, or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; b) the drafting or planning of the paper or the revision of important intellectual content, and c) the final approval of the version to be published, must have been made. Authors must meet all these conditions to be considered as such. "Courtesy Authorship" is unacceptable. For example, being involved only in the provision of samples or the recruitment of patients, although essential for conducting the research, is not enough to be considered an author, since giving credit to the person responsible for these processes in the acknowledgments is usually enough. Also, authors must state their individual contributions in the making of the paper.

**3.** Papers must be written in Spanish and must be submitted in a .doc or .docx file at the [www.revistagastrocol.com](http://www.revistagastrocol.com) website. Articles must have a minimum length of 3.000 words and a maximum of 6.000 words.

The English version of the title, abstract and keywords must be also included.

The text format shall be as follows:

- Single column, letter sized.
- 2.5 cm. margins, double spaced.
- All pages must be numbered in the lower right-hand corner
- Text: Verdana 12-pt font, justified paragraphs.

**4.** The title and subtitle shall not exceed 15 words together. They must be brief, but clearly inform the main contents of the study; besides, an English version must be also included. The abstract must be structured in a way that the following information is clearly described: the objectives of the research, the materials and methods used in the study, and the main results and most important conclusions of the study. Non-standard abbreviations must not be used. Unstructured and structured abstracts should not exceed 150 and 250 words, respectively. Editors may modify the wording of the abstract submitted by the authors if deemed necessary. Three to five keywords, both in English and Spanish, must be listed below the abstract and identified

as such; these are used for indexing purposes and they must be terms appearing in the Medical Subjects Headings (MeSH) of the U.S. National Library of Medicine (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) or in the Descritores em Ciências da Saúde website (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>). These keywords will be used for indexing purposes. Citing references in the abstract must be omitted.

**5. Structure:** Research articles must have the following sections:

- a. Introduction and presentation of the study
- b. Methodology (Materials and methods)
- c. Results
- d. Discussion and Conclusions
- e. Acknowledgments
- f. References.

Other types of articles such as Review articles, case reports and editorials may be presented using other organization formats, which must be approved by the Editors of the Journal.

- a. Introduction.** In this section, the study must be summarized and its purpose must be clearly stated. When appropriate, the hypothesis tested in the study must be explicitly presented. Please do not include an extensive review of the topic to be addressed by the paper and only use references that are absolutely necessary.
- b. Materials and Methods.** The selection process of subjects included in the study (patients or experimental animals, organs, tissues, cells, etc.) and their respective controls must be described. Also, the methods, instruments, devices, and procedures used must be informed in a precise way, so that external observers are able to reproduce the results of the study. If well-established methods are used, including statistical methods, they must only be listed with their respective references. On the other hand, if methods that have already been published, but are not widely known, are used, a brief description should be provided, together with relevant references. In case new methods are used, or modifications to established methods were made, said methods or modifications must be precisely described, and the reasons for their use, as well as their limitations, must be provided. In case of studies where experiments involving human beings were performed, it must be explicitly stated that the ethical principles established by the Declaration of Helsinki (updated in 2013) were followed and that the study was reviewed and approved by an ad hoc committee of the institution in which it was conducted. If requested by the editors, authors must attach a copy of the approval document issued by said committee. Pharmaceutical and chemical agents used must be identified using their generic names; the doses

and methods used to administer them must be also described. Patients must be identified using sequential numbers; use of initials or hospital medical records identification numbers must be avoided. The number of patients or observations made, the statistical methods used, and the level of statistical significance considered must be always stated. Proper identification of the statistical methods used in the study is fundamental.

- c. **Results.** Results must be presented in a logical and consistent order in the body of the article, as well as in its tables and figures. Data can be presented in tables or figures, but the same data cannot be included simultaneously in both. Only include the main findings in the text of this section: do not repeat all the data shown in tables or figures. Only results must be included, they must not be discussed here.
- d. **Discussion and conclusions.** In this section, rather than a general review of the topic, a discussion of the results obtained in the study should be made. Only the new and important findings of the study and the conclusions drawn from said findings must be included. In this sense, data already included in the results section must not be repeated in detail here. Also, the findings of the study must be compared with the findings reported by other relevant studies, duly referenced, stating whether they are similar or differ, as well as their limitations. Conclusions must be in line with the objective or objectives of the study, which should have been described in the introduction section. Conclusions that are not supported by the findings of the study or that are supported by unfinished research must not be included. If deemed appropriate, new hypotheses may be proposed, but they must be clearly presented as what they are, i.e., a hypothesis. When appropriate, recommendations can be made.
- e. **Acknowledgements.** Only acknowledgements to people and institutions that have made substantial contributions to the research, but that do not imply authorship, such as technical support, help in writing the manuscript, or general support provided by the head of the department should be made. Any financial support and material resource received should also be included in the acknowledgements.  
Including detailed descriptions of the program funding the study or the type of grant or the allowance is not necessary. When funding comes from a regional or national grant, or from resources allocated by universities or other research institutions, the name of the institution or organization must be stated. If no funding was received, please include the following sentence: No specific financial aid from public or private sector

agencies or from non-profit organizations was received while conducting the research.

- f. **References.** If possible, references (bibliographic citations) should be limited to a maximum of 40, except for original research papers, where the number of references must be higher than 50 but less than 100. They must be numbered consecutively depending on the order they are first included in the body of the article. References must be identified with Arabic numbers inside parentheses, and said identification must be included at the end of the sentence or paragraph were they are mentioned or referred to. References appearing only in tables or figures must be also numbered in order of appearance in the body of the article based on the first time said tables or figures are mentioned. Unpublished works or personal communications shall not be included in the reference list, yet they can be mentioned in the paper. In addition, papers that have been accepted for publication in a journal, but their publication process has not yet finished, may be cited as long as the full reference is included in the reference list and the words “en prensa” (Spanish for “in press”) are added next to the shortened name of the journal. Finally, references must be formatted according to the Vancouver referencing style standards, which can be reviewed in detail at [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Some examples are listed below:
  - a. **Journal Articles:** Authors’ surnames and initials. All authors must be listed. Punctuation must be limited to the use of commas to separate authors. Full title of the article in the original language it was published. Abbreviated name of the journal according to the Index Medicus format (available at <http://www.nih.gov/tsd/serials/lji/html>) without parentheses. Publication year; Volume: first and last page of the paper, separated by a hyphen (-).  
*Example:*  
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.  
Optional: if a journal has continuous pagination (as many medical journals do), the month and the issue number must be omitted.  
*Example:*  
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Trasplante de órganos sólidos en pacientes infectados por el VIH. *N Engl J Med.* 2002; 347: 284-7.

- b. Chapter in a Book: Authors of the chapter (.) Title of chapter (.) Last name(s) and initials of the author(s) or editor(s) of the book (.) Title of the book (.) Edition (.) City (:) Publishing House (;) Publication year (.) First and last page of the chapter (p.), separated by a hyphen (-).

*Example:*

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

- c. E-journal Articles: Include information about the authors, the title of the paper and the journal in which it was published as established in the Print Journal Articles section. Then, add the website or link where the article was retrieved from and the date when the query was done.

*Example:*

Morse S. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [online] (cited 1996 Jun 5). Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

To list other reference types, please check the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals at [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Authors are responsible for the accuracy of the references listed in the paper.

- d. Online references links

Online references links favor the dissemination of research and the quality level of the peer review system. In order to create links to indexing and query services such as Scopus, CrossRef and PubMed, data provided in the references list must be correct. Please note that errors made regarding the authors' names, the title of the article, the year of publication and its pagination may prevent the creation of the link linking to the paper that is cited. When copying a reference, be aware that it may contain errors. The use of the **DOI** is strongly recommended.

The **DOI** never changes, therefore it can be used as a permanent link identifying an electronic article. Example of a citation using the OI: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. These citations must be formatted with the same referencing style described above for the other reference types.

**6. Tables:** At most 5 tables can be included. Bear in mind that charts and graphs are considered tables. Tables must be editable, that is, they cannot be included as images, instead use the Table tool of your word processor program. Tables must be included within the body of the text; they must not be sent on separate files.

**7. Figures.** At most 10 figures can be included. Figures include diagrams, illustrations, maps, blueprints, drawings and photos, among others. Digital images must be submitted in high resolution (300 dpi or higher) and in JPEG or TIFF format, so that they can be edited in widely used graphic design programs. Figures must be sent in a separate file. Letters, numbers, arrows or symbols appearing in photographs must be clear and large enough to be legible when the figure is reduced in size for publication purposes. Titles and captions must not appear within photographs, rather, they shall be included on a separate page to allow the graphic designer to place them correctly in the layout process. Symbols, arrows and letters appearing in microscopic images should be large enough and have enough contrast to be differentiated from the surrounding image. Each figure should be mentioned in the text of the article within parentheses and in order of appearance. If a figure has been already fully or partially published, then the source must be cited and permission, in written, by the authors and the editor of the journal or book where the material was published to reproduce it must be obtained. Photographs in which patients appear must be properly edited so that their faces are not identifiable and their anonymity is ensured.

- **Figures captions.** Titles and captions of figures must be presented on a separate page. All symbols, arrows, numbers, and letters used in the figures must be clearly identified and explained in the captions.

**8. Units of measurement.** Use decimal metric system measurement units.

**9. Corrections made by the authors.** Once a paper has been accepted for publication, the galley proof will be usually sent to authors for their final review. If corrections are needed, they must be made only in the galley proof (they shall never be made on the original version) and then sent back to the editors within the established deadline.

**10. Responsibility.** Authors are entirely responsible for the contents and concepts published in the paper. The **Colombian Journal of Gastroenterology** will ensure that ethical principles are followed at all times.



**11. Copyright.** All articles accepted for publication in the Colombian Journal of Gastroenterology are published under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)** license. By making a submission to the Journal, it is implicitly understood that authors know and adhere to the conditions set forth in said license.

**12. Privacy statement.** Names and email addresses entered into the Colombian Journal of Gastroenterology web-

site during the submission process shall be used exclusively for the purposes stated here and shall not be used for any other purpose.

**13. Citing papers published in the Journal.** The abbreviation of the Colombian Journal of Gastroenterology is **Rev. colomb. Gastroenterol.** and must be used when citing papers published in it.

**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 incluir 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.	✓

# Revista Colombiana de Gastroenterología

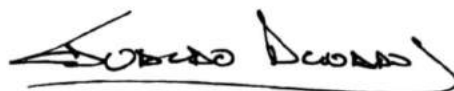
INDIZADA EN

 **redalyc.org** UAEM

La naturaleza de la revista, coherente con las acciones que propician la preservación y fortalecimiento del modelo de publicación sin fines de lucro para conservar la naturaleza académica y abierta de la comunicación científica, la hacen partícipe del modelo que apoya Redalyc, al ser consciente de contar con:

1. Calidad editorial y científica
2. Tecnología de publicación digital XML- JATS
3. Una política de Acceso Abierto sin costos por publicación o procesamiento (APC)
4. La visión de reconocer la necesidad de superar el actual proceso de evaluación basado en el Factor de Impacto, signando The Declaration on Research Assessment (DORA).

Ver revista en: <http://redalyc.org/revista.oa?id=3377>



Eduardo Aguado-López  
Director General de Redalyc

R2020: Un modelo de publicación sin fines de lucro para conservar la  
naturaleza académica y abierta de la comunicación científica



# REDIB

Red Iberoamericana  
de Innovación y Conocimiento Científico

Lo invitamos a leer  
los artículos de la

# Revista Colombiana de Gastroenterología

en **[www.redib.org](http://www.redib.org)**

REDIB es una plataforma de agregación de contenidos científicos y académicos en formato electrónico producidos en el ámbito iberoamericano, relacionados con él en un sentido cultural y social más amplio y geográficamente no restrictivo. REDIB cuenta con una clara vocación de promoción de la innovación tecnológica de las herramientas de producción editorial

