

A C T A

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 54 N°1 año 2024

ISSN: 2469-1119

SECCIÓN EVIDENCIAS

- 8 Conceptos claves en la estimación de la probabilidad *pretest*
Walter Masson

REVISIONES

- 14 Rol del diagnóstico por imágenes en la pancreatitis autoinmune
Diego Haberman, Sandra Basso, Mariano Volpacchio, Analía Gubitosi, María Cristina Nazar, Paola Visbal, María Florencia Ranero
- 31 Conceptos actuales y abordaje de la hemorragia digestiva de intestino medio
Florencia Giraudo, María Laura Garbi

IMAGEN DEL NÚMERO

- 40 Tumores engañosos en una mujer de mediana edad
Lina Meza Galeano, Carolina Lazcano Soliz, Lina Robledo, Germán Espil, Shigeru Kozima, Nebil Larrañaga

MANUSCRITOS ORIGINALES

- 42 Elevación de los niveles de transaminasas y bilirrubina total como marcadores pronósticos de mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19. Un estudio de cohorte
Andrés Fernando Rodríguez-Gutiérrez, Camilo Andrés Duarte-Calderón, Sergio Mauricio Moreno López
- 56 Del Infliximab intravenoso al subcutáneo: ¿igual pero diferente? Evidencia del mundo real de un centro terciario
María José Temido, Andrea Silva, Sandra López, Ana Margarida Ferreira, Sofia Mendes, Manuela Ferreira, Pedro Figueiredo, Francisco Portela

- 65 Endoscopistas en formación y la utilización de *Over the Scope Clips* como primera línea de tratamiento en hemorragia digestiva alta no variceal

Sofía Cabanas, Tomás Pérez, Manuel Alejandro Mahler Spinelli, María Laura González, Paula Ortiz Suárez, Víctor Hugo Abecia Soria, Mariano Martín Marcolongo

- 70 Prevalencia y factores de riesgo asociados a la resistencia antibiótica al *Helicobacter pylori* en Cuenca, Ecuador
Esteban González, Diego Cordova Reyes, Paula Abad, Camila González, Juan José Cordero, Eduardo González, Guillermo López Domínguez, Juan Pesantez, Diego Tobar Lima

- 79 Hallazgos endoscópicos en los procedimientos realizados en una guardia de pediatría: Experiencia de un hospital de alta complejidad de la Patagonia Argentina
Guillermo Pablo Alarcón, Juan Lamot, Analía Dieguez, César Palas, Julián Llambi, Ailen Farias

CASOS CLÍNICOS

- 84 Tuberculosis intestinal en paciente inmunocompetente: reporte de un caso
Bruno Bazzano, Yessica Pontet, Alejandra Arriola, Virginia López
- 92 Páncreas ectópico en vesícula biliar: reporte de un caso y revisión de la literatura
Fernanda Alicia Baldeón Figueroa, Jean Zamora Medina, Omar Santos Moreno, Laura Gabriela Soriano Tochimani, Georgina Loyola Rodríguez, Jorge Antonio Rojas González, Federica Riccio Cuomo
- 98 Tumor de células granulares esofágico, metodología de estudio y diagnósticos diferenciales: reporte de un caso
Guillermo Carnevale, Sergio Mauricio Rubel Cohen, Guillermo D'Ottavio, Jordana De Melo, Daniel Pozzi, Federico Bucciarelli, Juan Cardona

SOLUCIÓN DEL CASO

- 103 Solución del caso: Tumores engañosos en una mujer de mediana edad
Lina Meza Galeano, Carolina Lazcano Soliz, Nebil Larrañaga, Lina Robledo, Germán Espil, Shigeru Kozima



COMITÉ EDITORIAL



EDITOR EN JEFE 

Jorge A. Olmos

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

EDITORES ASOCIADOS



Mercedes Manresa 

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



María Marta Piskorz 

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



Juan Pablo Stefanolo 

Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo. Programa en Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA



Rodolfo Pizarro 

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

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

COMITÉ INTERNACIONAL

COORDINADOR DE EDITORES ASOCIADOS

Marcelo Vela  - Mayo Clinic, Arizona, USA.

EDITORES ASOCIADOS

Alberto Caminero  - **Inés Pinto-Sánchez** 

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

SECRETARIA

Tamara Alvarez Worobey

PRODUCCIÓN Y EDICIÓN

Raúl Groizard

DISEÑO Y ARMADO DIGITAL

Carlos Daniel Casuscelli

CORRECTORES

María Nochteff Avendaño / Esperanza Janeiro / Gabriela Churla

PUBLICIDAD

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

SEGUINOS EN NUESTRAS REDES SOCIALES



/actagastro



/ACTA_Gastro



/actagastro



COMISIÓN DIRECTIVA SAGE - PERÍODO 2024

PRESIDENTE

Marcelo Thomé

VICEPRESIDENTE

Alejandro Nieponice

SECRETARIA

Silvina Góncalves

PROSECRETARIA

Marina Cariello

TESORERO

Gabriel Ahumarán

PROTESORERO

Andrés Rocca

VOCALES TITULARES

Walter Insaurralde
Patricia González
Cecilia Carraro

VOCALES SUPLENTES

Joaquín Agotegaray
Evelin Crocci
Irma Bauer

CONSULTOR EXPRESIDENTE

Alfredo E. Currás

EXPRESIDENTES

Fabio Nachman
Edgardo Smecuol
Jorge Olmos
Ubaldo Gualdrini
Sonia Niveloni



COMISIÓN DIRECTIVA SGU - PERÍODO 2024

PRESIDENTE

Alberto Sanguinetti

1º VICEPRESIDENTE

Virginia González

2º VICEPRESIDENTE

Virginia López

SECRETARIA

Yéssica Pontet

TESORERO

Pablo Lecuona

SECRETARIA DE ACTAS

Ignacio Moratorio

ENCARGADO DE ASUNTOS INTERNACIONALES

Carolina Olano

ENCARGADO DE PROGRAMACIÓN NACIONAL

Nicolás González

VOCALES

Carla Bianchi
Martín Oricchio

Suplentes preferenciales
Ximena Pazos
Ximena Gil
Leticia Pagani

COMISIÓN FISCAL

Miembros titulares
Susana Kohen
Adriana Raggio
María Cristina Dacoll
Suplentes preferenciales
Carmen Aguiar
Daniel Taillard
Beatriz Iade

REVISORES NACIONALES

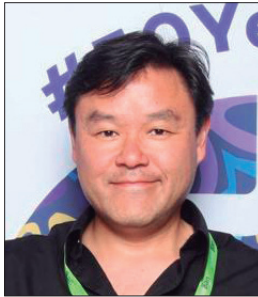
Ana Adet	Andrea González	Margarita Ramonet
Valentina Araya	Ramiro González Sueyro	Alejandro Rey
Fernando Barreyro	Verónica Gorodner	Ana Rocca
Sandra Basso	Ubaldo Gualdrini	Andrés Ruf
Maricel Bellicoso	Silvia Gutiérrez	Judith Cohen Sabban
Axel Beskow	Mauricio Guzmán	José María Sanguinetti
Claudia Bestani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

REVISORES INTERNACIONALES

Herbert Burgos	Carolina Olano	Roque Saenz
Henry Cohen	Julio Carlos Pereira Lima	Asadur Jorge Tchekmedyan
Nicolás González	Mario Reis Alvares da Silva	Marcelo Vela
Angel Lanás	José M. Remes-Troche	Elena Verdú
Xavier Llor	Arnoldo Riquelme	
Natalie Nabon	Carlos Robles Medrana	

Acta Gastroenterológica Latinoamericana es el órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) y la Sociedad de Gastroenterología del Uruguay (SGU). Propiedad intelectual Nº 231736

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

Revisores destacados 2023**Andrés Wonaga****Lucio Uranga****Mariano Volpacchio**

Queremos hacer una mención especial
a nuestros revisores destacados
por su compromiso excepcional
al evaluar los artículos durante 2023.

Su participación fue fundamental
para mantener la calidad de nuestras publicaciones.

También extendemos nuestro agradecimiento
a todos nuestros revisores nacionales e internacionales
por su dedicación, tiempo y experiencia
en el proceso de revisión.

Sus revisiones nos permiten mantener
la excelencia académica de nuestros artículos.

Comité Editorial

Acta Gastroenterológica Latinoamericana es el órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE)
y la Sociedad de Gastroenterología del Uruguay (SGU). Propiedad intelectual Nº 231736

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



GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



SECCIÓN
EVIDENCIAS

Conceptos claves en la estimación de la probabilidad *pretest*

8

Walter Masson

REVISIONES

Rol del diagnóstico por imágenes en la pancreatitis autoinmune

14

Diego Haberman, Sandra Basso, Mariano Volpacchio, Analía Gubitosi, María Cristina Nazar, Paola Visbal, María Florencia Ranero

Conceptos actuales y abordaje de la hemorragia digestiva de intestino medio

31

Florencia Giraudo, María Laura Garbi

IMAGEN
DEL NÚMERO

Tumores engañosos en una mujer de mediana edad

40

Lina Meza Galeano, Carolina Lazcano Soliz, Lina Robledo, Germán Espil, Shigeru Kozima, Nebil Larrañaga

MANUSCRITOS
ORIGINALES

Elevación de los niveles de transaminasas y bilirrubina total como marcadores pronósticos de mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19. Un estudio de cohorte

42

Andrés Fernando Rodríguez-Gutiérrez, Camilo Andrés Duarte-Calderón, Sergio Mauricio Moreno López

Del Infliximab intravenoso al subcutáneo: ¿igual pero diferente? Evidencia del mundo real de un centro terciario

56

María José Temido, Andrea Silva, Sandra López, Ana Margarida Ferreira, Sofia Mendes, Manuela Ferreira, Pedro Figueiredo, Francisco Portela

Endoscopistas en formación y la utilización de *Over the Scope Clips* como primera línea de tratamiento en hemorragia digestiva alta no variceal

65

Sofía Cabanas, Tomás Pérez, Manuel Alejandro Mahler Spinelli, María Laura González, Paula Ortiz Suarez, Víctor Hugo Abecia Soria, Mariano Martín Marcolongo

Prevalencia y factores de riesgo asociados a la resistencia antibiótica al *Helicobacter pylori* en Cuenca, Ecuador

70

Esteban González, Diego Cordova Reyes, Paula Abad, Camila González, Juan José Cordero, Eduardo González, Guillermo López Domínguez, Juan Pesantez, Diego Tobar Lima

Hallazgos endoscópicos en los procedimientos realizados en una guardia de pediatría: Experiencia de un hospital de alta complejidad de la Patagonia Argentina

79

Guillermo Pablo Alarcón, Juan Lamot, Analía Dieguez, César Palas, Julián Llambi, Ailen Farias



CASOS CLÍNICOS	Tuberculosis intestinal en paciente inmunocompetente: reporte de un caso	84
	<i>Bruno Bazzano, Yessica Pontet, Alejandra Arriola, Virginia López</i>	
	Páncreas ectópico en vesícula biliar: reporte de un caso y revisión de la literatura	92
	<i>Fernanda Alicia Baldeón Figueroa, Jean Zamora Medina, Omar Santos Moreno, Laura Gabriela Soriano Tochimani, Georgina Loyola Rodríguez, Jorge Antonio Rojas González, Federica Riccio Cuomo</i>	
	Tumor de células granulares esofágico, metodología de estudio y diagnósticos diferenciales: reporte de un caso	98
	<i>Guillermo Carnevale, Sergio Mauricio Rubel Cohen, Guillermo D'Ottavio, Jordana De Melo, Daniel Pozzi, Federico Bucciarelli, Juan Cardona</i>	
SOLUCIÓN DEL CASO	Solución del caso: Tumores engañosos en una mujer de mediana edad	103
	<i>Lina Meza Galeano, Carolina Lazcano Soliz, Nebil Larrañaga, Lina Robledo, Germán Espil, Shigeru Kozima</i>	



EVIDENCE SECTION	Key Concepts in Pretest Probability Estimation <i>Walter Masson</i>	11
REVIEWS	Role of Imaging in Autoimmune Pancreatitis <i>Diego Haberman, Sandra Basso, Mariano Volpacchio, Analía Gubitosi, María Cristina Nazar, Paola Visbal, María Florencia Ranero</i>	14
	Current Concepts and Approach to Mid-Gastrointestinal Bleeding <i>Florencia Giraudo, María Laura Garbi</i>	31
IMAGE OF THE ISSUE	Deceptive Tumors in A Middle-Aged Woman <i>Lina Meza Galeano, Carolina Lazcano Soliz, Lina Robledo, Germán Espil, Shigeru Kozima, Nebil Larrañaga</i>	40
ORIGINAL ARTICLES	Elevation of Aminotransferases and Total Bilirubin Levels as Prognostic Markers of Mortality in Adults Hospitalized for COVID-19. A Cohort Study <i>Andrés Fernando Rodríguez-Gutiérrez, Camilo Andrés Duarte-Calderón, Sergio Mauricio Moreno López</i>	42
	From Intravenous to Subcutaneous Infliximab: the Same but Different? Real-World Evidence from a Tertiary Center <i>María José Temido, Andrea Silva, Sandra López, Ana Margarida Ferreira, Sofia Mendes, Manuela Ferreira, Pedro Figueiredo, Francisco Portela</i>	56
	Endoscopists in Training and the Use of Over the Scope Clips as First Line Treatment in Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding <i>Sofía Cabanas, Tomás Pérez, Manuel Alejandro Mahler Spinelli, María Laura González, Paula Ortiz Suarez, Víctor Hugo Abecia Soria, Mariano Martín Marcolongo</i>	65
	Prevalence and Risk Factors Associated with <i>Helicobacter pylori</i> Antibiotic Resistance in Cuenca, Ecuador <i>Esteban González, Diego Cordova Reyes, Paula Abad, Camila González, Juan José Cordero, Eduardo González, Guillermo López Domínguez, Juan Pesantez, Diego Tobar Lima</i>	70
	Endoscopic Findings in Procedures Performed in a Emergency Pediatric Room: Experience of a Multi Specialty Hospital in Patagonia, Argentina <i>Guillermo Pablo Alarcón, Juan Lamot, Analía Dieguez, César Palas, Julián Llambi, Ailen Farias</i>	79



CASE REPORTS

Intestinal Tuberculosis in an Immunocompetent Patient: A Case Report

84

*Bruno Bazzano, Yessica Pontet, Alejandra Arriola, Virginia López***Ectopic Pancreas in Gallbladder: A Case Report and Review of the Literature**

92

*Fernanda Alicia Baldeón Figueroa, Jean Zamora Medina, Omar Santos Moreno, Laura Gabriela Soriano Tochimani, Georgina Loyola Rodríguez, Jorge Antonio Rojas González, Federica Riccio Cuomo***Esophageal Granular Cell Tumor Methodology and Differential Diagnosis: A Case Report**

98

*Guillermo Carnevale, Sergio Mauricio Rubel Cohen, Guillermo D'Ottavio, Jordana De Melo, Daniel Pozzi, Federico Bucciarelli, Juan Cardona*SOLUTION
OF THE CASE**Deceptive Tumors in A Middle-Aged Woman**

103

Lina Meza Galeano, Carolina Lazcano Soliz, Nebil Larrañaga, Lina Robledo, Germán Espil, Shigeru Kozima

Conceptos claves en la estimación de la probabilidad *pretest*

Walter Masson 

*Jefe Prevención Cardiovascular. Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):8-10

Recibido: 09/01/2024 / Aceptado: 14/02/2024 / Publicado online: 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.385>

En líneas generales, una probabilidad es un cálculo matemático a partir del cual se establece la posibilidad de que algo suceda. En el contexto de la medicina asistencial, este término es usado habitualmente para describir la posibilidad de que un evento clínico (en general la aparición de una determinada enfermedad) pueda ocurrir en una población o, más a menudo, en un paciente individual.

El proceso para llegar al diagnóstico de una determinada enfermedad consta de varios pasos: comienza con la recopilación de los datos clínicos iniciales y la formulación de una o más hipótesis diagnósticas.¹ Para atravesar

este complejo camino diagnóstico, los médicos utilizamos frecuentemente diferentes pruebas o test diagnósticos.

Es conveniente remarcar dos conceptos: la probabilidad *pretest* y la probabilidad *posttest*. En el primer caso se trata de la probabilidad que tiene un paciente de tener una enfermedad antes de realizarse una determinada prueba diagnóstica. En el segundo caso es la probabilidad que tiene el mismo paciente de tener la enfermedad una vez que disponemos de los resultados de la prueba diagnóstica en cuestión. Dicha probabilidad *posttest* dependerá de las características de la prueba en sí (sensibilidad y especificidad), el resultado de la prueba (positivo o negativo) y la probabilidad de la presencia de enfermedad antes de realizar la prueba, es decir, la probabilidad *pretest*.²⁻³

En consecuencia, el primer concepto clave es que conocer la probabilidad pretest es fundamental para interpretar y contextualizar el resultado de una prueba diagnóstica y, con ello, la probabilidad final de que nuestro paciente tenga o no una determinada enfermedad. Asimismo, una determinada probabilidad *posttest* se convertirá automáticamente en una probabilidad *pretest* en el preciso momento en el que decidimos realizar un segundo test diagnóstico.

Ahora bien, ¿cómo estimar la probabilidad *pretest* de una determinada enfermedad en nuestros pacientes? Aquí convergen varios aspectos, algunos más subjetivos, relacionados con la “experiencia” o el “juicio clínico” del médico, y otros más objetivos, como los relacionados con

Correspondencia: Walter Masson
Correo electrónico: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

los datos de la prevalencia “real” de la enfermedad en la población a la que pertenece el paciente o la utilización de reglas de predicción clínica.

Por lo tanto, el segundo concepto clave es que la probabilidad pretest se construye con varios elementos subjetivos y objetivos.

La intuición se define como la facultad de comprender las cosas instantáneamente, sin necesidad de razonamiento. Muy a menudo, cuando está frente al paciente, el médico estima “intuitivamente” la probabilidad de estar enfermo antes de realizar cualquier prueba diagnóstica. Así, establecemos mentalmente un espectro que va desde algo “muy poco probable” (cercano al 0%) hasta algo “extremadamente probable” (cercano al 100%). Esta estimación se basa en los datos recabados de la historia clínica, que incluyen la anamnesis y el examen físico, y está fuertemente influenciada por otros factores como el entorno clínico donde se atiende al paciente o la propia experiencia del profesional. Aunque con una considerable variabilidad, datos previos sugieren que los médicos experimentados tienden a tener estimaciones más precisas de la probabilidad pretest.^{1, 3} Sin embargo, debemos ser precavidos al considerar este tipo de enfoque. El juicio clínico basado en la intuición, si bien se perfecciona con la formación médica y la experiencia, no está exento de limitaciones, como ser la presencia de sesgos cognitivos y heurísticos.⁴⁻⁵ Los sesgos heurísticos son estrategias cognitivas que simplifican la toma de decisiones (atajos mentales), mientras que los sesgos cognitivos pueden distorsionar la percepción de la información, influyendo en la forma en que se evalúan los síntomas y signos que presenta el paciente. De hecho, la evidencia muestra que los médicos tienden a sobrestimar la probabilidad pretest de estar enfermos o el beneficio potencial de las pruebas diagnósticas y tratamientos.⁶ *Entonces, un tercer concepto clave es que estimar la probabilidad pretest sólo basándose en el juicio clínico tiene limitaciones.*

Pero entonces, ¿qué otras herramientas pueden ayudarnos a estimar con mayor precisión una determinada probabilidad pretest? Una de ellas es investigar datos sobre la prevalencia poblacional “real” de la enfermedad del paciente en cuestión en el grupo poblacional que le corresponde. Los datos sobre la prevalencia de enfermedades generalmente provienen de grandes estudios epidemiológicos, que no siempre están disponibles por cuestiones de costos y logística. Esto último es particularmente visible en países en vías de desarrollo como el nuestro. Además, la utilidad de esta herramienta ha sido cuestionada por dos razones:⁷ 1) por una cuestión pragmática, ya que es casi imposible conocer la verdadera prevalencia

para cada tipo de enfermedad para cada paciente en particular; 2) habitualmente estimamos la prevalencia considerando un denominador equivocado. Al evaluar la prevalencia poblacional es frecuente considerar a los sanos y a los enfermos, mientras que cuando queremos estimar la probabilidad pretest en el consultorio lo hacemos solo con pacientes sintomáticos. Asimismo, la aplicabilidad clínica estará dada por el grado de similitud entre el paciente y la población estudiada. En otras palabras, cuanto más parecido sea el paciente a la población incluida en los estudios, la estimación de la probabilidad pretest basada en la prevalencia será más precisa.

Las reglas de predicción clínicas son ecuaciones matemáticas que calculan la probabilidad de que un individuo presente el evento de interés en un determinado intervalo de tiempo, según el nivel de exposición a diferentes factores de riesgo.⁸ Las investigaciones que cuantifican la contribución de componentes específicos de la historia clínica, el examen físico y algunos resultados de las pruebas diagnósticas previas, pueden ayudar al médico al momento de elaborar la probabilidad pretest. Sin embargo, estas funciones tienen grandes limitaciones relacionadas con la calibración y la discriminación, ya que muchas reglas de predicción clínica se aplican en poblaciones diferentes a las que le dieron origen.⁹

Considerando lo comentado previamente, un cuarto concepto sería que conocer la prevalencia “real” en la población o utilizar reglas de predicción clínica cuando existan, podría ayudar al médico al momento de estimar la probabilidad pretest.

En conclusión, si bien los médicos suelen estar más interesados en encontrar una o más pruebas diagnósticas, y suelen poner mucho interés en el resultado de dicho test diagnóstico, debemos entender que la estimación de una probabilidad pretest lo más precisa posible es, al menos, igualmente importante. No contamos con un método infalible para esta estimación y probablemente cualquier intento sea inexacto. Considerar varios enfoques, algunos más subjetivos basados en la experiencia y el juicio clínico, y otros más objetivos, basados en la evidencia o en herramientas adicionales como las reglas de predicción clínica, disminuyen el error y aumenta la exactitud del proceso. Quizás sea más apropiado trabajar mentalmente con “rangos de probabilidades” y no con valores “fijos”. Las estimaciones poco precisas de probabilidad pretest conducirán inevitablemente a una estimación inexacta de la probabilidad posttest (y consecuentemente con errores diagnósticos o tratamientos inadecuados), aun cuando el método diagnóstico utilizado sea correcto. Por lo tanto, esforzarnos en tratar

de estimar la probabilidad pretest con todos los recursos disponibles conducirá a una mejora sustancial en la toma de decisiones con nuestros pacientes.

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

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

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

Aviso de derechos de autor



© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Masson W. Conceptos claves en la estimación de la probabilidad pretest. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(1):8-10. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.385>

Referencias

1. Uy EJB. Key concepts in clinical epidemiology: Estimating pre-test probability. J ClinEpidemiol. 2022;144:198-202. <https://DOI.org/10.1016/j.jclinepi.2021.10.022>
2. Johnson KM. Using Bayes' rule in diagnostic testing: a graphical explanation. Diagnosis (Berl). 2017;4:159-167. <https://DOI.org/10.1515/dx-2017-0011>
3. Bours MJ. Bayes' rule in diagnosis. J Clin Epidemiol. 2021;131:158-160. <https://DOI.org/10.1016/j.jclinepi.2020.12.021>
4. Lakhli C, Rohaut B. Heuristics and biases in medical decision-making under uncertainty: The case of neuroprognostication for consciousness disorders. Presse Med. 2023;52:104181. <https://DOI.org/10.1016/j.lpm.2023.104181>
5. Kakinohana RK, Pilati R. Differences in decisions affected by cognitive biases: examining human values, need for cognition, and numeracy. Psicol Reflex Crit. 2023;36:26. <https://DOI.org/10.1186/s41155-023-00265-z>
6. Morgan DJ, Pineles L, Owczarzak J, Magder L, Scherer L, Brown JP, et al. Accuracy of Practitioner Estimates of Probability of Diagnosis Before and After Testing. JAMA Intern Med. 2021;181:747-55. <https://DOI.org/10.1001/jamainternmed.2021.0269>
7. Richardson WS. Five uneasy pieces about pre-test probability. J Gen Intern Med. 2002;17:882-883. <https://DOI.org/10.1046/j.1525-1497.2002.20916.x>
8. Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. Ann Epidemiol 2009;19:711-717. <https://DOI.org/10.1016/j.annepidem.2009.05.005>
9. Elosua R. Cardiovascular risk functions: usefulness and limitations. Rev EspCardiol (Engl Ed) 2014;67:77-79. <https://DOI.org/10.1016/j.rec.2013.09.012>

Key Concepts in Pretest Probability Estimation

Walter Masson 

Chief of Cardiovascular Prevention, Hospital Italiano.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):11-13

Received: 09/01/2023 / Accepted: 14/02/2024 / Published online: 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.385>

In general terms, probability is a mathematical calculation that determines the likelihood of something happening. In the context of healthcare medicine, this term is commonly used to describe the possibility that a clinical event (usually the occurrence of a particular disease) may occur in a population or, more often, in an individual patient.

The process of arriving at the diagnosis of a given disease consists of several steps: it begins with the collection of initial clinical data and the formulation of

one or more diagnostic hypotheses.¹ To navigate this complex diagnostic pathway, physicians often use a variety of diagnostic tests.

Two concepts should be emphasized: pretest probability and posttest probability. In the first case, it is the probability that a patient has of having a disease before undergoing a particular diagnostic test. In the second case, it is the probability that the same patient has of having the disease once the results of the diagnostic test in question are available. This posttest probability depends on the characteristics of the test itself (sensitivity and specificity), the test result (positive or negative), and the probability of having the disease before the test, i.e. the pretest probability.²⁻³

Consequently, the first key concept is that knowing the pretest probability is fundamental to interpreting and contextualizing the result of a diagnostic test, and thus, the final probability that our patient has or does not have a certain disease. Similarly, a given posttest probability automatically becomes a pretest probability the moment we decide to perform a second diagnostic test.

How can we estimate the pretest probability of a given disease in our patients? Several aspects converge here, some more subjective, related to the "experience" or "clinical judgement" of the physician, and others more objective, such as those related to data on the

Correspondence: Walter Masson
Mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

"real" prevalence of the disease in the population to which the patient belongs, or the use of clinical prediction rules.

Thus, the second key concept is that pretest probability is constructed with multiple subjective and objective elements.

Intuition is defined as the ability to understand things immediately, without the need for reasoning. Very often, when faced with a patient, the physician "intuitively" estimates the probability of being ill before performing any diagnostic test. In doing so, we mentally establish a spectrum ranging from "very unlikely" (close to 0%) to "extremely likely" (close to 100%). This estimate is based on the data collected from the clinical history, including anamnesis and physical examination, and is strongly influenced by other factors such as the clinical setting where the patient is seen or the clinician's own experience. Although there is a considerable variability, previous data suggest that experienced clinicians tend to have more accurate estimates of pretest probability.^{1,3} However, we must be cautious when considering this type of approach. Clinical judgement based on intuition, while refined with medical training and experience, is not without limitations, such as the presence of cognitive and heuristic biases.⁴⁻⁵ Heuristic biases are cognitive strategies that simplify decision making (mental shortcuts), while cognitive biases can distort the perception of information and influence the way in which the patient's presenting symptoms and signs are evaluated. In fact, there is evidence that physicians tend to overestimate the pretest probability of being ill or the potential benefit of diagnostic tests and treatments.⁶ *A third key concept, then, is that estimating pretest probability based on clinical judgement alone has limitations.*

But then, what other tools can help us to more accurately estimate a given pretest probability? One is to investigate data on the "real" population prevalence of the patient's disease in the relevant population. Data on disease prevalence usually come from large epidemiological studies, which are not always available due to cost and logistical issues. The latter is particularly evident in developing countries such as ours. Moreover, the usefulness of this tool has been questioned for two reasons:⁷ 1) for pragmatic reasons, since it is almost impossible to know the true prevalence for each type of disease for each individual patient; 2) we usually estimate prevalence by considering the wrong denominator. When assessing population prevalence, it is

common to consider both healthy and sick individuals, whereas when we want to estimate pretest probability in the clinic, we do so only with symptomatic patients. Also, clinical applicability will be given by the degree of similarity between the patient and the population being studied. In other words, the more similar the patient is to the population included in the studies, the more accurate the prevalence-based pretest probability estimate will be.

Clinical prediction rules are mathematical equations that calculate the probability that an individual will present the event of interest in a given time interval, depending on the level of exposure to different risk factors.⁸ Research that quantifies the contribution of specific components of the clinical history, physical examination and some results of previous diagnostic tests can assist the clinician in constructing the pretest probability. However, these functions have major limitations in terms of calibration and discrimination, as many clinical prediction rules are applied in populations other than those from which they were derived.⁹

Considering the above, a fourth concept would be that knowing the "real" prevalence in the population or using clinical prediction rules when they exist could help the clinician when estimating pretest probability.

In conclusion, while physicians are usually more interested in finding one or more diagnostic tests, and usually place a great deal of interest in the outcome of such a diagnostic test, we must understand that estimating a pretest probability as accurate as possible is at least equally important. We have no foolproof method for this estimation, and any attempt is likely to be inaccurate. Considering different approaches, some more subjective, based on experience and clinical judgement, and others more objective, based on evidence or additional tools such as clinical prediction rules, reduces error and increases the accuracy of the process. It may be more appropriate to mentally work with "probability ranges" rather than "fixed" values. Inaccurate pretest probability estimates will inevitably lead to inaccurate posttest probability estimates (and thus diagnostic errors or inappropriate treatment), even if the diagnostic method used is correct. Therefore, an effort to estimate the pretest probability with all available resources will lead to a substantial improvement in decision making with our patients.

Intellectual property. *The author declares that the data*

and table in the manuscript are original and were prepared at his belonging institution.

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

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

Copyright



© 2024 Acta Gastroenterológica latinoamericana. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: Masson W. Key Concepts in Pretest Probability Estimation. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(1):11-13. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.385>

References

1. Uy EJB. Key concepts in clinical epidemiology: Estimating pre-test probability. J ClinEpidemiol. 2022;144:198-202. <https://DOI.org/10.1016/j.jclinepi.2021.10.022>
2. Johnson KM. Using Bayes' rule in diagnostic testing: a graphical explanation. Diagnosis (Berl). 2017;4:159-167. <https://DOI.org/10.1515/dx-2017-0011>
3. Bours MJ. Bayes' rule in diagnosis. J ClinEpidemiol. 2021;131:158-160. <https://DOI.org/10.1016/j.jclinepi.2020.12.021>
4. Lakhli C, Rohaut B. Heuristics and biases in medical decision-making under uncertainty: The case of neuroprognostication for consciousness disorders. Presse Med. 2023;52:104181. <https://DOI.org/10.1016/j.lpm.2023.104181>
5. Kakinohana RK, Pilati R. Differences in decisions affected by cognitive biases: examining human values, need for cognition, and numeracy. Psicol Reflex Crit. 2023;36:26. <https://DOI.org/10.1186/s41155-023-00265-z>
6. Morgan DJ, Pineles L, Owczarzak J, Magder L, Scherer L, Brown JP, et al. Accuracy of Practitioner Estimates of Probability of Diagnosis Before and After Testing. JAMA Intern Med. 2021;181:747-55. <https://DOI.org/10.1001/jamainternmed.2021.0269>
7. Richardson WS. Five uneasy pieces about pre-test probability. J Gen Intern Med. 2002;17:882-883. <https://DOI.org/10.1046/j.1525-1497.2002.20916.x>
8. Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. Ann Epidemiol 2009;19:711-717. <https://DOI.org/10.1016/j.annepidem.2009.05.005>
9. Elosua R. Cardiovascular risk functions: usefulness and limitations. Rev EspCardiol (Engl Ed) 2014;67:77-79. <https://DOI.org/10.1016/j.rec.2013.09.012>

Rol del diagnóstico por imágenes en la pancreatitis autoinmune

Diego Haberman¹  · Sandra Basso²  · Mariano Volpacchio¹  · Analía Gubitosi²  · María Cristina Nazar²  · Paola Visbal¹  · María Florencia Ranero¹ 

¹ Diagnóstico por Imágenes. Centro Rossi.

² Sección páncreas. Hospital de Gastroenterología Carlos B. Udaondo.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):14-30

Recibido: 08/01/2024 / Aceptado: 01/03/2024 / Publicado online: 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.392>

Resumen

La pancreatitis autoinmune es una forma específica de pancreatitis recurrente y crónica, en cuya etiopatogenia participan mecanismos inmunológicos. Históricamente se han descrito dos variedades de la enfermedad, cada una de ellas con particularidades clínicas, bioquímicas e histológicas. En forma reciente fue descrito un tercer subtipo, que es consecuencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento con inmunoterapia, la cual tiene indicación creciente en diversos tumores. El diagnóstico de la enfermedad es un desafío para los profesionales, entre otros motivos debido a su presentación clínica heterogénea, que incluye la ictericia obstructiva en la pancreatitis autoinmune tipo 1 y el dolor abdominal en el tipo 2, pudiendo simular patologías más graves, como es

el adenocarcinoma ductal del páncreas. Los biomarcadores séricos (IgG4) cumplen un papel relevante en el diagnóstico, pero en ocasiones pueden tener valores normales, en particular en la pancreatitis autoinmune tipo 2, o estar elevados en otras patologías. Los métodos de estudio por imágenes no invasivos, en particular la colangio-pancreatografía por resonancia magnética con contraste intravenoso, tienen un rol central en el proceso diagnóstico de esta enfermedad. En el presente artículo revisaremos los aspectos imagenológicos de la pancreatitis autoinmune y las manifestaciones extra-pancreáticas de la enfermedad sistémica por IgG4, los rasgos que la diferencian con el cáncer de páncreas y los criterios radiológicos de respuesta al tratamiento con corticoides.

Palabras claves. Pancreatitis autoinmune, pancreatitis autoinmune tipo 1, pancreatitis autoinmune tipo 2, pancreatitis autoinmune tipo 3, resonancia magnética, hallazgos por rasgos imagenológicos típicos y atípicos.

Role of Imaging in Autoimmune Pancreatitis

Summary

Autoimmune pancreatitis is a specific form of chronic recurrent pancreatitis whose etiopathogenesis involves immunological mechanisms. Historically, two varieties of the disease have been described, each with clinical, biochemical and his-

Correspondencia: Diego Haberman
Correo electrónico: diegohaberman@gmail.com

tological particularities. Recently, a third subtype has been described as a consequence of the adverse effects associated with immunotherapy, which is increasingly indicated for several tumors. The diagnosis of autoimmune pancreatitis is a challenge for professionals, in part because of its heterogeneous clinical presentation, which includes obstructive jaundice in type 1 autoimmune pancreatitis and abdominal pain in type 2, and can mimic more serious pathologies such as pancreatic ductal adenocarcinoma. Serum biomarkers (IgG4) play an important role in the diagnosis, but they can sometimes be normal, especially in type 2 autoimmune pancreatitis, or be elevated in other pathologies. Non-invasive imaging techniques, in particular magnetic resonance cholangiopancreatography with intravenous contrast, play a central role in the diagnostic process of the disease. In this article, we review the imaging aspects of autoimmune pancreatitis and the extrapancreatic manifestations of systemic IgG4 disease, the features that differentiate it from pancreatic cancer and we evaluate the radiological criteria for response to corticosteroid treatment.

Keywords. Autoimmune pancreatitis, autoimmune pancreatitis type 1, autoimmune pancreatitis type 2, autoimmune pancreatitis type 3, magnetic resonance, typical and atypical imaging features.

Abreviaturas

ADC: Coeficiente de difusión aparente.

ACDP: Adenocarcinoma ductal del páncreas.

CEP: Colangitis esclerosante primaria.

CPRE: Colangiografía retrógrada endoscópica.

DWI: Difusión por resonancia magnética.

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

GEL: Lesiones epiteliales granulocíticas.

PAI: Pancreatitis autoinmune.

RM: Resonancia magnética.

TC: Tomografía computada.

Introducción

La pancreatitis autoinmune (PAI) es una forma específica de enfermedad fibroinflamatoria recurrente, con epidemiología, presentación clínica e histología polifacética. A pesar de los avances en la comprensión de la enfermedad, la etiopatogenia no ha sido definida con exactitud; se postula un origen multifactorial y es primordial

el mecanismo inmunológico. Se trata de una enfermedad ocasionada por una respuesta inmune celular exagerada, con una etapa inicial inflamatoria caracterizada por la presencia de linfocitos B y T y producción de citoquinas que inducen el cambio de células B a células plasmáticas productoras de IgG4. Los plasmablastos son impulsores del daño tisular a través de la producción de moléculas citolíticas y activación de los fibroblastos. Luego, en la etapa fibrótica, los macrófagos y fibroblastos producen la matriz extracelular y la reacción estromal. Estudios basados en el perfil clínico e histopatológico de los pacientes revelan la existencia de dos subtipos de la enfermedad con particularidades inherentes a cada una de ellas. Recientemente ha sido descrita una tercera variante, vinculada al uso de inmunoterapia (*checkpoint inhibitors*), utilizada en el tratamiento sistémico de distintos tumores.¹⁻⁴

PAI tipo 1. Linfoplasmocítica esclerosante

Se acepta que la PAI tipo 1 representa el compromiso pancreático de una enfermedad fibroinflamatoria sistémica relacionada a IgG4, con compromiso de otros órganos. La colangiopatía, la fibrosis retroperitoneal y la nefritis son hallazgos frecuentes. Tiene predilección por el sexo masculino con una edad media aproximada de 60 años, se presenta clínicamente con ictericia obstructiva indolora, puede acompañarse de insuficiencia exocrina, endocrina o pérdida de peso, siendo poco usuales los eventos de pancreatitis aguda. En el laboratorio se constata un incremento sérico de los anticuerpos IgG4 típicamente duplicando el valor normal, inmunoglobulina G total aumentada e hipergammaglobulinemia. En la histología presenta rasgos característicos que incluyen la presencia de densos infiltrados de células plasmáticas, predominantemente periductales, fibrosis estoriforme (en remolino), venulitis obliterativa, abundantes células plasmáticas IgG4 positivas (> 10 - 50 por campo de alto aumento) y relación plasmocitos IgG4 (+)/IgG (+) > 40%.⁵⁻⁷

PAI tipo 2. Ductocéntrica idiopática

Comparte aspectos histológicos con la PAI 1, como son los infiltrados linfoplasmocitarios, la flebitis obliterativa y la fibrosis, pero de menor magnitud. Se caracteriza por tener una mayor afectación de los conductos, con infiltración de neutrófilos intraepiteliales e intra-ductales que conducen a la obliteración y destrucción ductal, conocidas como GEL. Los pacientes suelen ser más jóvenes, sin predilección por sexo, presentándose clínicamente con dolor abdominal y pancreatitis aguda. No hay elevación sérica de IgG4 y no se asocia a lesiones en otros órganos vinculadas a IgG4, sin embargo, se

ha demostrado una fuerte asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y particularmente con la colitis ulcerosa.^{8,9}

PAI tipo 3. Inducida por inmunoterapia

La inmunoterapia utilizada en forma creciente en diversos tumores, incluso como primera línea de tratamiento, puede predisponer con diferente frecuencia y severidad a eventos adversos que afectan distintos órganos. Los inhibidores de los puntos de control inmunológico regulan la activación y proliferación de linfocitos T, incrementando la actividad de las células TCD8+ antitumorales. La injuria pancreática por inmunoterapia se observa con mayor frecuencia en pacientes con melanoma y tumores genitourinarios; habitualmente son asintomáticos y se diagnostican por elevación en sangre de

enzimas pancreáticas, en los casos sintomáticos presentan pancreatitis leve.⁵⁻¹⁰

Debido a lo heterogéneo de la enfermedad, el adecuado diagnóstico de la PAI es un desafío complejo que requiere un abordaje multidisciplinario. Existen diversos consensos y guías de recomendación para el diagnóstico, entre los que se destacan los criterios de la Clínica Mayo, HISORt, las guías japonesas y el consenso de la Asociación Internacional de Pancreatología. Las imágenes tienen una participación fundamental entre los elementos cardinales para el diagnóstico de PAI propuestos por las diferentes guías, no solo para evaluar los cambios parenquimatosos y ductales, sino también para determinar el compromiso de otros órganos que puedan apoyar el diagnóstico. En cuanto a los pacientes diagnosticados y tratados, las imágenes cumplen un rol importante en la evaluación de la respuesta a los corticoides.¹¹⁻¹³

Tabla 1.

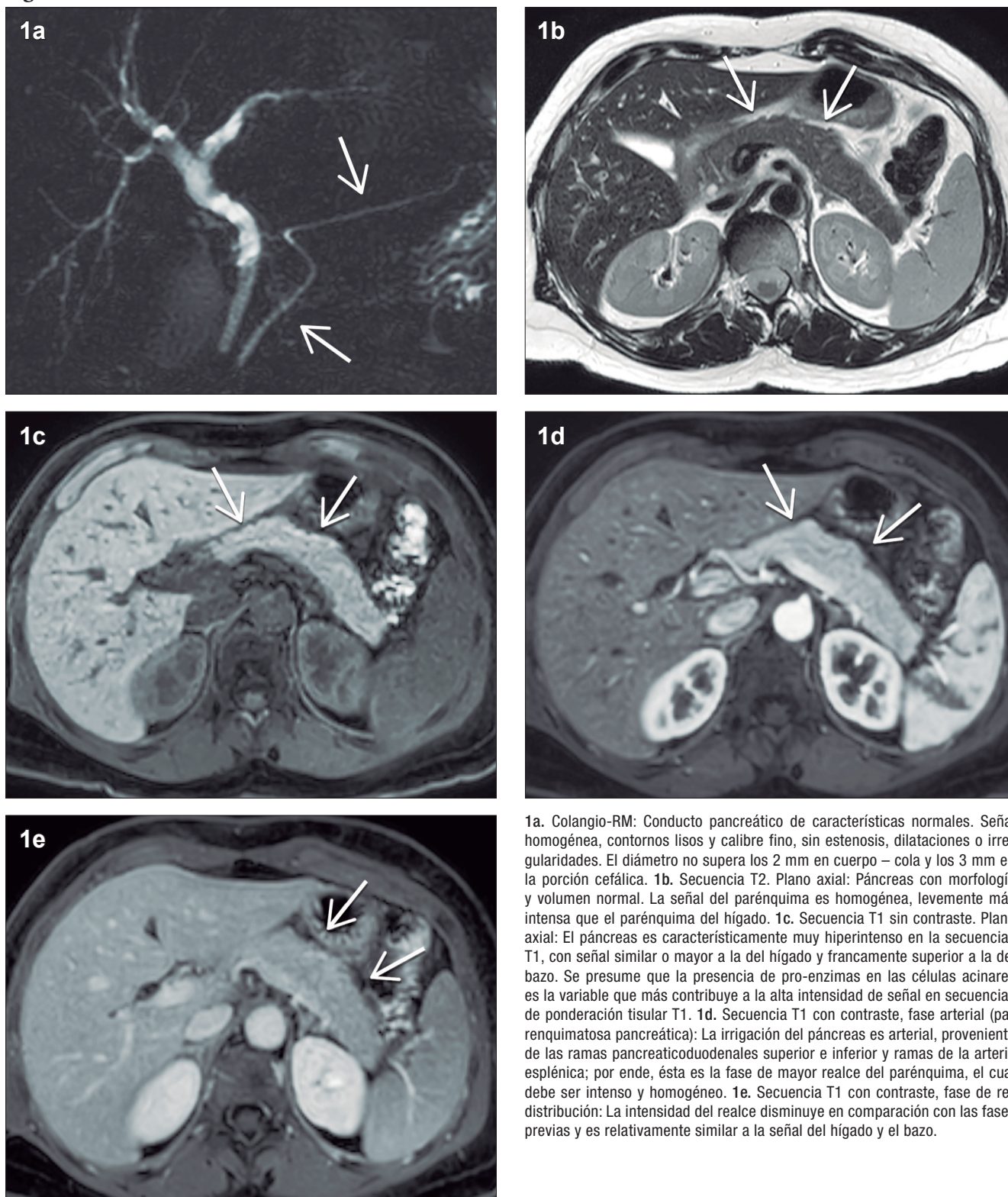
	PAI Tipo 1 <i>Linfoplasmocítica esclerosante</i>	PAI Tipo 2 <i>Ductocéntrica idiopática</i>	PAI Tipo 3 <i>Inducida por inmunoterapia</i>
Sexo	Masculino	Indiferente	Indiferente
Edad	Adultos: 6° a 7° décadas	Jóvenes: 3° a 4° décadas	Indiferente. Vinculada al uso de inmunoterapia
Laboratorio	Ac IgG4 positivos	Ac IgG4 negativos	Elevación de enzimas pancreáticas
Clínica	Ictericia obstructiva indolora	Dolor abdominal	Asintomática Pancreatitis aguda leve
Compromiso sistémico	Colangitis, fibrosis retroperitoneal, nefritis	No hay afectación de otros órganos. Relacionada con EII (colitis ulcerosa)	
Histopatología	Células plasmáticas y linfocitos de distribución periductal, fibrosis estoriforme, venulitis obliterativa y células plasmáticas IgG4 positivas.	Infiltrados linfoplasmocitarios periductales y neutrófilos intraepiteliales e intraductales (Lesiones epiteliales granulocíticas)	
Respuesta a tratamiento con corticoides	Buena respuesta Frecuentes recaídas	Buena respuesta con menor tasa de recaídas	

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

Rol de las imágenes en la PAI

El diagnóstico por imagen es una herramienta fundamental en el manejo integral de los pacientes con pancreatitis autoinmune. Si bien la ecografía y la TC son métodos de gran valor, en la actualidad la RM es la técnica de elección. Es un método con gran capacidad en la caracterización de los diferentes tejidos, y en el caso de la PAI permite evaluar con gran eficacia la presencia y magnitud de los cambios inflamatorios, así como también el

desarrollo de fibrosis. Otra virtud fundamental es que ofrece la posibilidad de estudiar el conducto pancreático a través de las secuencias de colangio-RM, siendo las modificaciones ductales un criterio primordial en el diagnóstico. La evaluación dinámica con el contraste intravenoso con secuencias volumétricas, tanto por TC como por RM, revelan los cambios en la perfusión del órgano, ya que la PAI presenta un patrón de realce parenquimatoso muy característico.¹⁴⁻¹⁶

Figura 1. Páncreas normal

1a. Colangio-RM: Conducto pancreático de características normales. Señal homogénea, contornos lisos y calibre fino, sin estenosis, dilataciones o irregularidades. El diámetro no supera los 2 mm en cuerpo – cola y los 3 mm en la porción cefálica. **1b.** Secuencia T2. Plano axial: Páncreas con morfología y volumen normal. La señal del parénquima es homogénea, levemente más intensa que el parénquima del hígado. **1c.** Secuencia T1 sin contraste. Plano axial: El páncreas es característicamente muy hiperintenso en la secuencias T1, con señal similar o mayor a la del hígado y francamente superior a la del bazo. Se presume que la presencia de pro-enzimas en las células acinares es la variable que más contribuye a la alta intensidad de señal en secuencias de ponderación tisular T1. **1d.** Secuencia T1 con contraste, fase arterial (parenquimatososa pancreática): La irrigación del páncreas es arterial, proveniente de las ramas pancreaticoduodenales superior e inferior y ramas de la arteria esplénica; por ende, ésta es la fase de mayor realce del parénquima, el cual debe ser intenso y homogéneo. **1e.** Secuencia T1 con contraste, fase de redistribución: La intensidad del realce disminuye en comparación con las fases previas y es relativamente similar a la señal del hígado y el bazo.

Manifestaciones parenquimatosas

La característica imagenológica distintiva de la pancreatitis autoinmune es un agrandamiento difuso del ór-

gano, que pierde su fisonomía glandular, presenta bordes de aspecto liso y resulta en el denominado “páncreas en salchicha”. Esta presentación se considera típica y por

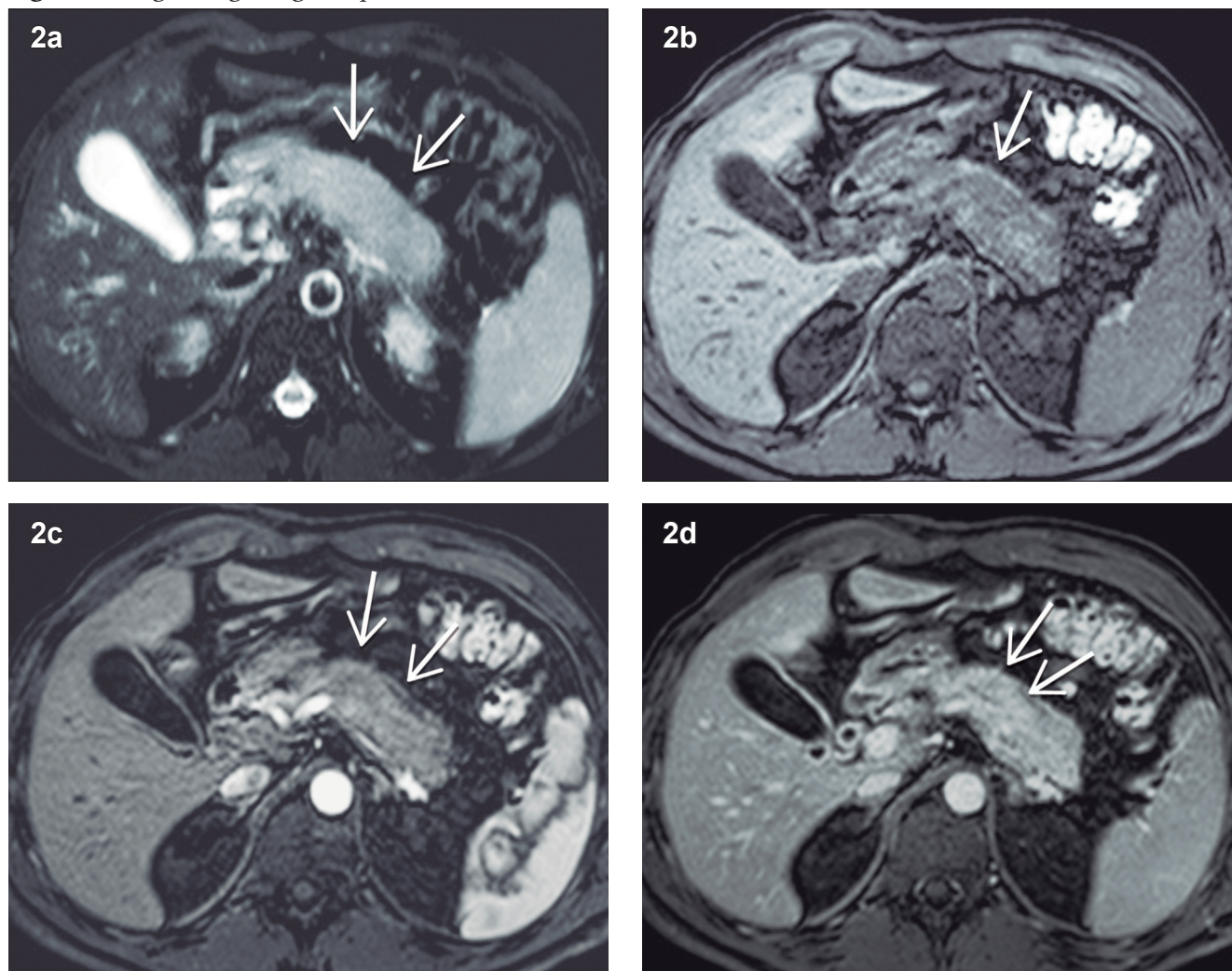
ende el nivel de certeza diagnóstica con este patrón radiológico es elevado. Las formas “atípicas”, focales o segmentarias son menos frecuentes, pero plantean un mayor desafío, dado que pueden simular al adenocarcinoma ductal.

Las células acinares ricas en proenzimas determinan que el páncreas sano tenga alta intensidad de señal en las secuencias de ponderación tisular T1. En la PAI los densos infiltrados inflamatorios producen una disminución difusa de la señal normal en T1, observándose un parénquima hipointenso en relación al hígado o a sectores no afectados de la propia glándula. Las secuencias de difusión evalúan el movimiento de las moléculas de agua en los tejidos, siendo por lo tanto un biomarcador subrogante de proliferación celular. En el caso de la PAI los

abundantes acúmulos de linfocitos y plasmocitos ocasionan dificultad para que las moléculas de agua se muevan libremente, existiendo por ende restricción en la difusión. Esto se traduce con señal hiperintensa en las imágenes DWI y con señal hipointensa en el mapa de ADC.

La valoración del patrón de perfusión del páncreas es otro elemento diagnóstico central y puede ser evaluado de manera muy eficiente con la administración del contraste intravenoso, tanto por TC (yodo) como por RM (gadolinio). El protocolo incluye la adquisición de imágenes sin contraste, en fases parenquimatosas pancreática (arterial), portal y de redistribución. El páncreas normal, debido a su irrigación, realza intensamente en la fase parenquimatosas pancreática, mientras que en la PAI existe

Figura 2. Rasgos imagenológicos típicos de la PAI



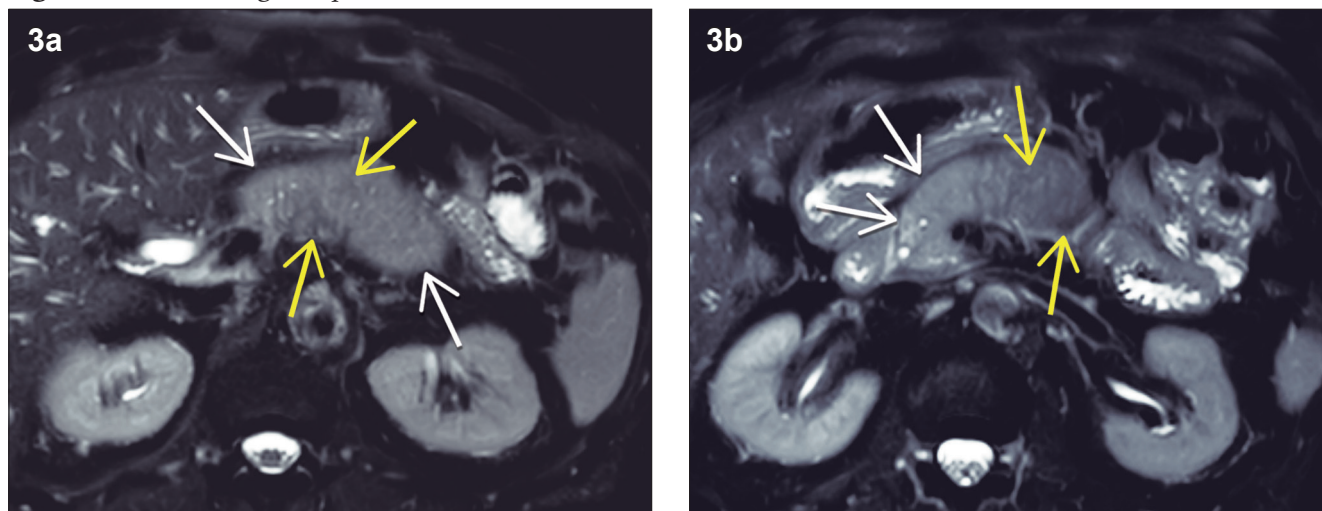
2a. Secuencia T2 con supresión grasa. Plano axial: Páncreas difusamente aumentado de tamaño, de bordes lisos, carente de las lobulaciones normales que la glándula presenta habitualmente. En la pancreatitis autoinmune la señal es francamente hiperintensa en esta secuencia de ponderación tisular, mucho mayor que la del hígado. A diferencia de la pancreatitis aguda de otras etiologías (biliar, alcohólica, hipertrigliceridémica, etc.) existen pocos o nulos cambios en la intensidad de señal del tejido graso peripancreático. 2b. Secuencia T1 sin contraste. Plano axial: Secuencia muy elocuente para demostrar las modificaciones en la composición del parénquima: los cambios inflamatorios - fibróticos se traducen con baja señal y contrastan fácilmente con la típica hiperintensidad del páncreas sano. 2c. Secuencia T1 con contraste, fase arterial: Escaso realce del parénquima pancreático, menor incluso que el refuerzo del hígado y muy inferior comparado con el bazo. 2d. Secuencia T1 con contraste, fase de redistribución: Existe típicamente refuerzo tardío y sostenido, de aspecto heterogéneo, predominando en los sitios de la glándula que poseen inflamación “madura” y/o fibrosis (flechas).

típicamente una reducción del refuerzo en forma global, o eventualmente en los casos de eventos focales, hipoperfusión de los sectores comprometidos de la glándula. En la fase portal suele existir tendencia a un incremento del realce glandular, mientras que en la fase de redistribución existe un refuerzo parenquimatoso, con retención sostenida del mismo en tiempos tardíos, consecuencia del ensanchamiento del espacio extracelular y la fibrosis. Se trata de una enfermedad dinámica, progresiva, pudiendo alternar áreas de inflamación reciente, con otras más maduras, presencia de fibrosis, incluso zonas de parénquima respetado interpuesto. Esta heterogeneidad temporal y

espacial se traduce en ocasiones con un patrón de densidad / señal y realce glandular moteado, parcheado. Los cambios en la composición estructural del órgano pueden ser detectados por TC, pero dada su gran habilidad en diferenciar los diferentes tejidos (elevada resolución tisular), la RM es la modalidad preferida.¹⁷

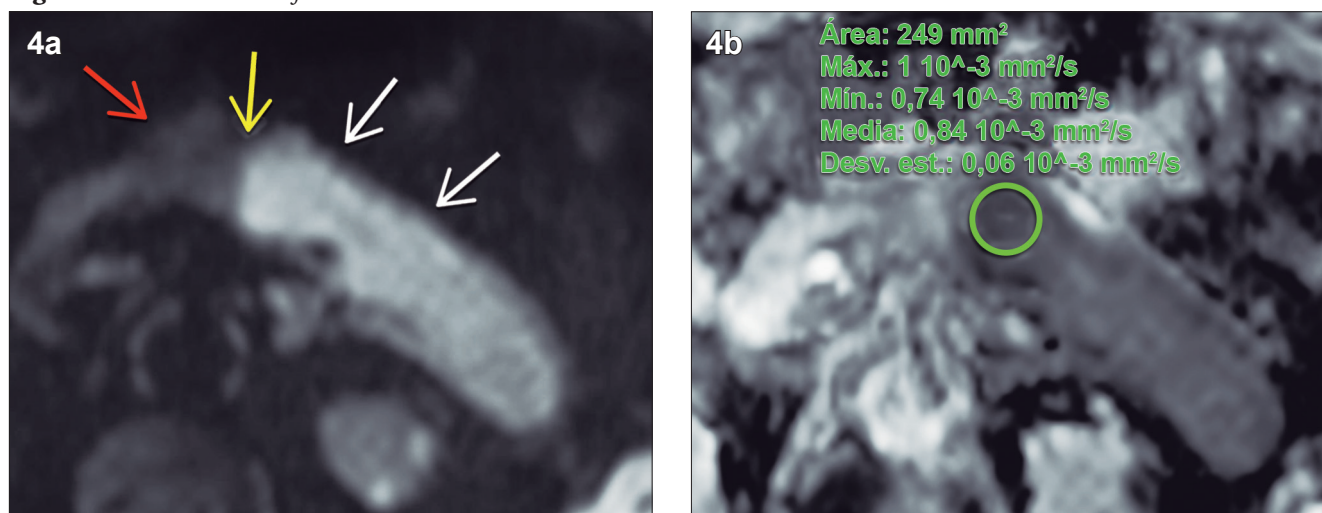
El signo del halo es un reborde en anillo, en forma de cápsula, peripancreático, rodeando en forma completa o parcial el parénquima de la glándula. Es un signo imagenológico que no ha sido descrito para otras enfermedades del páncreas y se lo considera exclusivo de la PAI. Si bien es un rasgo radiológico característico, su frecuencia

Figura 3. Señal heterogénea, parcheada



3a y 3b. Secuencia T2 con supresión de grasa. Plano axial: La PAI es una entidad dinámica, evolutiva y con frecuencia es posible identificar diferentes estadios de la evolución de la enfermedad. Las áreas de edema (flechas blancas) corresponden a inflamación reciente, mientras que los sectores más hipointensos (flechas amarillas) responden a inflamación evolucionada y/o fibrosis establecida.

Figura 4. Secuencia de difusión



En la PAI existe clásicamente un importante acúmulo de células linfoplasmocitarias, lo que ocasiona limitación al movimiento de las moléculas de agua, determinando típicamente una intensa restricción. 4a. Secuencia de difusión (DWI): En las imágenes ponderadas en difusión la restricción se manifiesta con señal hiperintensa (flechas blancas), siendo típicamente difusa, con límites relativamente netos (flecha amarilla) que lo diferencian del tejido glandular sano (flecha roja). 4b. Mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC): En el mapa de ADC, la restricción se traduce en la caída de la intensidad de señal y el páncreas afectado presenta señal hipointensa en comparación con el tejido normal. Las secuencias de difusión son consideradas no solo cualitativas sino también cuantitativas, ya que es posible medir en unidades de velocidad el movimiento molecular en un tejido determinado y seleccionado. A mayor proliferación celular menor valor en el mapa ADC, medido en mm^2/seg .

de presentación en estudios de RM oscila entre 18 y 47% según diversos estudios que investigaron este signo. Se postula que corresponde a la extensión extra-pancreática

de los cambios inflamatorios y la fibrosis; característicamente presenta señal hipointensa en las secuencias T1 y T2 con realce post-contraste en fase tardía.¹⁸

Figura 5. Patrón de perfusión

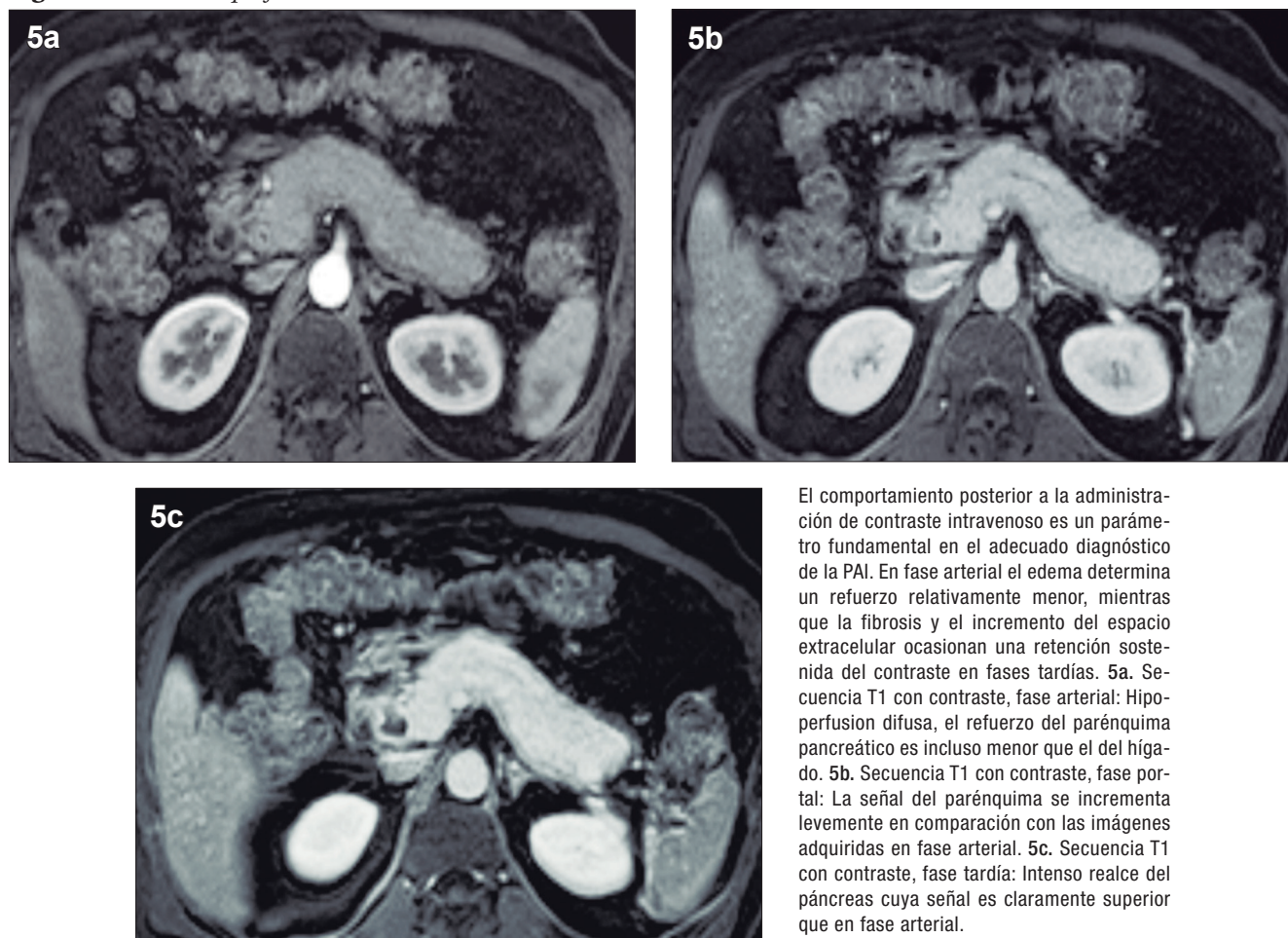
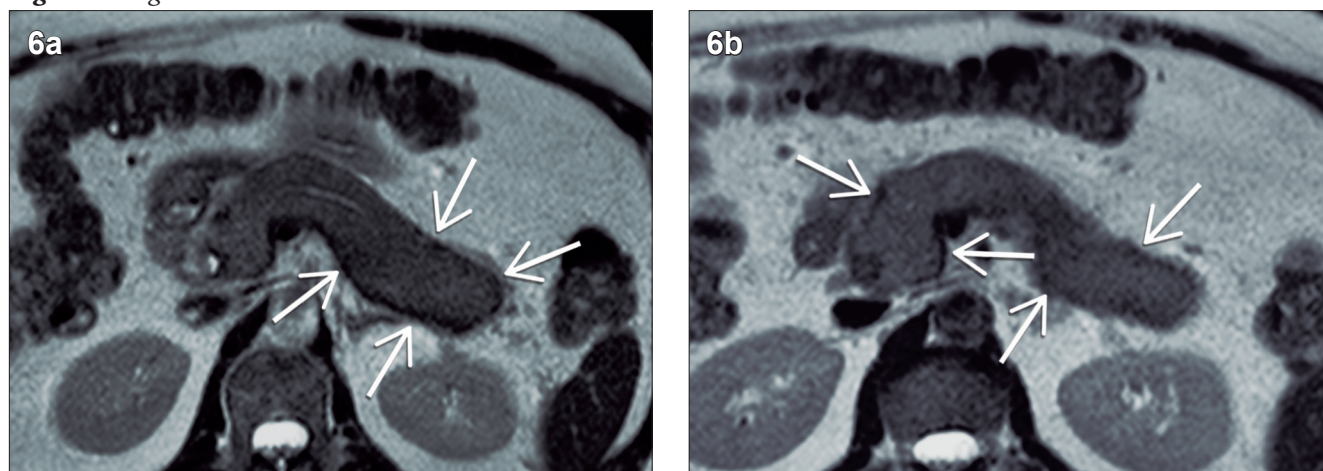


Figura 6. Signo del halo



Es un signo radiológico no descrito para otras enfermedades y por lo tanto considerado exclusivo de la pancreatitis autoinmune. Se diferencia claramente de los cambios inflamatorios de la pancreatitis aguda en donde la afectación peripancreática es más notoria, heterogénea e irregular, frecuentemente acompañada de líquido. 6a. y 6b. Secuencias T2. Plano axial: Las flechas señalan el reborde en anillo, con su típica señal hipointensa atribuible a la fibrosis. El halo puede ser completo o incompleto, rodeando parcialmente la circunferencia del páncreas.

Figura 7. Signo del halo con contraste

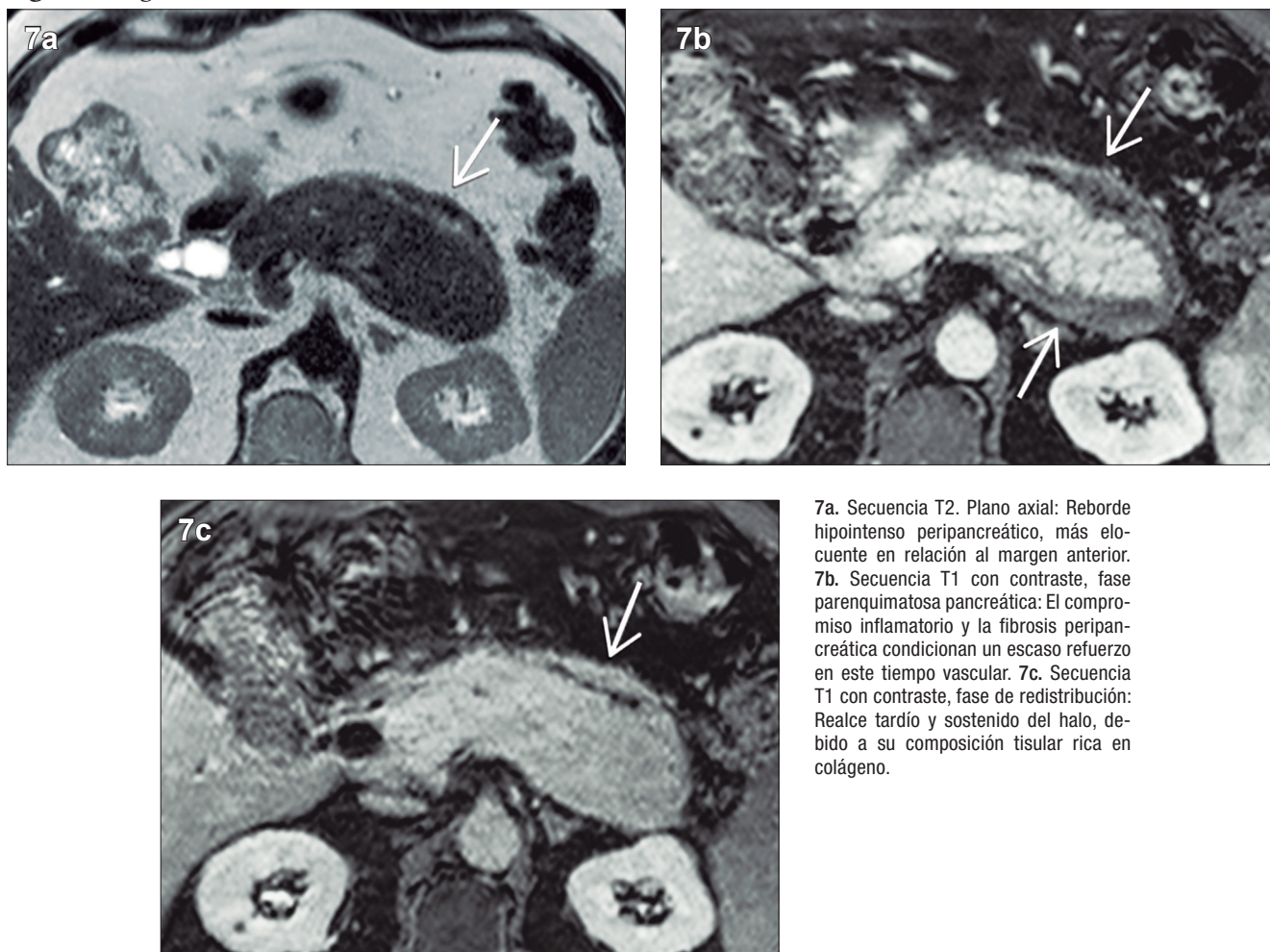
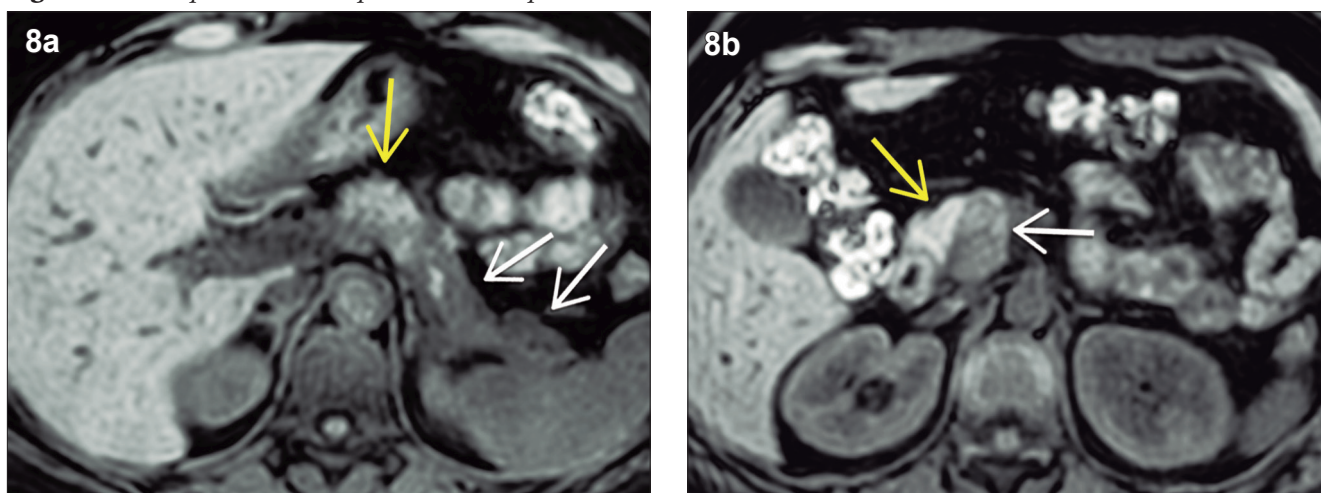
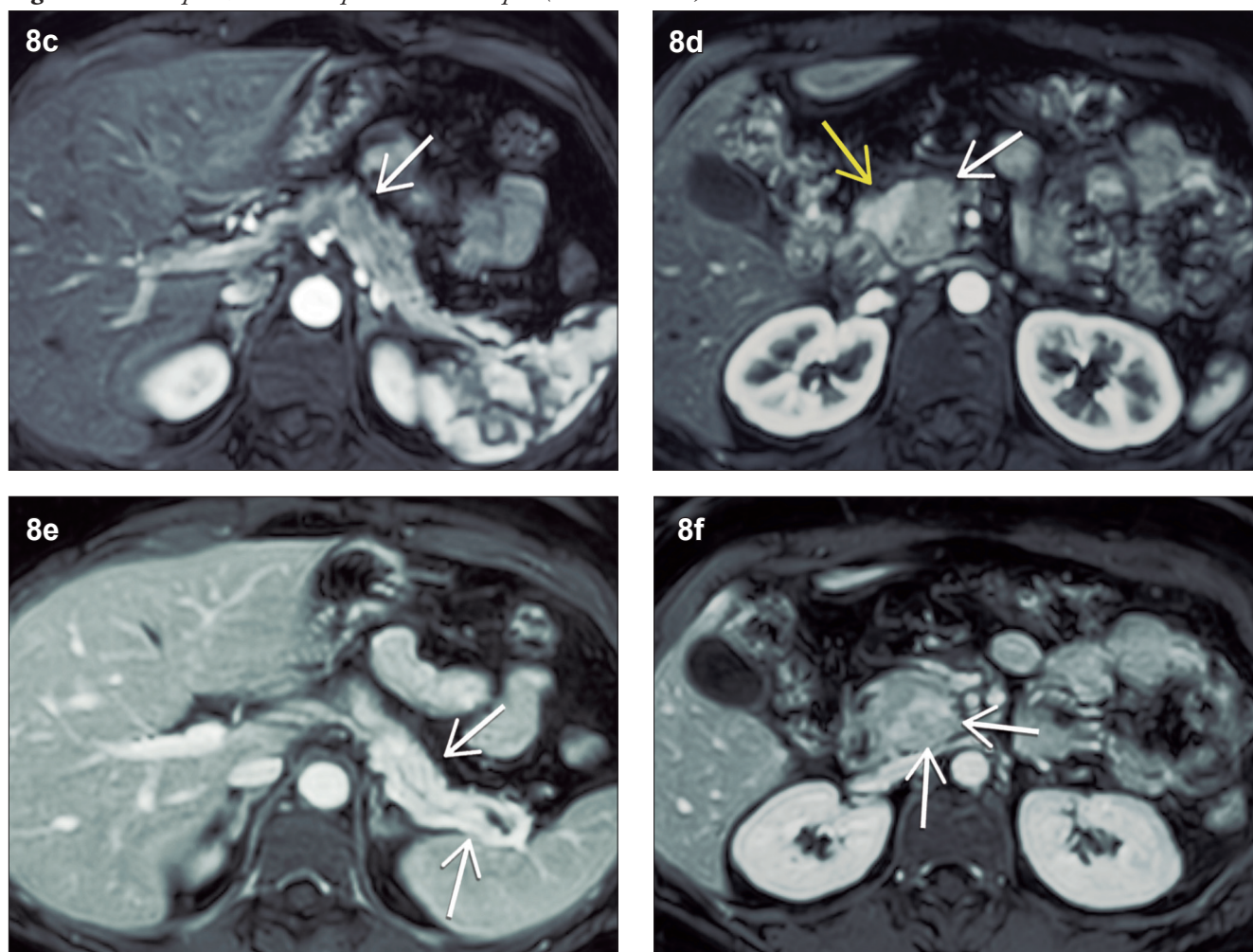


Figura 8. PAI tipo 3, inducida por inmunoterapia



Paciente femenina de 47 años de edad. Melanoma avanzado de reciente diagnóstico, en tratamiento con nivolumab e ipilimumab. Asintomática, en el laboratorio de control se constata la elevación de la lipasa sérica. 8a y 8b. Secuencia T1 con supresión grasa sin contraste: Áreas parcheadas de baja intensidad de señal (flechas blancas), contrastan claramente con el sector no involucrado, típicamente hiperintenso en T1 (flechas amarillas).

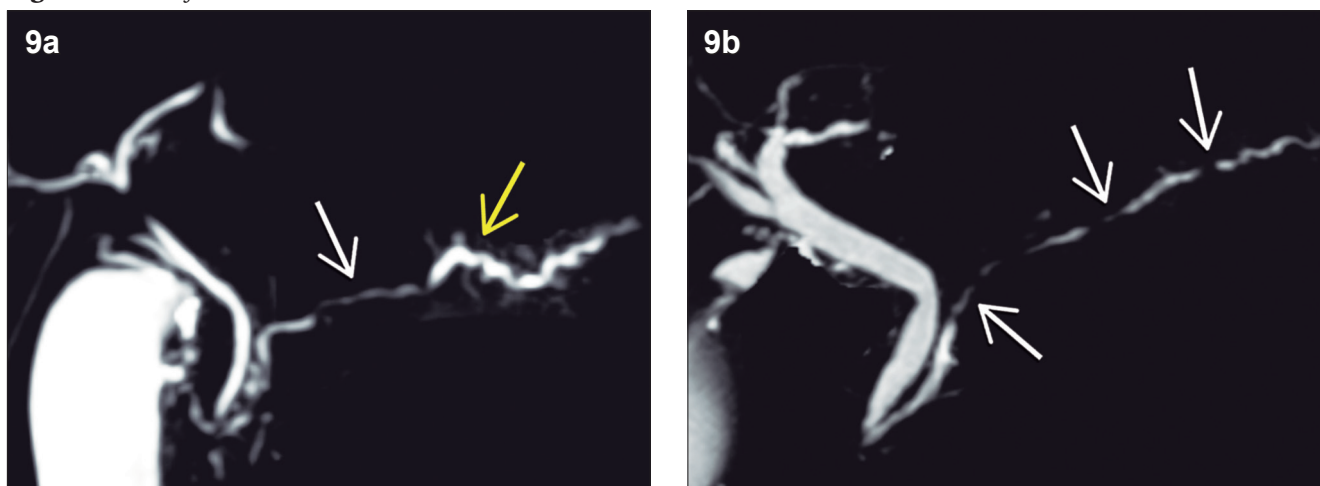
Figura 8. PAI tipo 3, inducida por inmunoterapia (Continuación)

8c y 8d. Secuencia T1 con contraste, fase arterial: Hipoperfusión del páncreas afectado (flechas blancas), presenta un límite bien delimitado, que lo separa de la glándula sana (flechas amarillas). 8e y 8f. Secuencia T1 con contraste, fase de redistribución: Refuerzo sostenido (flechas blancas).

Un artículo de la Universidad de Verona del año 2011 analizó en forma retrospectiva los estudios de RM de 27 pacientes con diagnóstico de PAI, 23 de ellos con confirmación histopatológica, 4 por criterios positivos, incluyendo serología y respuesta a los corticoides. En el 52% de los pacientes se comprobó el compromiso difuso de todo el páncreas, mientras que en el 48% el compromiso inflamatorio fue focal - segmentario. De este subgrupo con compromiso parenquimatoso parcial, 54% presentaba afectación de la cabeza y 46% de la región corpocaudal pancreática. En el 100% de los pacientes se demostró hipointensidad en secuencias T1 y en 93% señal hiperintensa en T2. En la evaluación dinámica post-contraste 93% (23/27) de los pacientes presentaron hipoperfusión en fase parenquimatoso pancreática y 70% (19/27) realce tardío y sostenido.¹⁹

Manifestaciones ductales

Los cambios ductales de la PAI, si bien han sido descrito para CPRE, pueden ser documentados de manera muy elocuente por colangio-RM. Se utilizan secuencias radiales, con diferentes ángulos de rotación, orientando la adquisición específicamente al conducto pancreático, así como también secuencias volumétricas que permiten reconstruir la vía biliar y el conducto pancreático en 3 dimensiones. Los criterios ductales aceptados son la estenosis prolongada (> 1/3 de la longitud) del conducto pancreático o bien estrechamientos multifocales en diferentes sectores de la glándula. Suele observarse una leve dilatación ductal, proximal a la estenosis. La visualización del conducto pancreático dentro de la lesión parenquimatoso es conocida con el nombre de “signo del conducto penetrante” y es característico de los procesos inflamatorios, a diferencia del cáncer, donde la señal del conducto se interrumpe de manera abrupta.

Figura 9. Manifestaciones ductales

9a. Colangio-RM: Estenosis larga, mayor a 1/3 de la longitud del conducto pancreático, pudiendo observar la señal ductal atravesando el sitio de la obstrucción, hallazgo conocido como "signo del conducto penetrante" (flecha blanca). A diferencia del ACDP, en la PAI, la dilatación proximal a la obstrucción es leve (flecha amarilla). 9b. Colangio-RM: Múltiples estenosis de corta extensión en diferentes sectores del páncreas.

Diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma pancreático

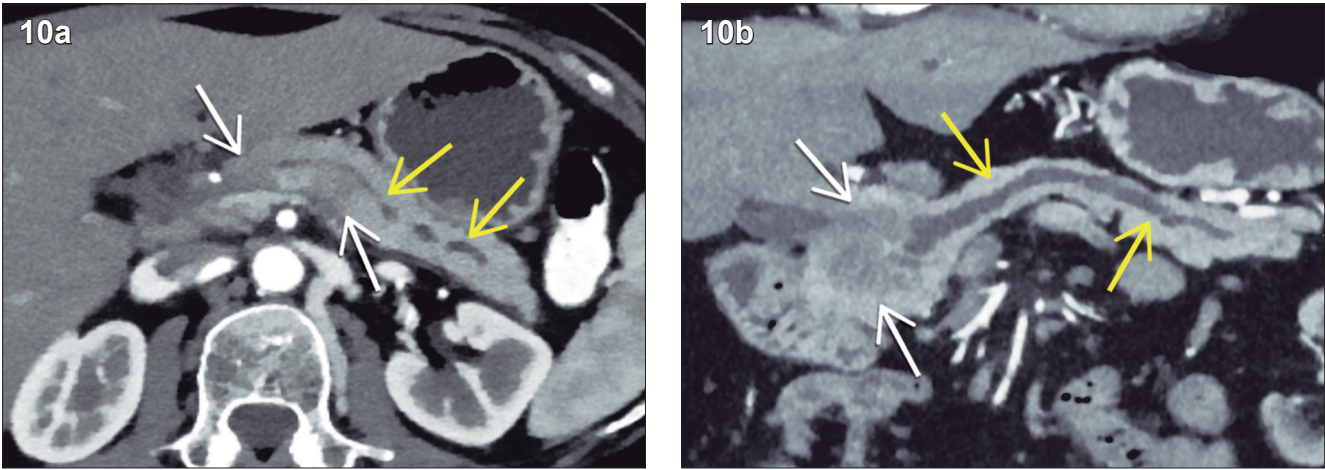
La PAI y el ACDP tienen una epidemiología en común, prevaleciendo en pacientes de sexo masculino, adultos, en la 5ª y 6ª década de la vida. Comparten también una presentación clínica similar correspondiente a ictericia. Si bien la forma difusa de la PAI puede ser diferenciada imagenológicamente del ACDP, su forma focal, no tan infrecuente, representa un desafío complejo y plantea la necesidad imperiosa de diferenciarlo del cáncer. El ACDP presenta típicamente bordes imprecisos, debido a su crecimiento infiltrativo, mientras que en la PAI podemos hallar límites más netos, relativamente mejor delimitados. Es frecuente la invasión local, con compromiso vascular en el ACDP, lo cual suele ser extremadamente infrecuente en la PAI.

En adquisiciones dinámicas post-contraste intravenoso, ambas entidades suelen ser lesiones hipovasculares en fase arterial. El ACDP es un tumor con gran desmoplasia, si bien presenta frecuentemente realce en fases tardías, en la PAI este refuerzo suele ser más pronunciado y persistente. En RM la secuencia de difusión, dada su elevada sensibilidad, puede contribuir en la diferenciación, particularmente por su aspecto y distribución. En la PAI la restricción puede ser multifocal, contribuyendo a identificar focos inflamatorios adicionales que pueden pasar desapercibidos en otros métodos, incluso en otras secuencias de RM. Se ha descripto que la magnitud de la restricción es superior

en la PAI, frente al ACDP, debido al denso acúmulo celular linfoplasmocitario. Un metaanálisis publicado en *Radiology* en el año 2014 revisó los valores del mapa de coeficiente de difusión aparente en pacientes con lesiones pancreáticas, incluyendo ACDP, tumores neuroendocrinos, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica y PAI. De todas las entidades incluidas, la PAI fue la que mostró la media de ADC más baja, correspondiendo a $0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$, mientras que el adenocarcinoma mostró una media de $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{seg}$.²⁰ Si bien hipotéticamente podríamos utilizar la determinación cuantitativa para diferenciar ambas entidades, la distribución y morfología de las áreas de restricción a la difusión son de mayor utilidad en la práctica clínica cotidiana.

La evaluación ductal contribuye al diagnóstico diferencial. El ACDP provoca obstrucción abrupta del conducto pancreático, existiendo gran dilatación proximal al tumor y atrofia del parénquima distal. En los tumores de la cabeza del páncreas se obstruye no solo el conducto pancreático sino también el conducto colédoco ocasionando una gran dilatación de la vía biliar. En la PAI las estenosis son más largas o eventualmente múltiples, solemos hallar el signo del conducto penetrante, visualizando la señal ductal transcurriendo por el sitio de la lesión. A diferencia del ACDP, en la PAI focal la dilatación pre-estenótica del conducto suele ser muy leve, habitualmente sin dilatación de ramas laterales y no se asocia a la atrofia del páncreas distal.^{21,22}

Figura 10. Diagnóstico diferencial entre PAI y ACDP



10a. TC con contraste, fase parenquimatosa pancreática: Pancreatitis autoinmune. Lesiones hipoperfundidas, multifocales, de bordes relativamente definidos, sin expansión ni deformación de los contornos pancreáticos (flechas blancas). Existe dilatación del conducto pancreático principal, pero es leve y no se asocia con atrofia del parénquima del páncreas distal (flechas amarillas). 10b. TC con contraste, fase parenquimatosa pancreática: Adenocarcinoma ductal. Lesión hipovascular, única, de bordes imprecisos, aspecto infiltrativo (flechas blancas). Amputación abrupta del conducto pancreático principal en el sitio de la lesión, con dilatación ductal proximal a la obstrucción e hipotrofia del páncreas izquierdo.

Tabla 2.

	PAI	ACDP
Morfología	Contornos netos, relativamente bien delimitados.	Contornos imprecisos
	Sin atrofia del parénquima distal	Crecimiento infiltrativo
		Atrofia del parénquima distal
Contraste endovenoso	Hipovascular en fase arterial	Hipovascular en fase arterial
	Intenso realce en fase tardía	Leve realce en fase tardía
RMN. Difusión	Intensa restricción difusa o multifocal	Restricción focal
Invasión local	Infrecuente	Frecuente
Evaluación ductal	Estenosis largas y/o múltiples	Obstrucción abrupta
	Signo del conducto penetrante	Gran dilatación pre-estenotica
	Leve dilatación pre-estenotica	

PAI: Pancreatitis autoinmune. ACDP: Adenocarcinoma de páncreas.

Manifestaciones extra-pancreáticas en PAI 1

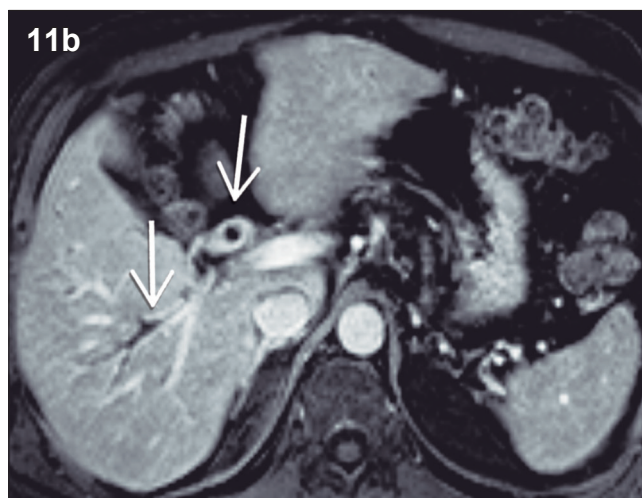
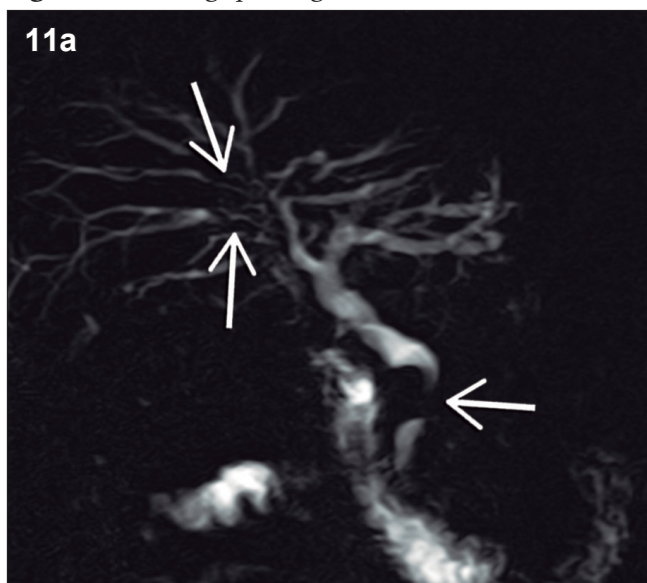
Considerando que la PAI tipo 1 es la manifestación pancreática del compromiso sistémico por IgG4, el compromiso de otros órganos es un sello distintivo y un criterio decisivo en el diagnóstico de la enfermedad.

Colangiopatía IgG4

La vía biliar es el sitio más frecuentemente afectado, con una prevalencia reportada de 60 a 85% de los pacientes. En la enorme mayoría de los casos existe también compromiso del páncreas, muy excepcionalmente puede presentarse colangiopatía IgG4 sin afectación pancreática. Los sectores comprometidos de la vía biliar muestran engrosamiento parietal circunferencial, difuso, de segmentos relativamente prolongados. Exis-

te moderado a intenso realce post-contraste de las paredes de los conductos involucrados y en la RM con secuencias de difusión suele observarse restricción. El conducto colédoco distal intra-pancreático es el sector que se ve involucrado con mayor frecuencia y conlleva una dilatación leve a moderada de la vía biliar proximal, condicionando la típica presentación clínica de ictericia obstructiva que suelen tener estos pacientes. Las manifestaciones radiológicas pueden asemejarse a la CEP, pero existen sutiles diferencias que contribuyen a su distinción. En la CEP predomina el compromiso de la vía biliar intrahepática, las estenosis son más cortas y alternan con dilataciones saculares múltiples, conformando un patrón tipo “cuentas de rosario” o “árbol podado”, en contraposición de las estenosis largas y continuas de la colangiopatía IgG4.²³⁻²⁶

Figura 11. Colangiopatía IgG4

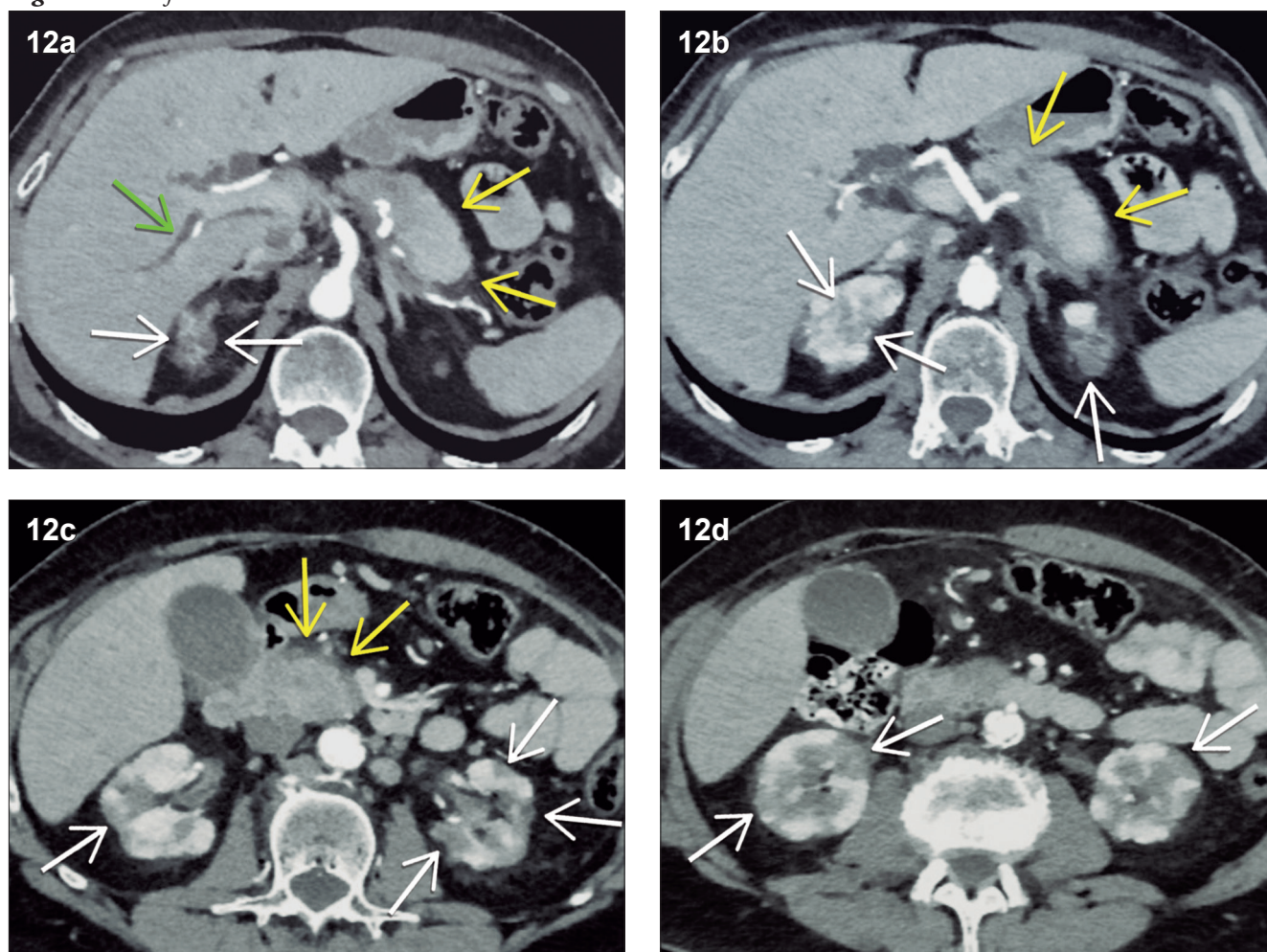


El compromiso predomina en la vía biliar extrahepática, principalmente la porción intra-pancreática del conducto colédoco, existiendo también, en menor medida, afectación de la vía biliar intrahepática. Existe un engrosamiento circunferencial difuso de las paredes de los ductos biliares en segmentos relativamente prolongados, con bordes lisos, de aspecto “ahusado”. Las paredes de los conductos afectados tienen característicamente una señal hipointensa en T2 y realzan intensamente post-contraste intravenoso. El diagnóstico imagenológico diferencial se realiza con la colangitis esclerosante primaria (CEP), donde las estenosis son más cortas, intercalándose dilataciones focales irregulares, de segmentos menos prolongados, adoptando un patrón tipo cuentas de rosario. 11a. Colangio-RM: Estenosis biliares largas, de bordes lisos, con leve dilatación ductal proximal a las mismas. 11b. Secuencia T1 con contraste, fase portal: Engrosamiento circunferencial, difuso, con intenso realce post-contraste intravenoso involucrando el conducto hepático común y las ramas intrahepáticas.

Nefritis

El compromiso renal ha sido reportado en un 30 a 35% de los pacientes. Las alteraciones inflamatorias suelen ser bilaterales, con compromiso cortical periférico, morfología triangular, de bordes rectos o eventualmente redondeados. Con menor frecuencia puede existir compromiso urotelial. Las lesiones son hipovasculares en fase arterial, con refuer-

zo tardío y sostenido. En la RM característicamente tienen señal hipointensa en las secuencias T1 y T2 debido al componente fibroso, y muestran moderada restricción a la difusión. El diagnóstico diferencial imagenológico es la pielonefritis infecciosa, sin embargo, el contexto de aparición es distinto y no genera dificultad en su adecuada interpretación.²⁷

Figura 12. Nefritis

Paciente de sexo masculino 65 años de edad, comienza con prurito generalizado, ictericia de mucosas y piel. En el laboratorio presenta elevación de las enzimas hepáticas, bilirrubina directa y total. IgG4 elevada $\times 4$. 12a, 12b, 12c y 12d. TC con contraste, fase parenquimatosa pancreática: Lesiones inflamatorias en el parénquima de ambos riñones, manifestadas como áreas hipoperfundidas, corticales, de bordes delimitados, algunas de ellas se acompañan de retracción parenquimatosa (flechas blancas). Signos imagenológicos de pancreatitis autoinmune (flechas amarillas) y colangiopatía (flecha verde).

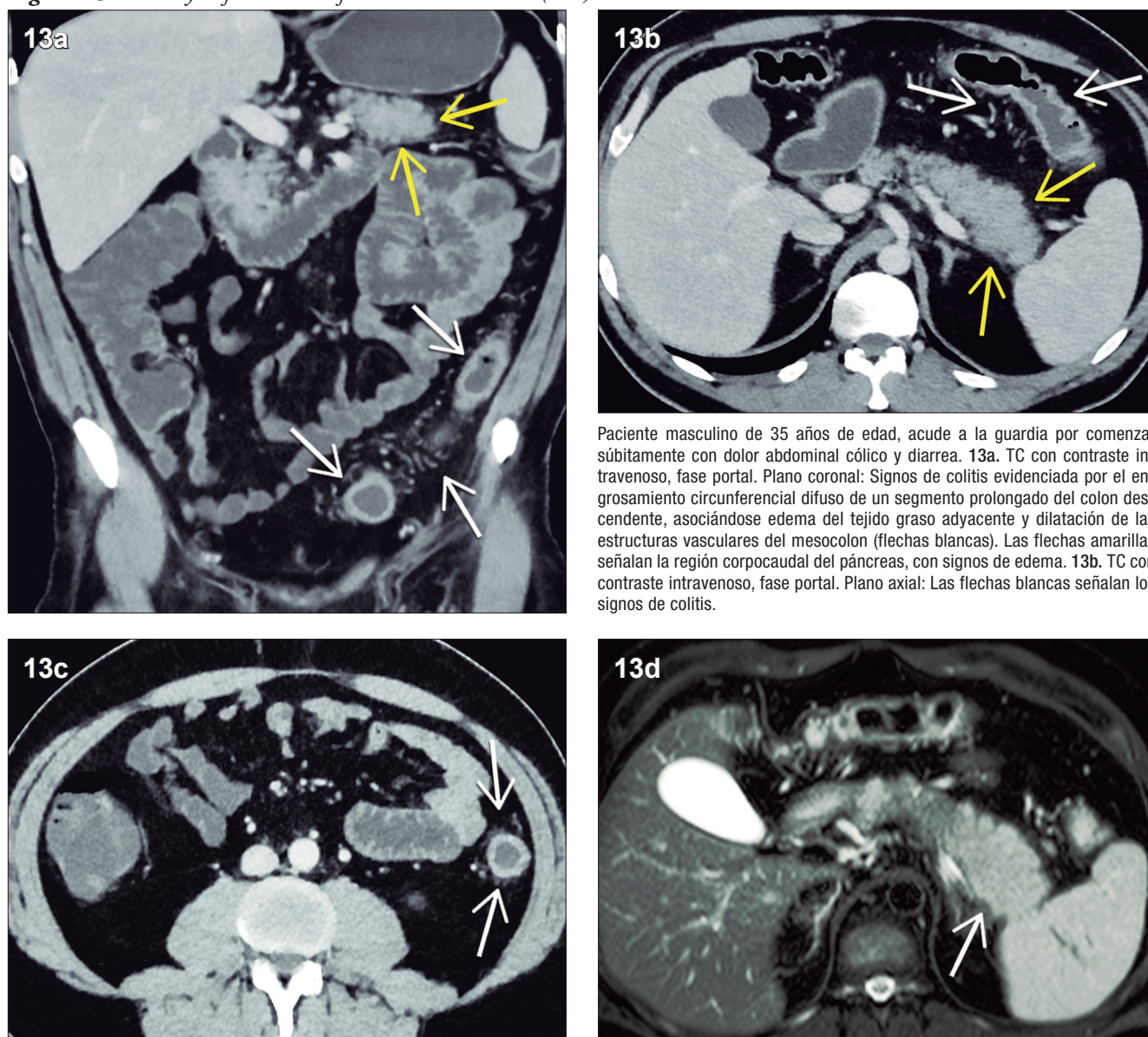
Fibrosis retroperitoneal

Tiene una prevalencia de 10 a 20% de los pacientes con PAI tipo 1. Se caracteriza por la presencia de un tejido sólido, redondeado, con aspecto de “masa”, típicamente rodeando a la arteria aorta – arterias ilíacas y en ocasiones a los uréteres, provocando uronefrosis. En RM la señal en secuencias de ponderación tisular T1 y T2 varía de acuerdo al grado de actividad inflamatoria, mientras que la madurez del colágeno y la fibrosis establecida van a determinar un refuerzo post-contraste tardío y sostenido.^{28, 29}

Asociación con colitis ulcerosa en PAI 2

La asociación entre la pancreatitis autoinmune tipo 2

y la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente la colitis ulcerosa, ha sido ampliamente descrita, estudiada y establecida. El Consenso Internacional de Criterios Diagnósticos de la PAI publicado en el año 2011 incluye esta asociación como criterio que contribuye al diagnóstico de la enfermedad. En la mayoría de los casos la PAI se desarrolla en pacientes con diagnóstico ya establecido previamente de colitis ulcerosa, con una baja prevalencia de instalación sincrónica o enfermedad pancreática precediendo la intestinal. Los pacientes se presentan con cuadros de pancreatitis aguda, manifestando dolor abdominal epigástrico, que no puede ser claramente relacionado con el compromiso intestinal.^{30,31}

Figura 13. PAI 2 y enfermedad inflamatoria intestinal (CU)

Paciente masculino de 35 años de edad, acude a la guardia por comenzar súbitamente con dolor abdominal cólico y diarrea. 13a. TC con contraste intravenoso, fase portal. Plano coronal: Signos de colitis evidenciada por el engrosamiento circunferencial difuso de un segmento prolongado del colon descendente, asociándose edema del tejido graso adyacente y dilatación de las estructuras vasculares del mesocolon (flechas blancas). Las flechas amarillas señalan la región corpocaudal del páncreas, con signos de edema. 13b. TC con contraste intravenoso, fase portal. Plano axial: Las flechas blancas señalan los signos de colitis.

13c. TC con contraste intravenoso, fase portal. Plano axial: Las flechas blancas señalan los signos de colitis. 13d. TRM, secuencia T2 con supresión grasa. Plano axial: Se confirman los cambios pancreáticos identificados en la TC, caracterizados por la pérdida de la estructura parenquimatosa, modificaciones en la señal de la región corpocaudal con signos de edema. En forma diferida se realiza una videocolonoscopia, confirmando el diagnóstico de colitis ulcerosa.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

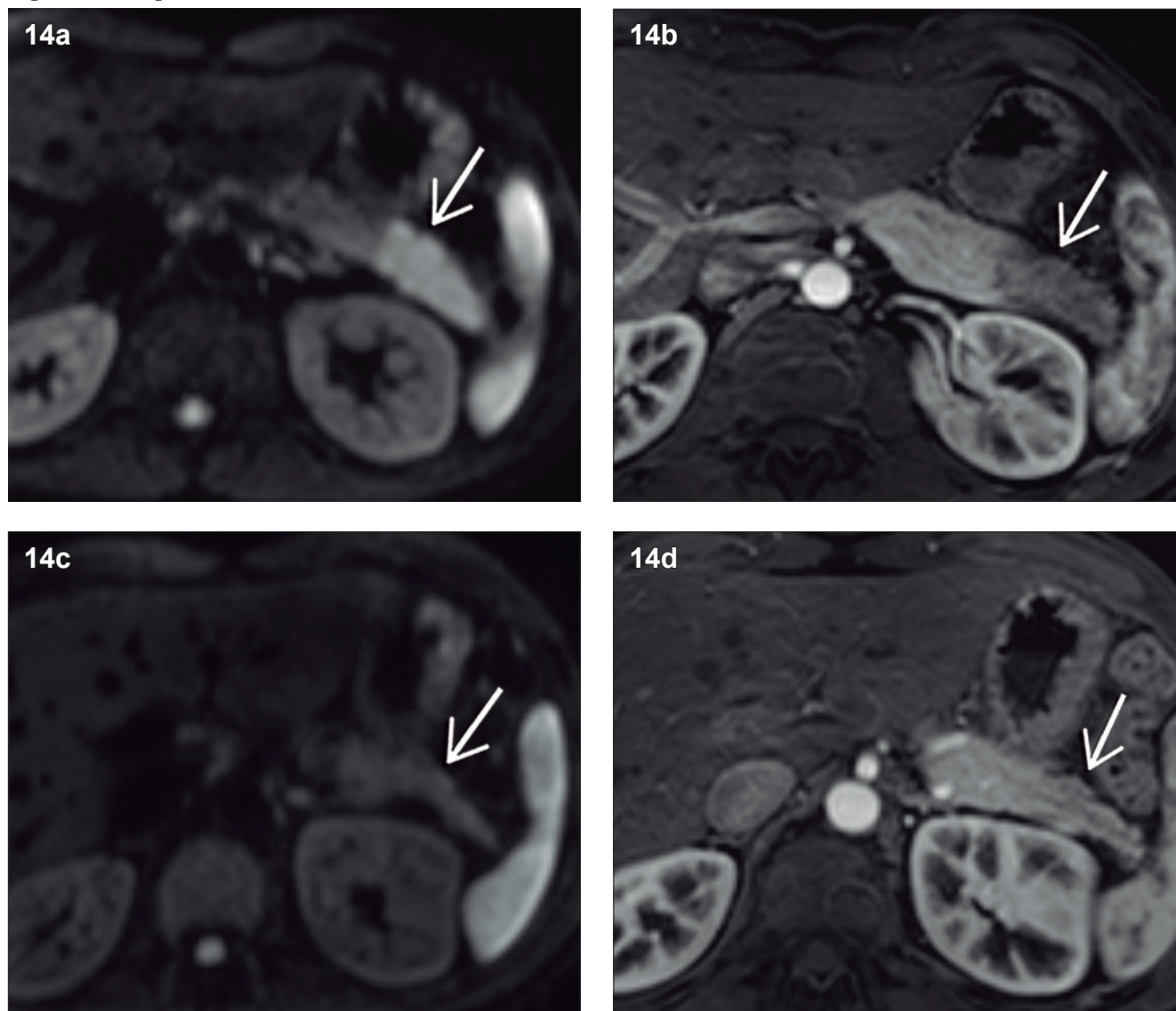
Las imágenes cumplen un papel importante en la evaluación de la respuesta al tratamiento corticoide, incluso la prueba terapéutica positiva con mejoría imagenológica, representa uno de los criterios diagnósticos cardinales por la mayoría de las guías de recomendación. Antes de iniciar la prueba terapéutica se recomienda descartar en forma exhaustiva la posibilidad de cáncer, especialmente en las formas focales, contemplando la biopsia ecoendoscópica entre los gestos diagnósticos. Ambos subtipos de

la enfermedad muestran típicamente una respuesta rápida y excelente, habitualmente con menor tasa de recaídas en la PAI 2 en comparación con el subtipo 1. El control imagenológico se realiza en general a las 2 semanas de la instauración del tratamiento. Cuando es favorable se identifica la disminución de tamaño del páncreas, la normalización de la densidad / señal y del patrón de realce parenquimatoso en las secuencias post-contraste intravenoso. En la RM las secuencias de difusión representan un biomarcador de respuesta, siendo el aumento de la señal

en el mapa de ADC un excelente predictor. En cuanto a las imágenes ductales, una respuesta favorable se traduce en la remisión de las estenosis, con tendencia a la res-

titución del calibre ductal normal. Las manifestaciones extra-pancreáticas muestran una similar tasa de respuesta que el páncreas.³²⁻³⁴

Figura 14. Respuesta a los corticoides



Paciente masculino de 33 años de edad, comienza con dolor abdominal difuso, elevación x3 de la lipasa sérica, IgG4 y marcadores tumorales (Ca 19-9, CEA) en rango normal. Sin antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal. Ante la sospecha de pancreatitis autoinmune tipo 2, a la espera de estudio de ecoendoscopia, se inicia la prueba terapéutica con 40 mg/día de prednisona. **14a.** Secuencia difusión (DWI) al diagnóstico: Restricción en la difusión, manifestada con una señal francamente hiperintensa en la región corpocaudal. **14b.** Secuencia T1 con contraste, fase arterial, al diagnóstico: Lesión hipoperfundida, de bordes relativamente bien definidos. **14c.** Difusión (DWI) a las 2 semanas del inicio del tratamiento corticoide: Significativa disminución de la señal de la región corpocaudal, previamente afectada. Reducción del volumen del parénquima involucrado. **14d.** T1 con contraste, fase arterial, a las 2 semanas del inicio del tratamiento: Tendencia a la normalización del patrón de perfusión del cuerpo y cola del páncreas.

Conclusión

Las imágenes no invasivas cumplen un rol central en el diagnóstico de los pacientes con sospecha de PAI. Existen manifestaciones imagenológicas típicas consistentes en aumento difuso del tamaño de la glándu-

la, con bordes lisos y el signo del halo, o bien atípicas con presentación focal y aspecto de masa. La resonancia magnética con contraste y colangiopancreato-RM representan las técnicas de elección, debido a su mayor capacidad para la caracterización tisular y la valoración

del conducto pancreático. La evaluación radiológica del compromiso de otros órganos contribuye fuertemente a la confirmación de la presunción diagnóstica, siendo la vía biliar el sitio más frecuentemente afectado. En el seguimiento de la enfermedad las imágenes tienen un rol muy importante en la evaluación de la respuesta al tratamiento con corticoides.

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

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

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

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

Aviso de derechos de autor



© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Haberman D, Basso S, Volpacchio M y col. Rol del diagnóstico por imágenes en la pancreatitis autoinmune. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2024;54(1):14-30. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.392>

Referencias

- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995 Jul;40(7):1561-8.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982-4.
- Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology*. 2000 Mar;118(3):573-81.
- Sayed Ahmed A, Abreo M, Thomas A, Chari ST. Type 3 autoimmune pancreatitis (immune checkpoint inhibitor-induced pancreatitis). *Curr Opin Gastroenterol*. 2022 Sep 1;38(5):516-20.
- Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Nov-Dec;39(10):904-7.
- Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pedersoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch*. 2004 Dec;445(6):552-63.
- Klöppel, Günter, Bence Sipos, Giuseppe Zamboni, Motohiro Kojima, and Toshio Morohoshi. 2007. "Autoimmune Pancreatitis: Histo- and Immunopathological Features". *Journal of Gastroenterology* 42 Suppl 18 (May): 28-31.
- St, Chari. 2010. "The Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and Clinical Subtypes of Autoimmune Pancreatitis: The Honolulu Consensus Document." *Pancreas* 39: 549-54.
- Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003 Aug;27(8):1119-27.
- Thomas AS, Abreo M, Sayed SA, Sireesha Yedururi YW, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis Secondary to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy (Type 3 AIP): Insights Into a New Disease From Serial Pancreatic Imaging. *Gastroenterology*. 2023 Jan;164(1):154-5.
- Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;4(8):1010-6; quiz 934.
- Tetsuo H, Masaru K, Yutaka A, Kazuichi O, Terumi K. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *J Jpn Pancreas Soc*. 2002;17:585-7.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352-8.
- Khandelwal A, Shanbhogue AK, Takahashi N, Sandrasegaran K, Prasad SR. Recent advances in the diagnosis and management of autoimmune pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 May;202(5):1007-21.
- Vlachou PA, Khalili K, Jang HJ, Fischer S, Hirschfield GM, Kim TK. IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. *Radiographics*. 2011 Sep-Oct;31(5):1379-402.
- Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology*. 2004 Nov;233(2):345-52.
- Martínez-de-Alegría A, Baleato-González S, García-Figueiras R, Bermúdez-Naveira A, Abdulkader-Nallib I, Díaz-Peromingo JA, et al. IgG4-related Disease from Head to Toe. *Radiographics*. 2015 Oct 16;35(7):2007-25.

18. Takahashi M, Fujinaga Y, Notohara K, Koyama T, Inoue D, Irie H, *et al.* Diagnostic imaging guide for autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol.* 2020 Jul;38(7):591-612.
19. Manfredi R, Frulloni L, Mantovani W, Bonatti M, Graziani R, Pozzi Mucelli R. Autoimmune Pancreatitis: Pancreatic and Extrapancreatic MR Imaging-MR Cholangiopancreatography Findings at Diagnosis, after Steroid Therapy, and at Recurrence. *Radiology.* 2011 Aug 1;260(2):428-36.
20. Barral M, Taouli B, Guiu B, Koh DM, Luciani A, Manfredi R, *et al.* Diffusion-weighted MR imaging of the pancreas: current status and recommendations. *Radiology.* 2015 Jan;274(1):45-63.
21. Sugiyama Y, Fujinaga Y, Kadoya M, Ueda K, Kurozumi M, Hamano H, *et al.* Characteristic magnetic resonance features of focal autoimmune pancreatitis useful for differentiation from pancreatic cancer. *Jpn J Radiol.* 2012 May;30(4):296-309.
22. Pozzi Mucelli R, Negrelli R, Boninsegna E, Mehrabi S, Manfredi R. Resonancia magnética de la pancreatitis autoinmune: una revisión de la literatura. *Revista Argentina de Radiología.* 2016 Oct 1;80(4):268-75.
23. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2006 Dec;41(12):1197-205.
24. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Funata N, Tsuruta K, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol.* 2006;6(1-2):132-7.
25. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, *et al.* Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2004 Dec;60(6):937-44.
26. Arikawa S, Uchida M, Kunou Y, Uozumi J, Abe T, Hayabuchi N, *et al.* Comparison of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and infiltrative extrahepatic cholangiocarcinoma: multidetector-row computed tomography findings. *Jpn J Radiol.* 2010 Apr;28(3):205-13.
27. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal Involvement in Patients with Autoimmune Pancreatitis: CT and MR Imaging Findings. *Radiology.* 2007 Mar 1;242(3):791-801.
28. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, *et al.* Clinical significance of extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2010 Jan;39(1):e1-5.
29. Sohn JH, Byun JH, Yoon SE, Choi EK, Park SH, Kim MH, *et al.* Abdominal extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis: radiological findings and changes after therapy. *Eur J Radiol.* 2008 Sep;67(3):497-507.
30. Lorenzo D, Maire F, Stefanescu C, Gornet JM, Seksik P, Serrero M, *et al.* Features of Autoimmune Pancreatitis Associated with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan;16(1):59-67.
31. Nikolic S, Lanzillotta M, Panic N, Brismar TB, Moro CF, Capurso G, *et al.* Unraveling the relationship between autoimmune pancreatitis type 2 and inflammatory bowel disease: Results from two centers and systematic review of the literature. *United European Gastroenterol J.* 2022 Jun;10(5):496-506.
32. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, *et al.* A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct;7(10):1097-103.
33. Sahani DV, Sainani NI, Deshpande V, Shaikh MS, Frinkelberg DL, Fernandez-del Castillo C. Autoimmune Pancreatitis: Disease Evolution, Staging, Response Assessment, and CT Features That Predict Response to Corticosteroid Therapy. *Radiology.* 2009 Jan 1;250(1):118-29.
34. Manfredi R, Graziani R, Cicero C, Frulloni L, Carbognin G, Mantovani W, *et al.* Autoimmune Pancreatitis: CT Patterns and Their Changes after Steroid Treatment. *Radiology.* 2008 May 1;247(2):435-43.

Conceptos actuales y abordaje de la hemorragia digestiva de intestino medio

Florencia Giraudo  • María Laura Garbi 

Hospital Interzonal General de Agudos "General San Martín" de la Plata.
La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):31-39

Recibido: 20/02/2024 / Aceptado: 20/03/2024 / Publicado online: 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.396>

Resumen

La hemorragia digestiva de intestino medio es considerada una patología poco frecuente y representa aproximadamente el 5 a 10% de todas las hemorragias del tracto gastrointestinal. En las últimas décadas, los avances en el estudio del intestino delgado han mejorado considerablemente su diagnóstico, logrando una tasa de detección de la etiología cercana al 75%. A pesar de estos avances, su presentación clínica, diagnóstico y abordaje terapéutico continúan siendo un desafío en la práctica médica. El éxito en el tratamiento de esta condición depende en gran medida de una evaluación exhaustiva de la historia clínica del paciente, de una sospecha adecuada de las lesiones subyacentes y de la correcta implementación de las herramientas diagnósticas y terapéuticas disponibles en la actualidad. Esta revisión tiene como

objetivo abordar las definiciones actuales de hemorragia digestiva del intestino medio, su etiología, así como su enfoque diagnóstico y terapéutico, con el fin de orientar el manejo de esta patología.

Palabras claves. Cápsula endoscópica, colonoscopia, hemorragia gastrointestinal, intestino delgado, tomografía computada, enteroscopia asistida por dispositivo, angioectasias.

Current Concepts and Approach to Mid-Gastrointestinal Bleeding

Summary

Mid-gastrointestinal bleeding is considered an uncommon pathology, representing approximately 5 to 10% of all gastrointestinal tract bleedings. Over the last few decades, significant advancements in the study of the small intestine have considerably improved diagnosis, resulting in a detection rate of the etiology close to 75%. Despite these developments, clinical presentation, diagnosis, and therapeutic approach continue to be a challenge in medical practice. Effectively managing this condition largely depends on thoroughly assessing the patient's medical history, properly considering underlying lesions, and correctly implementing available diagnostic and therapeutic tools. Therefore, this review aims to address the current definitions of mid-gastrointestinal bleeding, its etiology, along with its diagnostic and therapeutic approach, to guide the management of this pathology.

Correspondencia: María Laura Garbi
Correo electrónico: lauragarbi83@hotmail.com

Keywords. *Capsule endoscopy, colonoscopy, gastrointestinal hemorrhage, intestine small, tomography, device-assisted enteroscopy, angioectasias.*

Introducción

La hemorragia digestiva de intestino medio (HDIM) se define como el sangrado que ocurre entre la ampolla de Vater y la válvula ileocecal en el tracto gastrointestinal. Es considerada una patología poco frecuente y representa del 5 al 10% de las hemorragias digestivas.^{1,2}

En las últimas décadas, se ha observado un importante progreso en el estudio y tratamiento de las lesiones del intestino delgado (ID), lo que ha llevado a una revisión de las definiciones previamente establecidas. Sin embargo, a pesar del desarrollo de nuevas tecnologías como la videocápsula endoscópica (VCE) de ID y de la enteroscopia asistida por dispositivo (EAD), el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes sigue presentando desafíos significativos en la práctica clínica. El objetivo de esta revisión es analizar la definición actual de la HDIM, así como su enfoque diagnóstico y terapéutico, con el fin de proporcionar pautas para el lograr orientar el abordaje de esta patología.³

Definiciones

Históricamente, la HDIM se denominó como hemorragia digestiva oscura hasta el año 2015, cuando el *American College of Gastroenterology* propuso una nueva nomenclatura.¹ Este cambio se originó gracias a los avances significativos en los estudios del ID mediante técnicas como la VCE, EAD y estudios por imágenes, los cuales han permitido mejorar la capacidad de diagnosticar la causa del sangrado en el ID.⁴ Como resultado, el término “hemorragia de origen oscuro” se reserva para los casos en los que no se pueda identificar el sitio de sangrado en el tracto gastrointestinal, incluso después de un estudio exhaustivo que incluya endoscopías digestivas alta y baja, VCE y/o estudios por imágenes.¹

En consecuencia, actualmente se proponen las siguientes definiciones:

- **HDIM:** sangrado digestivo que se identifica distal a la ampolla de Vater y proximal a la válvula ileocecal.^{1,3}
- **Sospecha de hemorragia digestiva de intestino medio:** pacientes con anemia o sangrado evidente, sin lograr identificar el sitio de sangrado después de una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) e ileocolonoscopía, debiendo cumplir ambos estudios con los estándares de calidad.^{1,3}
- **HDIM oculta:** pacientes que presentan anemia ferropénica, con o sin sangre oculta en materia fecal po-

sitiva, con diagnóstico etiológico del sitio de sangrado en el ID.^{1,3}

- **HDIM evidente:** pacientes que presentan melena o hematoquecia con diagnóstico etiológico del sitio de sangrado en el ID.^{1,3}

- **Hemorragia digestiva oscura:** pacientes en los que, a pesar de haber realizado VEDA, ileocolonoscopía, VCE y/o EAD y estudios por imágenes, no se ha diagnosticado el sitio de sangrado.^{1,3}

Epidemiología e historia natural del sangrado del intestino delgado

Comprender la epidemiología y las causas subyacentes del sangrado del ID es esencial para abordar eficazmente esta patología. Diferentes guías estiman que la prevalencia de la hemorragia digestiva del ID es del 5 al 10% de todos los pacientes que se presentan con hemorragia digestiva.¹ La etiología del sangrado está estrechamente relacionada con la edad del paciente, la forma de presentación y las enfermedades subyacentes.³ Por lo tanto, la anamnesis desempeña un papel fundamental para lograr orientar la etiología. Al evaluar los pacientes con sospecha de HDIM, es importante considerar varios factores de riesgo y antecedentes clínicos, que pueden incluir:

- Uso previo de fármacos: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetil salicílico, anticoagulantes y/o agentes antiplaquetarios.³
- Antecedentes patológicos: insuficiencia renal crónica, enfermedad de Von Willebrand, valvulopatías cardíacas, enfermedades genéticas (por ejemplo: Síndrome de Rendu Osler) y/o trastornos asociados a la hipertensión portal.³
- Antecedentes quirúrgicos: resección intestinal previa, cirugía de reparación de aneurisma aórtico, trasplante hepático.³

La etiología del sangrado del ID puede dividirse en dos grupos principales según la edad del paciente. En pacientes menores de 40 años, las causas más frecuentes son la enfermedad inflamatoria intestinal y el divertículo de Meckel, mientras que en aquellos mayores de 40 años, las angioectasias y las lesiones asociadas al uso de AINEs son más prevalentes.^{5,6,7} Sin embargo, es importante tener en cuenta que las neoplasias (adenocarcinoma, tumores del estroma gastrointestinal, tumores neuroendocrinos) y la lesión de Dieulafoy pueden presentarse en ambos grupos etarios (Tabla 1).^{5,6}

Gracias a los avances en los métodos diagnósticos, se estima que aproximadamente el 75% de los pacientes con sospecha de HDIM pueden obtener un diagnóstico preciso de la etiología.⁸

Tabla 1. Etiología de la HDIM según grupo etario

Causas frecuentes		Causas infrecuentes
Menores de 40 años	Mayores de 40 años	Púrpura de Henoch-Schonlein
Enfermedad inflamatoria intestinal	Angioectasias	Várices de intestino delgado/ enteropatía por hipertensión portal
Lesión Dieulafoy	Lesión Dieulafoy	Amiloidosis
Neoplasia	Neoplasia	Síndrome del nevus azul
Divertículo de Meckel	Úlceras por AINEs	Síndrome de Osler-Weber-Rendu
Poliposis		SIDA, Sarcoma de Kaposi
		Síndrome de Plummer-Vinson
		Síndrome de Ehlers-Danlos
		Poliposis

HDIM: Hemorragia digestiva de intestino medio.

Diagnóstico

En la actualidad, se dispone de diferentes modalidades diagnósticas para investigar la etiología de la HDIM. La elección del método diagnóstico adecuado depende del estado clínico del paciente, las características de la hemorragia y la sospecha diagnóstica. La mayoría de los pacientes con HDIM se presenta hemodinámicamente estable, excepto en casos raros de fístula aórtica, lesión de Dieulafoy o divertículo de Meckel. Por lo tanto, es fundamental una anamnesis completa y una correcta interpretación de las manifestaciones clínicas para determinar los estudios complementarios a realizar.^{1,3,4}

• Segunda evaluación endoscópica (second look):

Se ha observado que un porcentaje de pacientes presenta lesiones perdidas durante la realización de la VEDA y/o ileocolonoscopía. La repetición de la VEDA ha demostrado un rédito diagnóstico del 2 al 25%, mientras que una nueva ileocolonoscopía aporta un rédito del 6 al 23%.^{9,10,11} Estudios recientes que emplean EAD y VCE confirman estos hallazgos.¹² Actualmente no se recomienda repetir la VEDA y la ileocolonoscopía de forma rutinaria, excepto cuando los estudios endoscópicos iniciales no cumplen con los estándares de calidad.^{3,9,13} Algunos autores proponen realizar un *second look* endoscópico con enteroscopia por *push* para examinar el duodeno y el yeyuno proximal, sitios de localización más frecuentes de las lesiones en el ID.^{1,3,13}

• Enteroscopia por *push* o por empuje:

Es una endoscopia alta extendida que se realiza con un endoscopio largo, o con un colonoscopio pediátrico. La enteroscopia por *push* permite la evaluación de aproximadamente 50 a 70 cm distales al ligamento de Treitz.^{1,3} Su rendimiento diagnóstico oscila entre el 3 y el 70%, siendo las lesiones vasculares el hallazgo más frecuente.^{1,2,3} Aunque se ha considerado su implementación en casos de *second look* endoscópico, no se la considera un método de primera línea en el estudio de la HDIM.²

• Videocapsula endoscópica:

Es el procedimiento de primera línea para el estudio del ID en los pacientes con sospecha de HDIM.³ Esta técnica permite una evaluación no invasiva y completa del ID en el 70 al 90% de los pacientes. Su rendimiento diagnóstico oscila entre el 38 y 83% en casos de sospecha de HDIM, presentando una alta sensibilidad y especificidad, con valores predictivos positivos y negativos en rangos del 94 al 97% y del 83 al 100% respectivamente.^{13,14} Diferentes estudios mostraron que los hallazgos obtenidos mediante VCE tienen un impacto clínico significativo. Guían la decisión de intervenciones endoscópicas o quirúrgicas y conducen a un cambio en el tratamiento entre el 37 y el 87% de los pacientes. Además, se ha demostrado que entre el 50 al 66% de los pacientes logran mantenerse libres de transfusiones y sin recurrencia del sangrado luego de recibir un tratamiento dirigido por los hallazgos de la VCE.¹⁵ La tasa de resangrado oscila entre el 6 y el 27% en pacientes con VCE negativa.¹⁶ Se recomienda realizar el estudio tan pronto como sea posible luego del episodio de sangrado, preferentemente dentro de los 14 días, para lograr maximizar el rédito diagnóstico del método.¹⁷ El rédito diagnóstico de la VCE en la HDIM evidente es del 85 al 92%, mientras que en la HDIM oculta es cercano al 45%. Es posible mejorar la tasa de rédito diagnóstico si la VCE se realiza con el menor intervalo posible desde el episodio de hemorragia digestiva. Si bien durante mucho tiempo el intervalo sugerido fue de 14 días, actualmente se sabe que este tiempo es algo arbitrario y bastante amplio.¹⁷ Estudios recientes recomiendan realizar la VCE lo antes posible luego del episodio, idealmente dentro de las 48 horas. Chao y col. demostraron una tasa de detección del origen del sangrado del 70 al 77%, si la VCE se realizaba dentro de las 72 horas del episodio de sangrado, en pacientes con HDIM evidente. Por el contrario, la tasa de detección disminuyó al 36,4% cuando se realizaba luego del cuarto día.¹⁸ Kim y col. realizaron un estudio retrospectivo con

94 pacientes con HDIM evidente, con rendimiento diagnóstico en el grupo en el que se realizó la VCE antes de las 48 horas del 66,7% vs. 40,6% en el grupo en el cual se la realizó luego de las 48 horas. También observaron un rendimiento terapéutico superior (24,7% vs. 9,45%) y menor estancia hospitalaria (5 días vs. 7 días), con una diferencia estadísticamente significativa.¹⁹

Otras características asociadas a un mayor rédito diagnóstico incluyen: antecedentes de hemorragia manifiesta, uso de agentes antitrombóticos, sexo masculino, edad avanzada, comorbilidades hepáticas y renales.^{20,21} Desde el punto de vista técnico, una revisión cuidadosa de las imágenes obtenidas realizada por profesionales capacitados, utilizando los avances tecnológicos disponibles (por ejemplo: inteligencia artificial), podría contribuir en aumentar aún más el rendimiento diagnóstico y acortar los tiempos de lectura.^{22,23,24} Se asociaron a mayor probabilidad de resultados positivos de VCE: valores de hemoglobina menores a 10 g/dl, duración del sangrado mayor a 6 meses, más de un episodio de sangrado, presentación del sangrado en forma manifiesta, y la realización del estudio dentro de los 14 días posteriores al episodio de sangrado.^{25,26} El predictor más fuerte para un estudio de VCE positivo fue el sangrado manifiesto. El sexo masculino, la edad mayor a 60 años y la necesidad de internación también fueron predictores independientes.² En los pacientes con sospecha de HDIM, la VCE mostró un excelente perfil de seguridad, con tasas de retención entre 1,2 y 2,1%, por lo que no es necesaria la implementación de estudios de permeabilidad (entero-imágenes o cápsula de permeabilidad) de forma rutinaria.²⁷

• **Enteroscopia asistida por dispositivo:** Implica el uso de enteroscopios doble balón (FujiFilm®), simple balón (Olympus®) o en espiral (actualmente fuera del mercado por el alerta de seguridad de su fabricante debido a reportes de efectos adversos severos).²⁸ La EAD permite realizar diagnóstico y tratamiento en el mismo procedimiento, con tasas de estudio completo del ID más bajas que con la VCE.³ La tasa de rédito diagnóstico de la EAD aumenta de 56% a 75% si está precedida por una VCE positiva.²⁹ Sin embargo, se la puede considerar de primera línea para la sospecha de HDIM en pacientes y situaciones seleccionados, como la presencia de sangrado evidente profuso y ante la disponibilidad local de enteroscopia.^{30,31} La EAD ofrece dos modalidades de abordaje, anterógrada u oral y retrógrada o anal. La vía anterógrada requiere preparación con ayuno de sólidos de 8 a 12 horas y se propone cuando las lesiones se encuentran en los primeros dos tercios del ID, debido a su mayor tasa de inserción en profundidad. La vía retrógrada requiere una preparación para colonoscopia y se propone para las lesiones

evidenciadas en el tercio distal del ID. No obstante, es importante resaltar que no se recomienda la evaluación conjunta de ambas vías en una sola sesión. A pesar de su eficacia, la EAD conlleva un riesgo mínimo de complicaciones, de alrededor del 1%, siendo la perforación, el sangrado y la pancreatitis las más frecuentes.³ La pancreatitis se produce en el 0,2 a 0,3% de los pacientes, casi exclusivamente durante la exploración anterógrada. Parece estar relacionada con un daño isquémico o traumático durante las maniobras de *push and pull*. Respecto a la perforación y el sangrado, son las complicaciones más graves y en general están asociadas a procedimientos terapéuticos, sobre todo a la polipectomía de lesiones grandes.³

• **Enteroscopia intraoperatoria:** Implica la evaluación del ID durante una laparotomía o laparoscopia. Puede realizarse por vía oral, rectal o mediante una enterotomía, en la que el endoscopio se inserta a través de una incisión quirúrgica del ID.¹ Es un método confiable para lograr una evaluación completa del ID con la desventaja de que es altamente invasivo. Sus principales complicaciones incluyen desgarros serosos, avulsión de vasos mesentéricos e íleo prolongado. El rendimiento diagnóstico oscila entre 58 y 88%, con una tasa de resangrado de hasta 60%.³² Esta técnica está reservada para los pacientes con sangrados recurrentes, que requieran múltiples transfusiones y hospitalizaciones, luego de una evaluación integral negativa con VCE y EAD, o para aquellos pacientes en los que no se pueda realizar una EAD sin lisis previa de adherencias.^{1,3,4}

• **Estudios por imágenes del intestino delgado:** Se utilizan dos modalidades principales: tomografía computada o resonancia magnética.¹ Su principal ventaja es que permiten la visualización de las asas intestinales sin superposición y la visualización de estructuras extraluminales. Se utiliza un contraste oral neutro (con densidad similar al agua) para mejorar la detección de sangrado y de anomalías que realzan con el contraste endovenoso.³³ La mayoría de las anomalías patológicas del ID que causan sangrado de intestino medio, luego de la administración del contraste endovenoso, serán más brillantes o llamativas con el contraste entérico neutro hipodenso/hipointenso.³³

La tomografía computada es de elección debido a su mayor disponibilidad, especialmente en el contexto de la HDIM. En pacientes con sangrado activo es de utilidad la angiogramía computada.^{1,3,17} Es frecuente que este grupo de pacientes no se encuentre en condiciones de ingerir contraste vía oral o se presente con inestabilidad hemodinámica. A su vez, en ese contexto, el contraste vía oral puede hacer que el sangrado activo sea más difícil de detectar. En los pacientes estables, por el contrario, son de elección la enterotomografía o la enterorresonancia

magnética con contraste entérico que mejoran la detección de masas intraluminales.^{1,3,17,33}

Con respecto a los datos de rendimiento diagnóstico, es importante aclarar que la mayoría de los trabajos publicados se realizan con enterotomografía en pacientes con hemorragia evidente. Por lo tanto, la precisión diagnóstica de las enteroimágenes para la HDIM oculta es escasa.³³ Algunos estudios han demostrado que el rendimiento diagnóstico de estas técnicas es superior en pacientes con hemorragia evidente.^{1,2,3} La sensibilidad y especificidad general del estudio (es decir, sin distinguir entre evidente y oculta) para detectar la etiología de la HDIM son heterogéneas. Un metanálisis demostró una sensibilidad combinada del 73,4% ($I_2 = 80,8\%$; rango 40 - 100%) y una especificidad del 75,2% ($I_2 = 77,7\%$; rango, 45,5 - 100%).³⁴ En general, los rendimientos diagnósticos fueron menores en pacientes con hemorragia oculta (0 - 33%) vs. hemorragia evidente (22,4 - 66,7%).^{35,36,37} Cuando se compara el rédito diagnóstico de la VCE y la enterotomografía, los resultados son similares. Algunos estudios demostraron que la VCE tiene mayor rédito para lesiones vasculares e inflamatorias mientras que la enterotomografía es mejor para la detección de masas en el ID. En un estudio con 30 enterotomografías negativas, la VCE posterior fue positiva en el 57% de los pacientes.^{1,39} En otro estudio con 52 VCE no concluyentes, la enterotomografía tuvo un rendimiento positivo en el 50% de los pacientes con HDIM evidente.^{1,40} Por lo tanto, es importante resaltar que ambos estudios se consideran complementarios entre sí.^{1,33}

• **Angiotomografía computada:** Permite detectar tasas de sangrado lentas de 0,3 ml/min en comparación con 0,5 a 1 ml/min para la angiografía convencional y 0,2 ml/min para el centellograma con eritrocitos marcados con tecnecio 99.¹ Presenta una sensibilidad del 89% y una especificidad del 85% en el diagnóstico de hemorragia digestiva aguda en todo el tracto gastrointestinal.⁴¹ Otros estudios han demostrado tasas de sensibilidad del 79% al 94% y una especificidad del 95% al 100%.^{1,33,42} Las principales ventajas de esta técnica son su amplia disponibilidad, la rapidez de su realización y su rol en la detección de lesiones en el tubo digestivo. Otra ventaja que presenta este método es que permite orientar el tratamiento posterior. Algunos estudios mostraron que logró una orientación correcta en la EAD en el 100% de los casos.^{38,43} Sin embargo, esta técnica presenta la limitación de que el paciente debe estar sangrando activamente en el momento del estudio para detectar el sangrado.^{1,4} En pacientes con angiotomografía negativa, no se recomienda realizar angiografía, por la baja probabilidad de lograr un estudio positivo.^{1,3,9}

• **Centellograma con eritrocitos marcados con tecnecio 99:** La ventaja de esta técnica es que permite detectar tasas de sangrado más bajas en comparación con la angiografía.⁴⁴ La detección de sangrado en la angiografía puede mejorar si el paciente presenta un estudio de centellograma previo positivo. La principal limitación de la técnica es la variabilidad en la localización del sangrado y la incapacidad para definir el origen.^{1,44} Los estudios muestran resultados muy variables, con sensibilidad del 33 al 93%, especificidad del 30 al 95%, rendimiento diagnóstico del 26 al 87% y precisión en la localización del sangrado del 19 al 100% para todo el tracto gastrointestinal.^{1,33,44} Es importante destacar su rol en los pacientes jóvenes con hemorragia digestiva evidente continua y evaluación negativa con VCE y enteroimágenes, con sospecha de divertículo de Meckel.^{1,3,4}

• **Angiografía:** La principal ventaja de este método es su capacidad para realizar una intervención terapéutica con embolización transarterial en el momento del estudio.^{1,33} Sus limitaciones son: el requerimiento de tasas altas de sangrado (0,5 - 1 ml/min) y el riesgo de complicaciones (insuficiencia renal, eventos tromboembólicos, infecciones, sangrados del catéter), que ocurren hasta en el 10% de los pacientes.^{1,33} La inestabilidad hemodinámica es un predictor de angiografía positiva, con aumento del rédito diagnóstico al 87% en pacientes con hemorragias gastrointestinales masivas.^{1,4}

Tratamiento

El tratamiento de la HDIM dependerá de su etiología. Siendo las lesiones vasculares la etiología más frecuente, en esta revisión se abordarán las opciones de tratamiento disponibles para esta patología. Quedarán fuera del alcance de este artículo el tratamiento de las lesiones secundarias a enfermedad de Crohn, síndrome de poliposis y neoplasias del intestino delgado.

Tratamiento de las lesiones vasculares en intestino delgado

Las angioectasias son capilares dilatados, venosos o arteriales, ubicados a nivel de la mucosa gastrointestinal, responsables de hasta el 60% de las HDIM.⁴⁵

Las opciones de tratamiento disponibles se dividen en endoscópicas, farmacológicas y quirúrgicas. La primera línea de tratamiento consiste en la terapia endoscópica con argón plasma, con una respuesta clínica que puede alcanzar el 90%. Sin embargo, se ha observado que las tasas de resangrado son elevadas, superando el 50% en el seguimiento a largo plazo entre 12 y 24 meses.⁴⁵ Los principales factores de riesgo asociados a la recurrencia incluyen el número de lesiones vasculares, la edad mayor a

65 años, la presencia de lesiones yeyunales, la presencia de enfermedad valvular cardíaca, la enfermedad renal crónica, el uso de medicamentos anticoagulantes y la necesidad de transfusiones.¹

Dentro de las opciones de tratamiento farmacológico podemos encontrar:

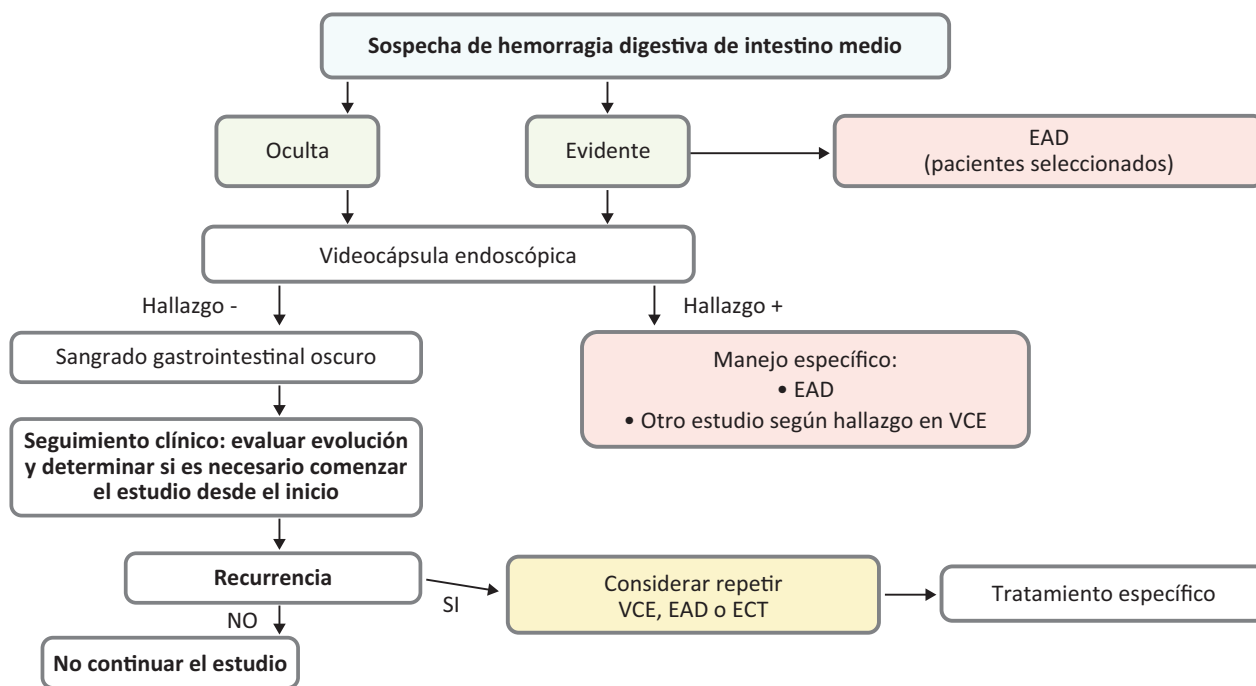
- **Análogos de la somatostatina:** Han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la HDIM secundaria a angioectasias. Los principales mecanismos de acción por los que se cree que actúan en la reducción del sangrado incluyen la agregación plaquetaria, la disminución de la circulación esplácnica, la disminución de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y la inhibición de la angiogénesis. En un estudio realizado por Zammit y col. se comparó el tratamiento endoscópico con el tratamiento combinado (endoscópico y lanreótido), demostrando mejores resultados en el segundo grupo, con un perfil de seguridad satisfactorio.⁴⁶ Goltstein y col. observaron que el 83% de 212 pacientes presentaron buena respuesta a los análogos de la somatostatina, definida como la reducción de al menos el 50% de las transfusiones.⁴⁵ El 18% de los casos desarrollaron efectos adversos, siendo la mayoría de ellos gastrointestinales (diarrea, flatulencias, dolor abdominal, náuseas, coledocolitiasis, litiasis vesicular).⁴⁵ Sólo se requirió suspender el tratamiento en el 5% de los pacientes, por lo que sugieren que son fárma-

cos seguros y efectivos en la mayoría de los pacientes con hemorragia digestiva secundaria a angioectasias.⁴⁵ Estos fármacos fueron más efectivos en los pacientes con angioectasias localizadas en ID y colon, en comparación con aquellas de localización gástrica. Además, el octreótido demostró ser más efectivo que el lanreótido.⁴⁵ En nuestro país, la presentación de octreótido de liberación prolongada de 20 mg está disponible para su uso clínico.

- **Talidomida:** Es un inhibidor de la angiogénesis que representa una alternativa para el tratamiento de pacientes con lesiones vasculares en ID refractarias al tratamiento endoscópico con argón plasma. Aunque ha demostrado reducir hasta un 82% el número de transfusiones al año de tratamiento, hasta el 70% de los pacientes presentaron efectos adversos.⁴⁷ Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran: constipación, somnolencia, fatiga y neuropatía periférica. Esta última puede afectar hasta el 80% de los pacientes después de los 6 meses de tratamiento.⁴⁸

- **Anticuerpos anti-factor de crecimiento endotelial vascular (Bevacizumab):** Su uso está recomendado en los pacientes con sangrado secundario al síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria (Rendu-Osler).⁴⁹ Aunque existen reportes de casos en la literatura de su uso en sangrados secundarios a otras patologías, su utilización no está estandarizada.⁵⁰

Figura 1. Algoritmo de abordaje de la sospecha de hemorragia de intestino medio



Adaptado de Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. Endoscopy. 2023. EAD: enteroscopia asistida por dispositivo, VCE: videocápsula endoscópica, ECT: enterotomografía computada.

Conclusión

El abordaje de la HDIM requiere de un enfoque multidisciplinario y personalizado, teniendo en cuenta la complejidad de la enfermedad y las características individuales de cada paciente. A pesar de los avances significativos logrados en las últimas décadas, aún se requieren más investigaciones para profundizar la comprensión y el tratamiento de esta patología, con el objetivo último de mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son veraces. Asimismo, solicitaron autorización y dieron reconocimiento al autor original de la Figura 1.

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

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

Aviso de derechos de autor



© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Giraudo F y Garbi M L. Conceptos actuales y abordaje de la hemorragia digestiva de intestino medio. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2024;54(1):31-39. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.396>

Referencias

- Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1265-1288.
- Vlachogiannakos J, Papaxoinis K, Viazis N, Kegioglou A, Binas I, Karamanolis D, Ladas SD. Bleeding lesions within reach of conventional endoscopy in capsule endoscopy examinations for obscure gastrointestinal bleeding: is repeating endoscopy economically feasible? *Dig Dis Sci*. 2011;56(6):1763-8.
- Pennazio M, Cortegoso Valdivia P, Triantafyllou K, Gralnek IM. Diagnosis and management of small-bowel bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2023;64-65:101844.
- Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, Dray X, Keuchel M, Moreels T, Sanders DS, Spada C, Carretero C, Cortegoso Valdivia P, Elli L, Fuccio L, Gonzalez Suarez B, Koulaouzidis A, Kunovsky L, McNamara D, Neumann H, Perez-Cuadrado-Martinez E, Perez-Cuadrado-Robles E, Piccirelli S, Rosa B, Saurin JC, Sidhu R, Tacheci I, Vlachou E, Triantafyllou K. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy*. 2023;55(1):58-95.
- Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, De Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*. 2004;126(3):643-53.
- Mitsui K, Tanaka S, Yamamoto H, Kobayashi T, Ehara A, Yano T, Goto H, Nakase H, Tanaka S, Matsui T, Iida M, Sugano K, Sakamoto C. Role of double-balloon endoscopy in the diagnosis of small-bowel tumors: the first Japanese multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(3):498-504.
- Norton ID, Petersen BT, Sorbi D, Balm RK, Alexander GL, Gostout CJ. Management and long-term prognosis of Dieulafoy lesion. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(6):762-767.
- Mylonaki M, Fritscher-Ravens A, Swain P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut*. 2003;52(8):1122-1126.
- Zaman A, Katon RM. Push enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding yields a high incidence of proximal lesions within reach of a standard endoscope. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(5):372-376.
- Descamps C, Schmit A, Van Gossum A. "Missed" upper gastrointestinal tract lesions may explain "occult" bleeding. *Endoscopy*. 1999;31(6):452-455.
- Tang SJ, Christodoulou D, Zanati S, Dubcenco E, Petroniene R, Cirocco M, Kandel G, Haber GB, Kortan P, Marcon NE. Wireless capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: a single-centre, one-year experience. *Can J Gastroenterol*. 2004;18(9):559-65.
- Gilbert D, O'Malley S, Selby W. Are repeat upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy necessary within six months of capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding? *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(12):1806-1809.
- Kuo JR, Pasha SF, Leighton JA. The Clinician's Guide to Suspected Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):591-598.
- Ben Soussan E, Antonietti M, Hervé S, Savoye G, Ramirez S, Lecomte S, Ducrotté P, Lerebours E. Diagnostic yield and therapeutic implications of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28(11):1068-73.
- Estévez E, González-Conde B, Vázquez-Iglesias JL, de los Ángeles Vázquez-Millán M, Pértega S, Alonso PA, Clofent J, Santos E, Ulla JL, Sánchez E. Diagnostic yield and clinical outcomes after capsule endoscopy in 100 consecutive patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(8):881-8.

16. Lai LH, Wong GL, Chow DK, Lau JY, Sung JJ, Leung WK. Long-term follow-up of patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1224-1228.
17. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, Rondonotti E, Adler SN, Albert J, Baltes P, Barbaro F, Cellier C, Charton JP, Delvaux M, Despott EJ, Domagk D, Klein A, McAlindon M, Rosa B, Rowse G, Sanders DS, Saurin JC, Sidhu R, Dumonceau JM, Hassan C, Gralnek IM. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(4):352-76.
18. Chao CC, Mo LR, Hu SC. The Optimal Timing for Using Capsule Endoscopy for Patients with Gastrointestinal Bleeding. *Biomed Res Int*. 2021;27:2021:7605324.
19. Kim SH, Keum B, Chun HJ, Yoo IK, Lee JM, Lee JS, Nam SJ, Choi HS, Kim ES, Seo YS, Jeon YT, Lee HS, Um SH, Kim CD. Efficacy and implications of a 48-h cutoff for video capsule endoscopy application in overt obscure gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open*. 2015;3(4):E334-8.
20. Yamada A, Watabe H, Kobayashi Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Timing of capsule endoscopy influences the diagnosis and outcome in obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(115):676-679.
21. Lepileur L, Dray X, Antonietti M, Iwanicki-Caron I, Grigioni S, Chaput U, Di-Fiore A, Alhameedi R, Marteau P, Ducroté P, Lelclore S. Factors associated with diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding by video capsule enteroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(12):1376-80.
22. Xie X, Xiao YF, Zhao XY, Li JJ, Yang QQ, Peng X, Nie XB, Zhou JY, Zhao YB, Yang H, Liu X, Liu E, Chen YY, Zhou YY, Fan CQ, Bai JY, Lin H, Koulaouzidis A, Yang SM. Development and Validation of an Artificial Intelligence Model for Small Bowel Capsule Endoscopy Video Review. *JAMA Netw Open*. 2022;1:5(7):e2221992.
23. Elli L, Scaramella L, Tontini GE, Topa M, Conte D, Sidhu R, Rondonotti E, Penagini R, Vecchi M. Clinical impact of video-capsule and double balloon enteroscopy on small bowel bleeding: Results from a large monocentric cohort in the last 19 years. *Dig Liver Dis*. 2022;54(2):251-257.
24. Tziortziotis I, Laskaratos FM, Coda S. Role of Artificial Intelligence in Video Capsule Endoscopy. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1192.
25. Bresci G, Parisi G, Bertoni M, Tumino E, Capria A. The role of video capsule endoscopy for evaluating obscure gastrointestinal bleeding: usefulness of early use. *J Gastroenterol*. 2005;40(3):256-259.
26. Carey EJ, Leighton JA, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK, Post JK, Fleischer DE. A single-center experience of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(1):89-95.
27. Pennazio M. Capsule endoscopy: where are we after 6 years of clinical use? *Dig Liver Dis* 2006;38:867-78.
28. Yamamoto H, Despott EJ, González-Suárez B, Pennazio M, Mönkemüller K. The evolving role of device-assisted enteroscopy: The state of the art as of August 2023. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2023;64-65:101858.
29. Teshima CW, Kuipers EJ, van Zanten SV, Mensink PB. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(5):796-801.
30. Elli L, Scaramella L, Tontini GE, Topa M, Conte D, Sidhu R, Rondonotti E, Penagini R, Vecchi M. Clinical impact of video-capsule and double balloon enteroscopy on small bowel bleeding: Results from a large monocentric cohort in the last 19 years. *Dig Liver Dis*. 2022;54(2):251-257.
31. Estevinho MM, Pinho R, Fernandes C, Rodrigues A, Ponte A, Gomes AC, Afecto E, Correia J, Carvalho J. Diagnostic and therapeutic yields of early capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy in the setting of overt GI bleeding: a systematic review with meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(4):610-625.e9.
32. Bonnet S, Douard R, Malamut G, Cellier C, Wind P. Intraoperative enteroscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2013;45(4):277-84.
33. Sengupta N, Kastenbergh DM, Bruining DH, Latorre M, Leighton JA, Brook OR, Wells ML, Guglielmo FF, Naringrekar HV, Gee MS, Soto JA, Park SH, Yoo DC, Ramalingam V, Huete A, Khandelwal A, Gupta A, Allen BC, Anderson MA, Dane BR, Sokhandon F, Grand DJ, Tse JR, Fidler JL. The Role of Imaging for GI Bleeding: ACG and SAR Consensus Recommendations. *Radiology*. 2024;310(3):e232298.
34. He B, Yang J, Xiao J, Gu J, Chen F, Wang L, Qian J, Gong S. Accuracy of Computed Tomographic Enterography for Obscure Gastrointestinal Bleeding: A Diagnostic Meta-analysis. *Acad Radiol*. 2018;25(2):196-201.
35. Law R, Varayil JE, WongKeeSong LM, Fidler J, Fletcher JG, Barlow J, Alexander J, Rajan E, Hansel S, Becker B, Larson JJ, Enders FT, Bruining DH, Coelho-Prabhu N. Assessment of multi-modality evaluations of obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2017;28(23(4):614-621.
36. Agrawal JR, Travis AC, Morteale KJ, Silverman SG, Maurer R, Reddy SI, Saltzman JR. Diagnostic yield of dual-phase computed tomography enterography in patients with obscure gastrointestinal bleeding and a non-diagnostic capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(4):751-9.
37. Sodhi JS, Zargar SA, Rashid W, Shaheen F, Singh M, Javid G, Ali S, Khan BA, Yattoo GN, Shah A, Gulzar GM, Khan MA, Ahmad Z. 64-section multiphase CT enterography as a diagnostic tool in the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding. *Indian J Gastroenterol*. 2012;31(2):61-8.
38. Chen YY, Yang CW, Liu CK, Soon MS. Clinical impact of multidetector computed tomography before double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2012 Feb 21;18(7):692-7.
39. Heo HM, Park CH, Lim JS, Lee JH, Kim BK, Cheon JH, Kim TI, Kim WH, Hong SP. The role of capsule endoscopy after negative CT enterography in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol*. 2012;22(6):1159-66.
40. Agrawal JR, Travis AC, Morteale KJ, Silverman SG, Maurer R, Reddy SI, Saltzman JR. Diagnostic yield of dual-phase computed tomography enterography in patients with obscure gastrointestinal bleeding and a non-diagnostic capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Ghoibrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol*. 2003;1(3):194-205.
41. Wu LM, Xu JR, Yin Y, Qu XH. Usefulness of CT angiography in diagnosing acute gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(31):3957-63.

42. Yoon W, Jeong YY, Shin SS, Lim HS, Song SG, Jang NG, Kim JK, Kang HK. Acute massive gastrointestinal bleeding: detection and localization with arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology*. 2006;239(1):160-7.
43. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, Albitar HA, Almodallal YA, Vázquez C, Serra MM, Dupuis-Girod S, Wilsen CB, McWilliams JP, Fountain EH, Gossage JR, Weiss CR, Latif MA, Issachar A, Mei-Zahav M, Meek ME, Conrad M, Rodriguez-Lopez J, Kuter DJ, Iyer VN. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica*. 2021;106(8):2161-2169.
44. Howarth DM, Tang K, Lees W. The clinical utility of nuclear medicine imaging for the detection of occult gastrointestinal haemorrhage. *Nucl Med Commun*. 2002;23(6):591-4.
45. Goltstein LCMJ, Grooteman KV, Rocco A, Holleran G, Frago S, Salgueiro PS, Aparicio T, Scaglione G, Chetcuti Zammit S, Prados-Manzano R, Benamouzig R, Nardone G, McNamara D, Benallaoua M, Michopoulos S, Sidhu R, Kievit W, Drenth JPH, van Geenen EJM. Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogues in patients with gastrointestinal angiodysplasias: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(11):922-932.
46. Chetcuti Zammit S, Sidhu R, Sanders D. Refractory Anaemia Secondary to Small Bowel Angioectasias - Comparison between Endotherapy Alone versus Combination with Somatostatin Analogues. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(4):369-374.
47. Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Liu WZ, Xu CH, Tan HH, Chen HY, Wei W, Fang JY, Xiao SD. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1629-37.
48. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol*. 2003;1(3):194-205.
49. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, Albitar HA, Almodallal YA, Vázquez C, Serra MM, Dupuis-Girod S, Wilsen CB, McWilliams JP, Fountain EH, Gossage JR, Weiss CR, Latif MA, Issachar A, Mei-Zahav M, Meek ME, Conrad M, Rodriguez-Lopez J, Kuter DJ, Iyer VN. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica*. 2021;106(8):2161-2169.
50. Virk ZM, Song AB, Badran YR, Al-Samkari H. Systemic bevacizumab as salvage therapy for persistent severe bleeding and anemia in heyde syndrome following aortic valve replacement. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54(2):255-259.

Tumores engañosos en una mujer de mediana edad

Lina Meza Galeano  · Carolina Lazcano Soliz  · Lina Robledo  · Germán Espil 
Shigeru Kozima  · Nebil Larrañaga 

Hospital General de agudos doctor Cosme Argerich.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):40-41

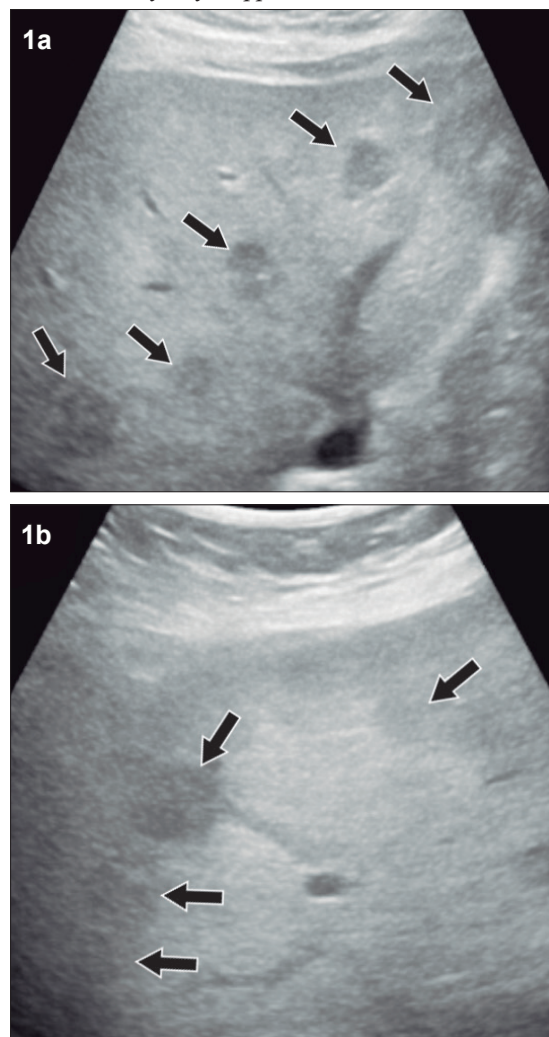
Recibido: 19/01/2024 / Aceptado: 12/03/2024 / Publicado online el 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.388>

Presentación del caso

Una mujer de 50 años consulta por dolor en epigastrio e hipocondrio derecho, náuseas y vómitos de ocho meses de evolución, aproximadamente. En los resultados de laboratorio se resaltan la fosfatasa alcalina de 116 U/L y el siguiente perfil viral: anti-VHA IgG de 9.89 S/Co, anti-rubeola IgG 64.4 UI/ml, anti-CMV IgG > 250 AU/ml, anti-Epstein Barr IgG 65,67 S/Co. El resto de los resultados fue normal y las serologías fueron negativas.

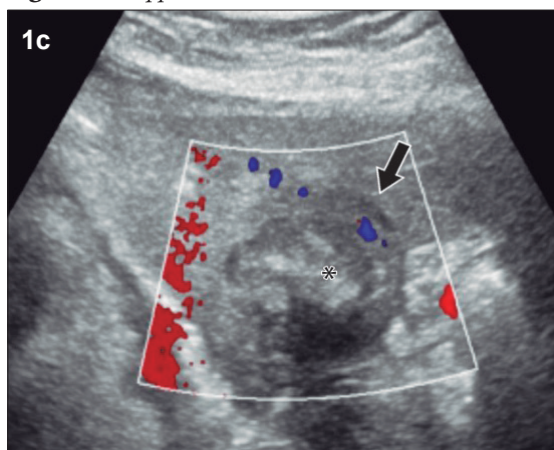
Posteriormente, se realiza una ecografía abdominal en la que se muestran innumerables nódulos hipoecogénicos, de márgenes parcialmente circunscritos, con calcificaciones en su interior, algunos causantes de retracción capsular, sin evidencia de flujo vascular con Doppler color (Figura 1). Tras estos hallazgos, se continúa la valoración mediante TCMD (Tomografía Computada Multi detector) con contraste endovenoso, donde se observan, en consonancia con la ecografía, numerosos nódulos iso-densos e hipodensos, con realce en anillo en fases arterial y venosa, distribuidos en ambos lóbulos hepáticos.

Figura 1. Ecografía hepática con transductor convexo, en modo B (a y b) y Doppler color (c)



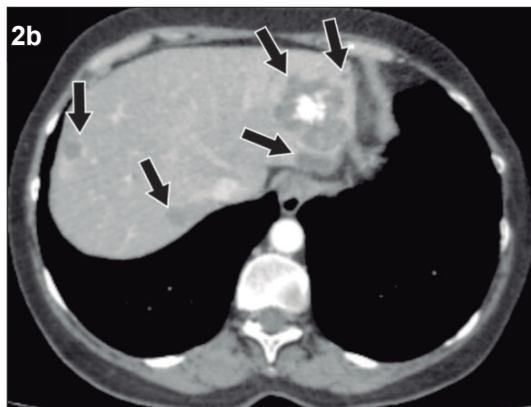
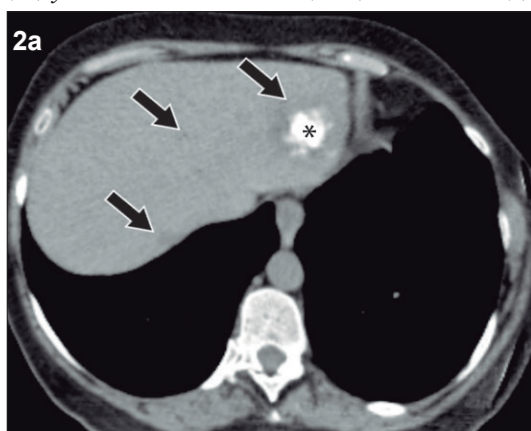
1a y 1b: Numerosos nódulos hipoecogénicos de márgenes parcialmente circunscritos en el parénquima hepático (flechas negras).

Correspondencia: Lina Meza Galeano
Correo electrónico: linameza0109@gmail.com

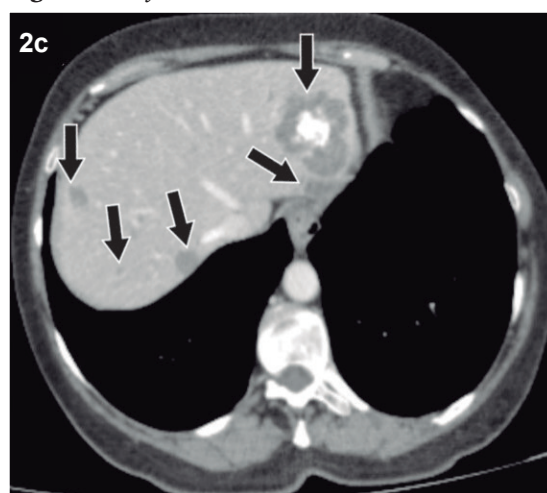
Figura 1. Doppler color (c)

1c. Nódulo hipoecogénico en el lóbulo izquierdo (flecha negra), con calcificaciones en su interior (asterisco negro), sin evidencia de flujo vascular con Doppler color.

En el lóbulo izquierdo se destaca un nódulo dominante, acompañado de groseras calcificaciones internas, que mide 48x42x39 mm (Figura 2).

Figura 2. TCMD hepática en corte axial, sin contraste (2a) y con contraste endovenoso (2b-d). Fase arterial (b)

2a. Múltiples nódulos iso e hipodensos de márgenes mal definidos (flechas negras), uno de ellos con groseras calcificaciones en su interior (asterisco negro). 2b. Nódulos hipodensos que, en su mayoría, presentan realce anular en fase arterial y venosa (flechas negras).

Figura 2. 2c y 2d) Fase venosa

2c. Nódulos hipodensos que en su mayoría presentan realce anular en fase arterial y venosa (flechas negras). 2d. Signo de la paleta. Rama de la vena suprahepática izquierda (flecha blanca) terminando en el borde de un nódulo hipodenso con realce anular (flecha gris). Nódulos hipodensos con realce anular (flechas negras), de similares características a las figuras 2b y 2c.

¿Cuál es su diagnóstico?

Solución del caso en la página 103

Elevation of Aminotransferases and Total Bilirubin Levels as Prognostic Markers of Mortality in Adults Hospitalized for COVID-19. A Cohort Study

Andrés Fernando Rodríguez-Gutiérrez¹  · Camilo Andrés Duarte-Calderón²  · Sergio Mauricio Moreno López³ 

¹ Universidad Nacional de Colombia, Universidad de los Andes, Hospital Universitario Nacional de Colombia.

² Universidad Nacional de Colombia.

³ Universidad de los Andes.
Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):42-55

Received: 03/02/2024 / Accepted: 15/03/2024 / Published online: 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.390>

Summary

Introduction. The liver is an organ that is affected by multiple mechanisms in the presence of COVID-19. The aim of this study was to determine whether elevated alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and total bilirubin levels are predictors of mortality in adults with COVID-19.

Materials and methods. Retrospective cohort study of adults hospitalized between 2020 and 2022 at a university hospital in Bogotá for COVID-19 and hypoxemia. All-cause mortality was the primary outcome. An independent multivariate model was built for each of the following markers of liver injury: alanine aminotransferase, aspartate aminotrans-

ferase and total bilirubin. Each model was adjusted by age, presence of diabetes mellitus, presence of fever during hospitalization, lymphocyte count, D-dimer and lactate dehydrogenase. **Results.** A total of 704 patients were included. The mortality rate was 38%. Elevated alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and total bilirubin levels on admission were reported in 64%, 64% and 8.3% of patients, respectively. According to the multivariate analysis, the elevation of both aspartate aminotransferase (OR = 1.06, 95% CI: 1.02-1.11 for each 40 U/L increase, *p* - value = 0.009) and total bilirubin levels (OR = 1.26, 95% CI: 1.08 -1.47 for every rise in 1mg/dl, *p* - value = 0.003) were independently associated with death. Total bilirubin level was also associated with intensive care unit admission, need for invasive mechanical ventilation, and length of hospital stay. The results for alanine aminotransferase did not allow us to conclude an independent association with death. Age, fever and lowest lymphocyte count during hospitalization were also associated with death. **Conclusion.** Elevated transaminases and total bilirubin levels are frequent findings in patients with COVID-19 and hypoxemia. Aspartate aminotransferase and total bilirubin were predictive of mortality in these patients, so their measurement on admission is a reasonable practice. Progress needs to be made in incorporating these markers into predictive models of mortality and clinical decision rules.

Correspondence: Andrés Fernando Rodríguez-Gutiérrez
afrodriguezg@gmail.com

Keywords. COVID-19, mortality, liver function tests, transaminases, bilirubin, prognosis.

Palabras claves. COVID-19, mortalidad, pruebas de función hepática, transaminasas, bilirrubina, pronóstico.

Elevación de los niveles de transaminasas y bilirrubina total como marcadores pronósticos de mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19. Un estudio de cohorte

Resumen

Introducción. El hígado es un órgano que se ve afectado por múltiples mecanismos en presencia de COVID-19. El objetivo de este estudio fue determinar si los niveles elevados de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y bilirrubina total son predictores de mortalidad en adultos con COVID-19. **Materiales y métodos.** Estudio de cohorte retrospectivo de adultos hospitalizados entre 2020 y 2022 en un hospital universitario de Bogotá por COVID-19 e hipoxemia. La mortalidad por todas las causas fue el resultado primario. Y se construyó un modelo multivariado independiente para cada uno de los siguientes marcadores de lesión hepática: alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y bilirrubina total. Cada modelo se ajustó por edad, presencia de diabetes mellitus, presencia de fiebre durante la hospitalización, recuento de linfocitos, dímero D y lactato deshidrogenasa. **Resultados.** Se incluyó a un total de 704 pacientes. La tasa de mortalidad fue del 38%. Los niveles elevados de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y bilirrubina total al ingreso se registraron en el 64%, 64% y 8,3% de los pacientes, respectivamente. Según el análisis multivariado, la elevación de los niveles de aspartato aminotransferasa (OR = 1.06; IC 95%: 1.02 - 1.11 por cada aumento de 40 U/L, valor de $p = 0.009$) y de bilirrubina total (OR = 1.26, IC 95%: 1.08 - 1.47 por cada aumento de 1mg/dl, valor de $p = 0.003$) se asociaron de forma independiente con la muerte. El nivel de bilirrubina total también se asoció con el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la duración de la estancia hospitalaria. Los resultados de la alanina aminotransferasa no permitieron concluir una asociación independiente con la muerte. La edad, la fiebre y el recuento más bajo de linfocitos durante la hospitalización también se asociaron con la muerte. **Conclusión.** Los niveles elevados de transaminasas y bilirrubina total son hallazgos frecuentes en pacientes con COVID-19 e hipoxemia. La aspartato aminotransferasa y la bilirrubina total fueron predictoras de mortalidad en estos pacientes, por lo que su medición al ingreso es una práctica razonable. Es necesario avanzar en la incorporación de estos marcadores en modelos predictivos de mortalidad y en reglas de decisión clínica.

Abbreviations

ALT: Alanine aminotransferase.

AST: Aspartate aminotransferase.

TB: Total bilirubin.

HUN: Hospital Universitario Nacional.

LDH: Lactate dehydrogenase.

ICU: Intensive care unit.

OR: Odds Ratio.

CI: Confidence interval.

Introduction

COVID-19 is a disease with a strong public health impact that has weakened health care systems and led to an increase in all-cause mortality.¹ The natural history of COVID-19 has been continuously elucidated since it was first described in 2019, but to date there is no complete description of this disease. In particular, its clinical features and predictors of poor prognosis are aspects that have been partially studied.²

Liver damage and abnormal liver function tests occur in 20% to 70% of people with COVID-19. However, they are mild to moderate in most cases.^{3,4} Although the presence of liver injury in COVID-19 patients has not been described as a causal factor of severe outcomes, liver is an organ that may reflect the pathogenic mechanisms of SARS-CoV-2 infection.^{5,6} Given the above, liver function tests could be considered as potential prognostic markers of morbidity and mortality in COVID-19.⁷⁻⁹

Obtaining accurate prognostic information may help improve the management of patients with COVID-19. However, the validity of liver injury as a prognostic factor in these patients is not entirely clear, as published studies have reported contradictory data.⁸⁻¹⁰ The aim of the present study was to determine whether alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TB) levels are independent predictors of mortality in adults hospitalized for COVID-19.

Materials and Methods

This was a retrospective cohort study conducted at Hospital Universitario Nacional (HUN), a private quaternary care hospital in Bogotá, Colombia. HUN is a teaching hospital that provides health care to adult patients who have health insurance plans. The hospital does not have an emergency department, so most inpatients are referred from other health care facilities. The sampling frame consisted of all patients admitted to the hos-

pital between March 1, 2020 and May 31, 2022. Simple random sampling without replacement was used.¹¹ Inclusion criteria were the presence of COVID-19 and hypoxemia. Exclusion criteria are listed in Table S1.

The following data were collected: age, sex, weight, height, presence of comorbidities, presence of fever, lowest lymphocyte count during hospitalization, blood chemistry tests on admission (lactate dehydrogenase - LDH, D-dimer and alkaline phosphatase levels). In addition, admission ALT, AST and TB levels (defined as levels obtained in liver function tests performed within the first 72 hours of admission), and the highest ALT, AST and TB levels during hospitalization (peak values) were collected. Finally, information about in-hospital mortality (primary outcome) and length of hospital stay, need for intensive care unit (ICU) admission and need for invasive mechanical ventilation (secondary outcomes) were collected.

Statistical analysis and sample size

The mortality (primary outcome) reported in the first 187 patients with COVID-19 enrolled in HUN (15.9%) was used to determine the sample size. Using the normal approximation to the binomial distribution of the outcome and taking into account the frequency of the primary outcome mentioned above, an OR of 1.75 as the minimum detectable effect, a statistical power of 80%, a loss rate of up to 10% and an alpha error for a significance level of 0.05 (two-tailed test), a sample size of 698 patients was calculated.

Data are described using absolute frequencies and percentages for qualitative variables, and medians and interquartile ranges for quantitative variables, as the data showed a non-normal distribution. The normality of the data was assessed using histogram analysis and the Shapiro-Wilk test. Outliers were also identified.

Inferential analysis was performed by hypothesis testing for both the primary outcome (death) and secondary outcomes. Exploratory bivariate analysis was performed using the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables (all non-ordinal), and the Wilcoxon rank sum test for quantitative variables.

For multivariate analysis, adjustment variables were selected based on the analysis of pathogenic and pathophysiological mechanisms in COVID-19 leading to death and liver injury. These variables were analyzed by a directed acyclic graph (Figure S1) and the those defined as the minimal variables necessary for control of confounding were selected using the online tool DAGitty.¹² In addition, the evidence supporting these covariables as independent prognostic factors for mortality was considered as a second criterion for the selection of variables.

Thus, age,¹³ presence of diabetes mellitus,^{14,15} presence of fever during hospitalization,¹⁶⁻¹⁸ lowest lymphocyte count during hospitalization,^{19,20} D-dimer level on admission^{21,22} and LDH level on admission were selected as adjustment variables.^{20,23} Body mass index was not considered because a high proportion of participants (38%) did not have this information recorded.

A logistic regression model was then constructed for dichotomous response variables for the primary outcome (death) and secondary outcomes (ICU admission and need for invasive mechanical ventilation). Multiple linear regression was performed for the outcome of length of stay. The regression was modeled independently for each of the three variables of interest (ALT, AST and TB levels at their highest value during hospitalization) along with the six adjustment variables mentioned above and the Odds Ratio (OR) was calculated. A level of significance of 0.05 was considered in all cases. Data imputation (for $n=704$) was used in the multivariate analysis, but a sensitivity analysis was also performed using only patients with complete data. The rejection of the null hypothesis in both models (with data imputation and sensitivity analysis) was used as the acceptance criterion for the association between biomarker and outcome; if this criterion was not met, the association was considered inconclusive.

The imputation procedure was performed using multiple data imputation under the assumption of missing at random (MAR). The calculation was performed for 10 imputed data sets using the normal multiple regression method, assuming a normal distribution of the data. Data imputation was performed for the following variables: AST, ALT and total bilirubin levels during hospitalization, lowest lymphocyte count during hospitalization, D-dimer level at admission, and LDH level at admission.

Data were collected and managed using the REDCap data capture software tool, and data analysis was carried out using STATA software version 17.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

The study was approved by the HUN Ethics Committee. It was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. Data were collected from medical records and patient anonymity was maintained at all times. It is also presented in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) recommendations for reporting cohort studies.²⁴

Results

A total of 1019 patients were evaluated for eligibility. Of these, 704 were included in the study. The pa-

tient selection process, including reasons for exclusion, is shown in Figure 1. Descriptive data of the sample are presented in Table 1 and Supplementary Table S2. The median age of the participants was 61 years (interquartile range [IQR]: 50 - 69.5 years), and 66.6% were men. Hypertension (41.6%) and diabetes mellitus (20.2%)

were the most frequent comorbidities. The median time from symptom onset to consultation was 7 days (IQR: 4 - 9) and the median length of hospital stay was 10 days (IQR: 6 - 17). Furthermore, 60.7% were admitted to the ICU, 48.1% required invasive mechanical ventilation and 38.5% died.

Figure 1. Flowchart of the patient selection process. Information on the reasons for exclusion and the total number of patients included for analysis is also presented

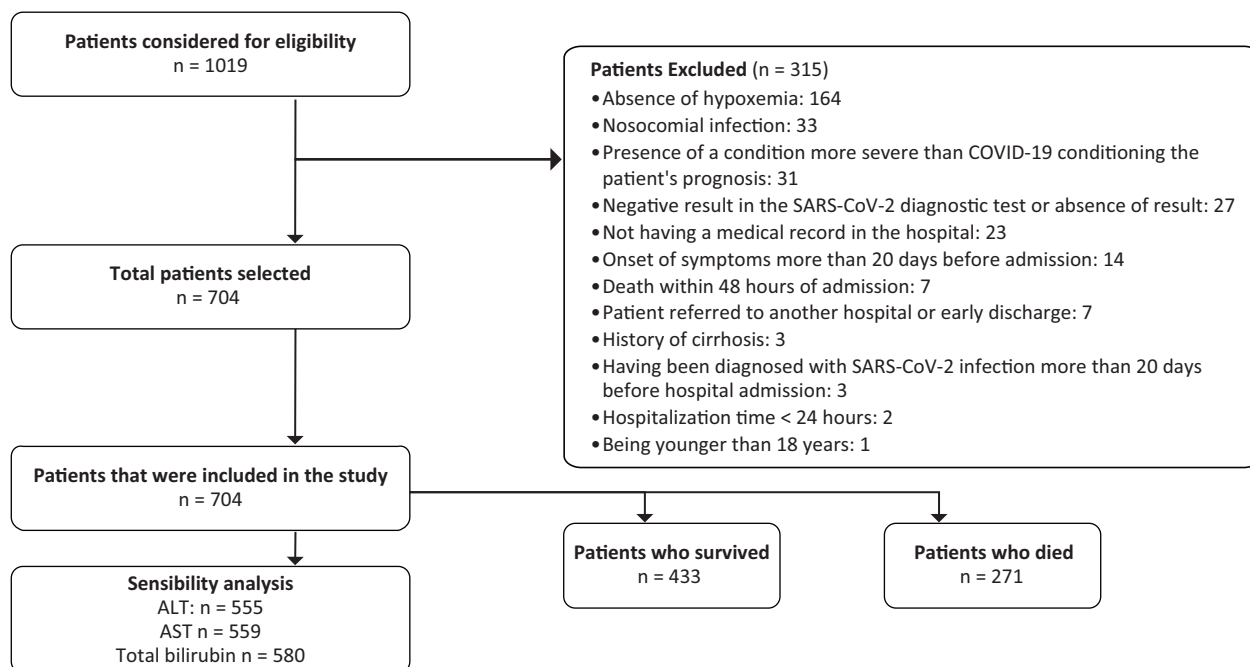


Table 1. Descriptive statistics of the sample and results of the bivariate analysis performed to determine the association between death (primary outcome) and sociodemographic, clinical, and laboratory results variables

Variable	Missing Data	Entire Cohort	Death (NO)	Death (YES)	p - value (bivariate analyses for death)
Sociodemographic Characteristics and History of Disease					
Age [years]	0/704 (0%)	61 (RIQ: 50 - 69.5)	57 (RIQ: 46 - 66)	66 (RIQ: 57 - 74)	$p < 0.0001$
Sex [male]	0/704 (0%)	469 (66.62%)	280 (64.67%)	189 (69.74%)	$p = 0.165$
High blood pressure	0/704 (0%)	293 (41.62%)	170 (38.80%)	125 (46.13%)	$p = 0.055$
Coronary heart disease	0/704 (0%)	35 (4.97%)	16 (3.70%)	19 (7.01%)	$p = 0.049$
Heart failure	0/704 (0%)	28 (3.98%)	16 (3.70%)	12 (4.43%)	$p = 0.628$
Cerebrovascular disease	0/704 (0%)	13 (1.85%)	7 (1.62%)	6 (2.21%)	$p = 0.567$
COPD	0/704 (0%)	49 (6.96%)	24 (5.54%)	25 (9.23%)	$p = 0.062$
Immunosuppression	0/704 (0%)	29 (4.12%)	14 (3.23%)	15 (5.54%)	$p = 0.135$
T2DM	0/704 (0%)	142 (20.17%)	75 (17.32%)	67 (24.72%)	$p = 0.017$
Active cancer	0/704 (0%)				$p = 0.202$
Yes, active		7 (0.99%)	2 (0.46%)	5 (1.85%)	
Yes, of unknown activity		9 (1.28%)	6 (1.39%)	3 (1.11%)	
No or in remission		688 (97.73%)	425 (98.15%)	263 (97.05%)	

Variable	Missing Data	Entire Cohort	Death (NO)	Death (YES)	<i>p</i> - value (bivariate analyses for death)
Time-Related Characteristics					
Days between symptom onset and the consultation	2/704 (0.3%)	7 (4 - 9)	7 (4 - 9)	7 (5 - 10)	<i>p</i> = 0.3616
Days between symptom onset and ICU admission	1/427 (0.2%)	9 (7 - 12)	8 (6 - 11)	9 (7 - 12)	<i>p</i> = 0.0917
Days between symptom onset and intubation	1/339 (0.3%)	9 (7 - 12)	8.5 (6 - 11)	9 (7 - 12)	<i>p</i> = 0.1544
Length of hospital stay (days)	0/704 (0%)	10 (6 - 17)	7 (5 - 13)	14 (9 - 19)	<i>p</i> < 0.0001
Length of ICU stay (days)	0/427 (0%)	11 (5 - 17)	8 (3 - 16)	12 (7 - 17)	<i>p</i> < 0.0003
Duration of intubation (days)	2/339 (0.6%)	12 (8 - 18)	12.5 (8 - 19)	12 (8 - 17)	<i>p</i> = 0.5235
Clinical Characteristics					
Weight [kg]	94/704 (13.4%)	75.5 (68 - 85)	77 (68.7 - 85)	75 (68 - 83)	<i>p</i> = 0.2620
Height [m]	265/704 (37.6%)	1.65 (DE: 0.10)	1.66 (DE: 0.09)	1.65 (DE: 0.10)	<i>p</i> = 0.4638
BMI [kg/m ²]	266/704 (37.8%)	27.58 (24.97-31.10)	27.94 (24.98-31.25)	27.35 (24.97-30.36)	<i>p</i> = 0.2657
Fever during hospitalization	0/704 (0%)	354 (50.28%)	149 (34.41%)	205 (75.65%)	<i>p</i> < 0.001
LDH level [U/L]	34/704 (4.8%)	379.8 (290.4 - 508)	344 (274 - 434.1)	485 (353.3 - 624)	<i>p</i> < 0.0001
Lowest lymphocyte count [cell/mcl]	3/704 (0.4%)	500 (300 - 870)	720 (470 - 1110)	300 (200 - 440)	<i>p</i> < 0.0001
D-dimer level [ng/ml]	42/704 (6.0%)	636 (348 - 1280)	539 (312 - 1115)	819 (427 - 1519)	<i>p</i> < 0.0001
Liver Function Tests					
ALT on admission [U/L]	154/704 (21.9%)	48.95 (32.3 - 76.7)	50.55 (32.1 - 80.19)	47.04 (33.28-73.41)	<i>p</i> = 0.5595
Highest ALT level during hospitalization [U/L]	100/704 (14.2%)	85.47 (48.43 - 147.72)	69.85 (41.91 - 121.83)	108.83 (60.43 - 184.70)	<i>p</i> < 0.0001
AST on admission [U/L]	151/704 (21.4%)	48.28 (33.47 - 72)	45.18 (30.45 - 65)	56.6 (38.59 - 85.67)	<i>p</i> < 0.0001
Highest AST level during hospitalization [U/L]	96/704 (13.6%)	72.43 (44.51 - 132.57)	53.85 (35.11 - 88.87)	112.95 (69.65 - 190.13)	<i>p</i> < 0.0001
Total bilirubin on admission [mg/dl]	111/704 (15.8%)	0.58 (0.41 - 0.78)	0.56 (0.41 - 0.75)	0.61 (0.42 - 0.84)	<i>p</i> = 0.0208
Highest total bilirubin level during hospitalization [mg/dl]	70/704 (9.9%)	0.89 (0.58 - 1.58)	0.68 (0.48 - 1.04)	1.4 (0.9 - 2.49)	<i>p</i> < 0.0001
Alkaline phosphatase on admission [U/L]	657/704 (93.3%)	105.5 (69.3 - 168.3)	114.6 (77 - 171.65)	93.5 (56.5 - 129.3)	<i>p</i> = 0.2766
Highest alkaline phosphatase level during hospitalization [U/L]	612/704 (86.9%)	127 (82.65-225.6)	107.3 (76.6 - 169.6)	143.5 (88.4 - 275.9)	<i>p</i> = 0.0310
Outcomes					
Admission to the ICU	0/704 (0%)	427 (60.65%)			
Invasive mechanical ventilation requirement	0/704 (0%)	339 (48.15%)			
Death	0/704 (0%)	271 (38.49%)			
High-flow nasal cannula or no-invasive mechanical ventilation requirement	1/365 (0.3%)	59 (16.21%)			

Acronyms: BMI: Body mass index; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; ICU: Intensive Care Unit; IQR: Interquartile range; LDH: Lactate dehydrogenase.

Table 2 shows the proportion of elevated ALT, AST and TB levels according to different cut-off points.

On admission, more than 60% of patients had elevated AST and ALT levels, but only a few of them

had severe elevations. On the contrary, only 8.3% of patients had elevated TB levels on admission. Similarly, based on the median ALT, AST and TB levels on admission, the first two were slightly increased, while

the latter was within the normal range (see Table 1). In addition, all cases of hyperbilirubinemia were caused by elevated direct bilirubin levels. The frequency of elevated ALT, AST and TB levels was higher in the group of patients who were admitted to the ICU (see Supplementary Table S3).

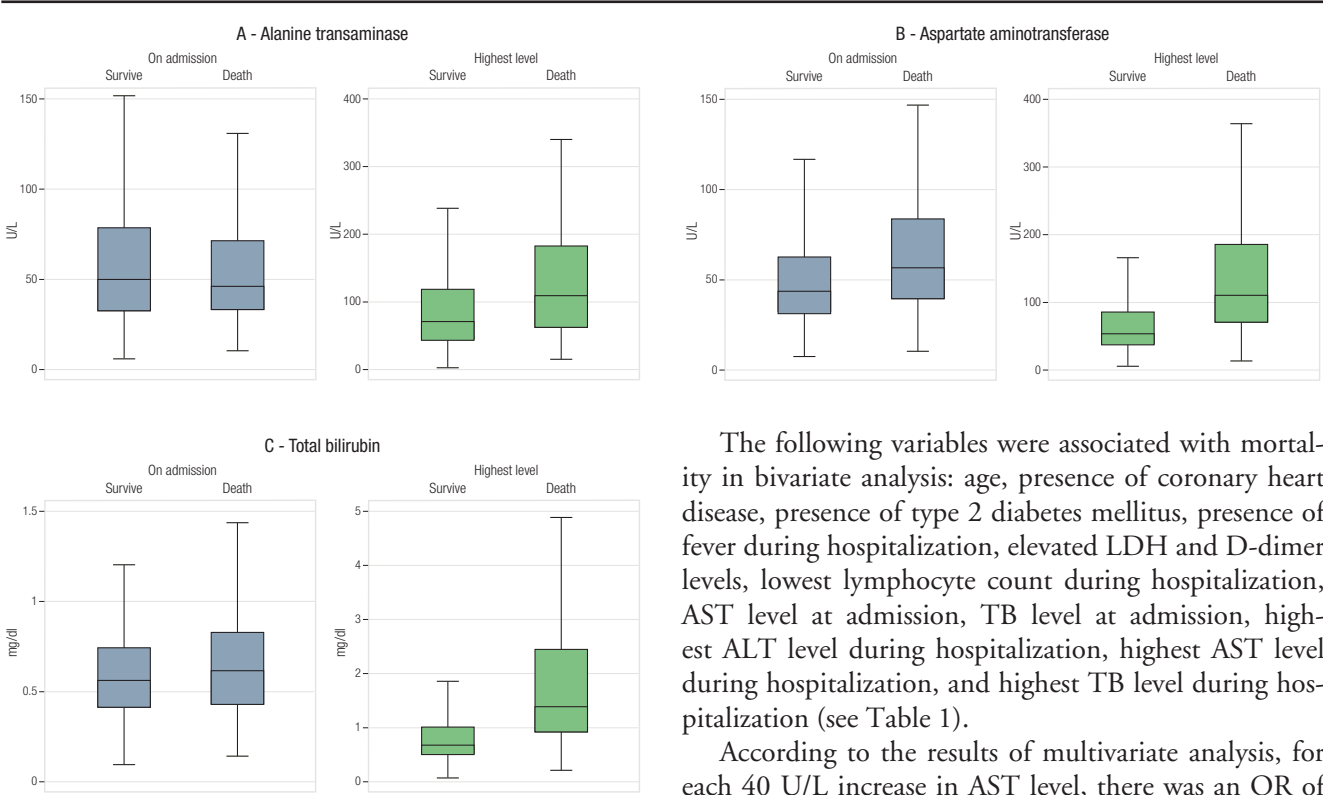
Box plots of these liver injury markers according to

the occurrence of the primary outcome (i.e., death) are shown in Figure 2. Descriptive analysis suggests that there were no differences between groups in ALT levels at admission, but that AST and TB levels were higher in patients who died. The levels of these three markers of liver injury during hospitalization were higher in the group of patients who died. (see Table 1 and Figure 2).

Table 2. Proportion of elevated ALT, AST and TB levels according to three cut-off points

		> 40 U/L (AST and ALT) or > 1.2 mg/dl (TB)	> 200 U/L (AST and ALT) or > 1.5 mg/dl (TB)	> 400 U/L (AST and ALT) or > 3.0 mg/dl (TB)
ALT	On admission	350/550 (63.6%)	30/550 (5.5%)	8/550 (1.5%)
	Highest level during hospitalization	497/550 (82.3%)	35/604 (16.4%)	35/604 (5.8%)
AST	On admission	351/553 (63.5%)	24/553 (4.4%)	7/553 (1.3%)
	Highest level during hospitalization	481/608 (79.1%)	80/608 (13.2%)	34/608 (5.6%)
BT	On admission	49/593 (8.3%)	29/593 (4.9%)	6/593 (1.0%)
	Highest level during hospitalization	225/634 (35.5%)	167/634 (26.3%)	64/634 (10.1%)

Figure 2. Box plots of both levels on admission and highest value during hospitalization of the markers of liver injury analyzed according to the occurrence of the primary outcome (death)



A: ALT; B: AST; C: TB. Note that not all upper peripheral values are shown in order to facilitate the visualization of the graph.

The following variables were associated with mortality in bivariate analysis: age, presence of coronary heart disease, presence of type 2 diabetes mellitus, presence of fever during hospitalization, elevated LDH and D-dimer levels, lowest lymphocyte count during hospitalization, AST level at admission, TB level at admission, highest ALT level during hospitalization, highest AST level during hospitalization, and highest TB level during hospitalization (see Table 1).

According to the results of multivariate analysis, for each 40 U/L increase in AST level, there was an OR of 1.06 (95% CI: 1.02-1.11, *p* - value = 0.009), and for each 1mg/dl increase in TB level, an OR of 1.26 (95% CI:

1.08 - 1.47, p - value = 0.003) in the model in which data imputation was performed. This finding was consistent with the results of the sensitivity analysis. ALT level was also significantly associated with mortality in the data imputation model, with an OR of 1.05 (95% CI: 1.01-1.09, p - value = 0.011) for each 40 U/L increase. However, this association was no longer significant in the model where the sensitivity analysis was conducted (p - value = 0.121). Similarly, the association was not significant in

the sensitivity analysis after eliminating outlier data according to standardized residuals and residual standard deviation; there were no leverage values. The models for each marker met the goodness-of-fit (Hosmer-Lemeshow > 0.05 in all models) and linearity criteria (STATA link test with a hatsq p - value > 0.05 in all models); no collinearity was found and the data were consistent in the sensitivity analysis after eliminating outlier residuals. The results of the multivariate analysis are shown in Table 3.

Table 3. Multivariate model for the primary outcome (death)

Variable	Multiple imputation (n = 704)		Sensitivity analysis (only patients with complete data)
	OR for each 1 U/L (ALT and AST) and 1mg/dl (bilirubin) [CI 95%]	OR for each 40 U/L (AST and ALT) [CI 95%]	OR for each 1 U/L (AST and ALT) [CI 95%]
ALT	1.0012 [1.0003 - 1.0022] p - value = 0.011	1.05 [1.01-1.09]	1.0008 [0.9998 - 1.0019] p - value = 0.121 (n = 555)
AST	1.0015 [1.0004 - 1.0026] p - value = 0.009	1.06 [1.02 - 1.11]	1.0030 [1.0010 - 1.0049] p - value = 0.003 (n = 559)
Total bilirubin	1.26 [1.08 - 1.47] p - value = 0.003	N.A.	1.25 [1.07 - 1.47] p - value = 0.006 (n = 580)

Of the remaining variables in the model, age, presence of fever during hospitalization and lowest lymphocyte count were significantly associated with mortality (see Supplementary Table S4). Regarding secondary outcomes, TB was significantly associated with ICU admission, invasive mechanical ventilation and length of hospital stay. ALT was significantly associated with the need for invasive mechanical ventilation. No significant associations were found between AST and any of the secondary outcome. The models evaluated met the linearity criteria, no collinearity was found, and they had good discriminatory capacity. Data on the association of AST, ALT and TB levels with secondary outcomes are shown in Supplementary Table S5.

Discussion

The present study sought to determine the prognostic value of serum AST, ALT and TB levels in predicting death in patients hospitalized for COVID-19. With a mortality rate of 38%, elevated AST and TB levels were found to be independently associated with mortality. TB level was also associated with ICU admission, need for mechanical ventilation, and length of hospital

stay. The results for ALT were inconsistent, so even if the data reported in this study suggest that there is an association between mortality and ALT levels in these patients, it is not possible to draw such a conclusion.

Similarly, it was found that more than 60% of patients had elevated serum ALT and AST levels on admission, although in most of them these elevations were mild. In contrast, only 8% had elevated TB levels on admission. Reports in the literature regarding the frequency of elevated levels of these markers are highly variable. For example, studies have reported that elevated AST and ALT levels are observed in 10% to 60% and 8% to 60% of patients with severe COVID-19.^{4,10,25-28} The frequency of elevated transaminases and TB found in the present study is higher than that reported in the literature. This may be explained by the fact that our sample tended to have a more severe form of the disease. When we analyze the elevation of ALT, AST and TB levels according to ICU admission or not, those who were not admitted to the ICU had levels closer to those reported by other studies. Ethnic variability in normal values and the concomitant presence of chronic liver disease could also explain the differences.

AST and TB levels were significantly associated with mortality in the present study, while ALT levels are suggested, but not conclusively, as predictors of death. These findings are consistent with what has been reported in some studies, but differ from what has been described in others. This is explained by the fact that the studies conducted on this topic are highly heterogeneous in terms of the characteristics of the populations and the quality of the methodologies used, and therefore the results vary widely. However, they have tended to show a positive association between liver injury and the occurrence of adverse outcomes in COVID-19 patients.²⁹⁻³¹

Meta-analyses of studies on this topic have reported results supporting the association of liver injury with death and other adverse outcomes. For example, according to the systematic review by Radivojevic *et al.*, 13 of the included studies found statistical significance in favor of considering transaminases as predictors of death.³² These findings are consistent with those described in other meta-analyses.³³⁻³⁷

Liver damage in COVID-19 can be caused directly or indirectly by the virus.^{5,6,38} Direct damage is not the most relevant damage mechanism. On the other hand, indirect damage seems to be the most important because it involves a mechanism of immune dysfunction that includes cytokine storm, macro- and micro-thrombotic phenomena, and damage caused by other dysfunctional organs. Liver injury induced by drugs used in the management of COVID-19 such as tocilizumab or remdesivir also plays an important role.^{5,6,38}

Regarding the association between mortality and other variables, we found a significant association with age and low lymphocyte count, a finding that has been extensively reported in the literature. The presence of fever during hospitalization was also associated with death. In this regard, some exploratory studies have described the development of fever during hospitalization as a marker of severity in COVID-19 patients.¹⁶⁻¹⁸ Thus, this finding suggests that it may be a promising prognostic factor in this population that requires further research.

Strengths of this study include its sample size and the fact that it was calculated for a statistical power of 80% and a pre-defined minimum OR. In addition, the selection of covariates was based on the COVID-19 mechanisms of injury and prognostic markers reported in the literature, which strengthens the external validity of the study. Similarly, the selection of death as the primary outcome reduced the risk of misclassification bias and co-intervention bias, which would be higher if outcomes such as ICU admission or need for invasive mechanical ventilation would have been chosen as primary outcome.

Regarding its limitations, since the hospital does not have an emergency department and patients are referred from other hospitals, the study may have a referral bias that could affect its external validity, as it is possible that only patients with severe COVID-19 were included in the sample. On the other hand, the retrospective nature of the study implies several limitations, including the lack of knowledge about the patients' history of liver disease such as metabolic steatotic liver disease, viral hepatitis or alcoholic liver disease, which are potential confounders that could not be controlled. The lack of information on medications and other interventions received during hospitalization hinders the explanatory component of this work. In addition, there was a non-negligible loss of data. Multiple imputation was used to address this problem; this strategy seemed to have a partially acceptable performance, since the results of the sensitivity analyses were consistent with those of the imputed data analyses for AST and TB, but not for ALT.³⁹

Conclusion

Liver injury, as determined by AST, ALT and TB levels, is highly frequent but mild in hospitalized patients with severe COVID-19. AST and TB are independently associated with mortality and should be considered as prognostic markers for mortality in these individuals. In addition, ALT is a possible prognostic marker for mortality. In view of the above, the measurement of AST and TB to evaluate the risk of death in these patients seems a reasonable practice. In addition, the usefulness of these markers in predicting death in COVID-19 is likely to be enhanced if they are included in a prognostic model validated in different populations that considers variables that strengthen its predictive capacity.

Acknowledgments

We thank Aranza Helena Tafur, Emily Caicedo, Juan Diego Kalmar and Manuel Bejarano for their contribution to the data collection.

Consent for Publication. *Anonymized data were used for the elaboration of this article, which did not distort its scientific value.*

Intellectual Property. *The authors declare that the data, figures and tables that appear in this article are original and were made in their belonging institutions.*

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

Conflict of Interest. The authors declare that they have no conflicts of interest related to this article.

Copyright



© 2024 Acta Gastroenterológica latinoamericana. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: Rodríguez-Gutiérrez A F, Duarte-Calderón C A, Moreno López S M. Elevation of Aminotransferases and Total Bilirubin Levels as Prognostic Markers of Mortality in Adults Hospitalized for COVID-19. *A Cohort Study*. 2024;54(1):42-55. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.390>

References

- Haldane V, De Foo C, Abdalla SM, Jung AS, Tan M, Wu S, *et al.* Health systems resilience in managing the COVID-19 pandemic: lessons from 28 countries. *Nat Med*. 2021 May 17; 27(6):964-80. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01381-y>
- Burn E, Tebé C, Fernandez-Bertolin S, Aragon M, Recalde M, Roel E, *et al.* The natural history of symptomatic COVID-19 during the first wave in Catalonia. *Nat Commun*. 2021 Feb 3;12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536436/>
- Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020 Oct;72(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32725890/>
- Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, *et al.* Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov;26(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758659/>
- Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, *et al.* COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;18(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692570/>
- Halina Cichoż-Lach AM. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2021 Feb 7;27(5):377. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7856845/>
- Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020 Oct;72(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32725890/>
- Ma GG, Shen YX, Wu L, Luo Z, Zhu CW, Chen SY, *et al.* Effect of liver injury on prognosis and treatment of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Annals of translational medicine*. 2021 Jan;9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33553303/>
- Zhang L, Hou J, Ma FZ, Li J, Xue S, Xu ZG. The common risk factors for progression and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Arch Virol*;1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8017903/>
- Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020 Oct;72(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32725890/>
- Gutiérrez HA. Estrategias de muestreo: diseño de encuestas y estimación de parámetros. Facultad de Estadística, Universidad Santo Tomás; 2009. Available from: https://books.google.com/books/about/Estrategias_de_muestreo.html?id=AXrUwEACAAJ
- Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package “dagitty.” *Int J Epidemiol*. 2016 Dec 1;45(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28089956/>
- Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol*. 2020 Dec;35(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289900/>
- Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, *et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul;14(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32408118/>
- Schlesinger S, Neuenschwander M, Lang A, Pafli K, Kuss O, Herder C, *et al.* Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2021 Jul; 64(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907860/>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>
- Tharakan S, Nomoto K, Miyashita S, Ishikawa K. Body temperature correlates with mortality in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Jun 5;24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32503659/>
- Choron RL, Butts CA, Bargoud C, Krumrei NJ, Teichman AL, Schroeder ME, *et al.* Fever in the ICU: A Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med*. 2021 Apr;36(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317374/>
- Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, *et al.* Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020 Sep 7;91(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32921706/>

20. Melo AKG, Milby KM, Alma C, Acqn P, Santos RRP, Rocha AP, *et al.* Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jun 29;16(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185801/>
21. Zhang L, Hou J, Ma FZ, Li J, Xue S, Xu ZG. The common risk factors for progression and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Arch Virol*;1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8017903/>
22. Gungor B, Atici A, Baycan OF, Alici G, Ozturk F, Tugrul S, *et al.* Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan;39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069541/>
23. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, *et al.* Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738466/>
24. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, *et al.* Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 16;147(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17938389/>
25. Cho J, Lee J, Sia CH, Koo CS, Tan BY, Hong W, *et al.* Extrapulmonary manifestations and complications of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review. *Singapore Med J*. 2021 Sep 21; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34544216/>
26. Bzeizi K, Abdulla M, Mohammed N, Alqamish J, Jamshidi N, Broering D. Effect of COVID-19 on liver abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 May 19;11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34012016/>
27. Chen Z, Peng Y, Wu X, Pang B, Yang F, Zheng W, *et al.* Comorbidities and complications of COVID-19 associated with disease severity, progression, and mortality in China with centralized isolation and hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in public health*. 2022 Aug 16;10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36052001/>
28. Laali A, Tabibzadeh A, Esghaei M, Yousefi P, Soltani S, Ajdarkosh H, *et al.* Liver Function Tests Profile in COVID-19 Patients at the Admission Time: A Systematic Review of Literature and Conducted Researches. *Adv Biomed Res*. 2020 Dec 23;9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33912490/>
29. Cattelan AM, Di Meco E, Trevenzoli M, Frater A, Ferrari A, Villano M, *et al.* Clinical characteristics and laboratory biomarkers changes in COVID-19 patients requiring or not intensive or sub-intensive care: a comparative study. *BMC Infect Dis*. 2020 Dec 9;20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297986/>
30. Snipelisky D, Johnson R, Prasad R, Lakhani B, Ellington J. Characteristics and Outcomes Based on Perceived Illness Severity in SARS-CoV-2. *South Med J*. 2020 Dec;113(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33263129/>
31. Galiero R, Pafundi PC, Simeon V, Rinaldi L, Perrella A, Vetranò E, *et al.* Impact of chronic liver disease upon admission on COVID-19 in-hospital mortality: Findings from COVOCA study. *PLoS One*. 2020 Dec 10;15(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301529/>
32. Radivojevic A, AaAJ, Ravanavena A, Ravindra C, Igweonu-Nwakile EO, Ali S, *et al.* A Systematic Review of SARS-CoV-2-Associated Hepatic Dysfunction and the Impact on the Clinical Outcome of COVID-19. *Cureus*. 2022 Jul 14;14(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35974857/>
33. Cao B, Jing X, Liu Y, Wen R, Wang C. Comparison of laboratory parameters in mild vs. severe cases and died vs. survived patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2022 May;14(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35693606/>
34. Harapan H, Fajar JK, Supriono S, Soegiarto G, Wulandari L, Seratin F, *et al.* The prevalence, predictors and outcomes of acute liver injury among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022 May;32(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34643006/>
35. Mohammed SA, Eid KM, Anyiam FE, Wadaaallah H, Muhamed MAM, Morsi MH, *et al.* Liver injury with COVID-19: laboratory and histopathological outcome-systematic review and meta-analysis. *Egyptian liver journal*. 2022;12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35096428/>
36. Sotgia S, Mangoni AA, Mellino S, Cangemi M, Paliogiannis P, Fois AG, *et al.* A meta-regression study of the clinical significance of serum aminotransferases in COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Nov;25(21). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34787885/>
37. Zahedi M, Yousefi M, Abounoori M, Malekan M, Tajik F, Heydari K, *et al.* The Interrelationship between Liver Function Test and the Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2021 Jul;46(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34305236/>
38. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Abeyasuriya V, Riza R, Seneviratne SL. Involvement of the Liver in COVID-19: A Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2022 Feb 24;106(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203056/>
39. Morris AH, Ioannidis JPA. Limitations of Medical Research and Evidence at the Patient-Clinician Encounter Scale. *Chest*. 2013 Apr;143(4):1127. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3616682/>

Appendix

Figure S1. Directed acyclic graph used for the selection of the adjustment variables of the model. Organ damage (measured by means of lactate dehydrogenase level), diabetes mellitus, age, immunothrombosis (measured using D-dimer level), lymphopenia and obesity were defined as necessary adjustment variables; however, obesity was ruled out due to the high proportion of missing data for this variable in the sample

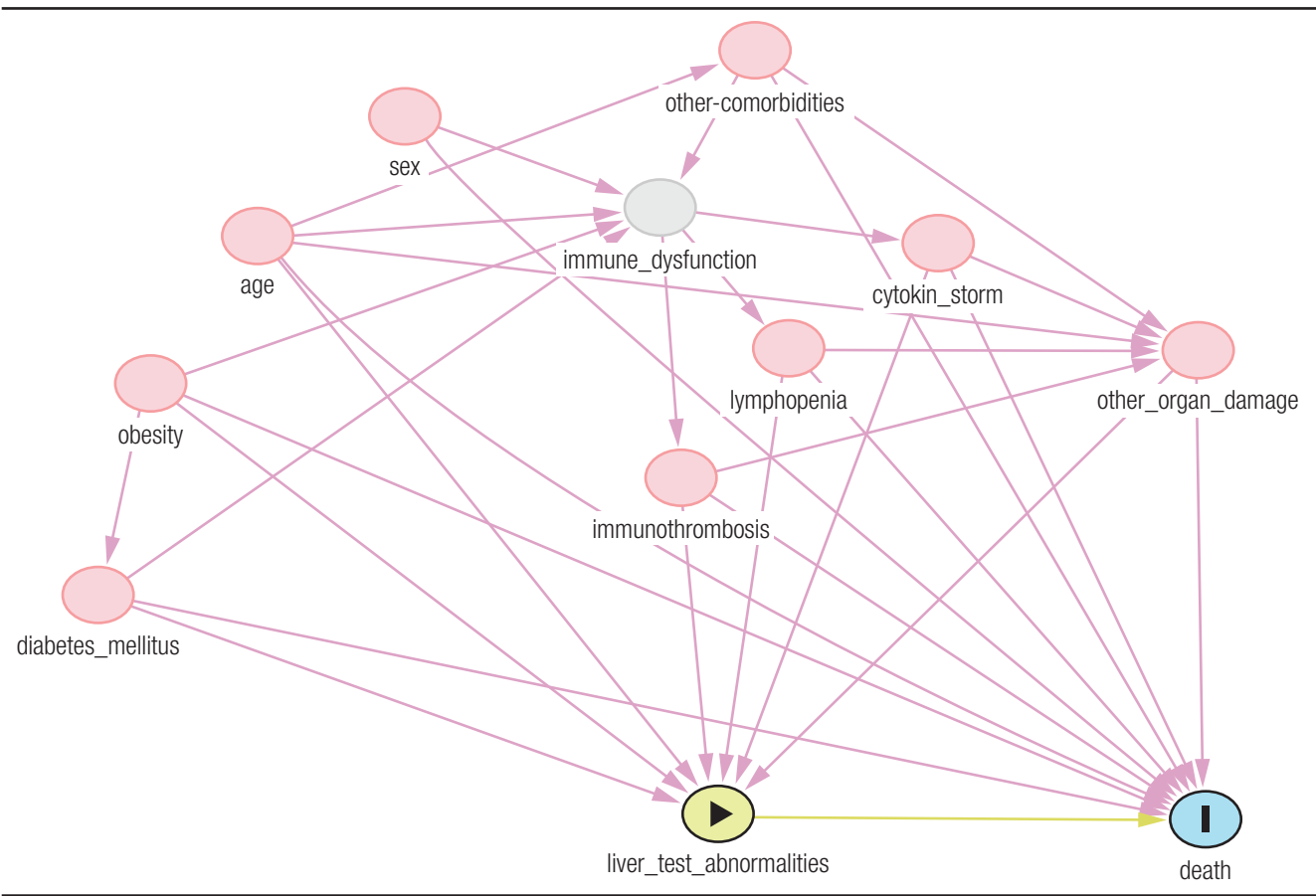


Table S1. Inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria:

- 1) Being older than 18 years;
- 2) Having a COVID-19 diagnosis confirmed by any: i) a positive result in a RT-PCR; ii) a positive result in an antigen test; iii) imaging findings (CT scan) compatible with pneumonia plus positive SARS-CoV-2 IgG and/or IgM antibodies;
- 3) Oxygen saturation level < 88% or the need for oxygen therapy.

Exclusion criteria:

- 1) Having died within the first 48 hours after admission;
- 2) Having a total hospitalization time of less than 24 hours or not having required hospitalization at all.
- 3) Having a history of cirrhosis;
- 4) Having a health condition different from and not derived from having COVID-19 that had a major impact than that of COVID-19 on the patient's prognosis;
- 5) Having had respiratory symptoms for more than 20 days at the time of admission;
- 6) Having a positive result in a PCR or antigen test for COVID-19 taken 20 or more days before hospital admission;
- 7) Having a nosocomial SARS-CoV-2 infection, and
- 8) Unknown outcome due to voluntary discharge without medical indication or referral to another hospital.

Table S2. Descriptive analysis (central tendency, dispersion, shape and asymmetry) and normality test of quantitative variables

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	Range	Q1	Q3	IQR	AI	Kurtosis	Inf. out.	Ext. Inf. out.	Sup. out.	Ext. sup. out.	Shapiro Wilk test p-value
Age [years]	704	59.52	61	14.86	20	97	77	50	69.5	19.5	-0.2423	2.5688	1	0	0	0	0.00008
Days between symptom onset and ICU admission	702	7.16	7	3.75	0	19	19	4	9	5	0.5047	3.0798	0	0	9	0	< 0.00001
Days between symptom onset and the consultation	426	9.33	9	4.23	0	25	25	7	12	5	0.5661	3.7381	0	0	6	0	0.00002
Days between symptom onset and intubation	338	9.32	9	4.17	0	25	25	7	12	5	0.5041	3.5481	0	0	5	0	0.00066
Days between symptom onset and death	270	22.46	22	9.54	3	65	62	16	27	11	1.2411	5.9327	0	0	10	2	< 0.00001
Length of hospital stay (days)	704	13.25	10	11.46	1	86	85	6	17	11	2.3374	10.4192	0	0	40	13	< 0.00001
Length of ICU stay (days)	427	12.64	11	10.37	0	57	57	5	17	12	1.5673	6.0409	0	0	18	4	< 0.00001
Duration of intubation (days)	337	14.11	12	9.21	0	54	54	8	18	10	1.4474	5.7301	0	0	16	3	< 0.00001
Weight [kg]	610	77.83	75.5	16.16	40	160	120	68	85	17	1.3664	6.9210	1	0	21	8	< 0.00001
Height [m]	439	1.66	1.66	0.10	1.37	1.96	0.59	1.6	1.72	0.12	-0.0109	3.0016	3	0	4	0	0.23528
BMI [kg/m ²]	438	28.57	27.58	5.47	17.79	56.08	38.29	24.97	31.10	6.13	1.5367	7.2989	9	9	15	4	< 0.00001
LDH [U/L]	670	454.3	379.8	623.0	30	15490	15460	290.4	508	217.6	21.1525	508.142	0	0	31	9	< 0.00001
Lowest lymphocyte count [cell/mcl]	701	655.4	500	508.3	0	3530	3530	300	870	570	1.7036	6.7219	0	0	33	6	< 0.00001
D-dimer level [ng/ml]	662	1855.5	636	5497.6	72	75365	75293	348	1280	932	8.6267	95.4693	0	0	73	53	< 0.00001
ALT on admission [U/L]	550	81.88	48.95	191.49	5.98	3195	3189.02	32.3	76.7	44.4	12.3696	181.083	0	0	49	28	< 0.00001
Highest ALT level during hospitalization [U/L]	604	157.45	85.47	361.86	5.98	5290	5284.02	48.43	147.72	99.29	9.5293	112.7196	0	0	49	31	< 0.00001
AST on admission [U/L]	553	87.30	48.28	353.95	8.97	6544	6535.03	33.47	72	38.53	15.9554	269.4586	0	0	43	26	< 0.00001
Highest AST level during hospitalization [U/L]	608	188.17	72.43	777.35	8.97	12340	12331.03	44.51	132.57	88.06	12.1865	167.9623	0	0	55	35	< 0.00001
Total bilirubin on admission [mg/dl]	593	0.69	0.58	0.54	0.1	7.32	7.31	0.41	0.78	0.36	5.3042	49.8390	0	0	40	14	< 0.00001

	n	Mean	Median	SD	Min	Max	Range	Q1	Q3	IQR	AI	Kurtosis	Inf. out.	Ext. Inf. out.	Sup. out.	Ext. sup. out.	Shapiro Wilk test p-value
Highest total bilirubin during hospitalization [mg/dl]	634	1.47	0.89	1.83	0.10	18.65	18.64	0.58	0.89	0.31	4.2714	28.3731	0	0	64	34	< 0.00001
Direct bilirubin on admission [mg/dl]	590	0.33	0.23	0.42	0.03	5.96	5.93	0.15	0.35	0.20	6.9083	71.9101	0	0	50	24	< 0.00001
Highest direct bilirubin during hospitalization [mg/dl]	633	1.02	0.41	1.60	0.03	13.99	13.96	0.20	1.12	0.92	3.7242	20.9817	0	0	64	36	< 0.00001
Alkaline phosphatase on admission [U/L]	47	153.11	105.5	150.22	28.8	758	729.2	69.3	168.3	99	2.6095	9.8981	0	0	5	2	< 0.00001
Highest alkaline phosphatase level during hospitalization [U/L]	92	221.86	127	331.93	28.8	2527	2498.2	82.65	225.6	142.95	4.7739	29.6283	0	0	6	6	< 0.00001

Acronyms: AI: asymmetry index; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BMI: Body Mass Index; D(A-a)O₂: arterial oxygen alveolus difference; ext.: extreme; FIO₂: inspired oxygen fraction; inf.: inferiors; IQR: Interquartile range; Max: maximum value; Min: minimum value; Out.: outliers; Q1: first quartile, Q3: third quartile; SD: Standard Deviation; NLR: Neutrophil to lymphocyte rate; Sup.: superiors.

Table S3. Proportion of elevated ALT, AST and TB levels according to three cutoff points depending on ICU admission or not

		> 40 U/L (AST and ALT) or > 1.2 mg/dl (bilirubin)			> 200 U/L (AST and ALT) or > 1.5 mg/dl (bilirubin)			> 400 U/L (AST and ALT) or > 3.0 mg/dl (bilirubin)		
		Total	No need for ICU	Need for ICU	Total	No need for ICU	Need for ICU	Total	No need for ICU	Need for ICU
ALT	OA	350/550 (63.6%)	117/183 (63.9%)	233/367 (63.5%)	30/550 (5.5%)	7/183 (3.83%)	23/367 (6.27%)	8/550 (1.5%)	0/183 (0.00%)	8/367 (2.18%)
	HLDH	497/604 (82.3%)	128/189 (67.7%)	369/415 (88.9%)	35/604 (16.4%)	12/189 (6.35%)	87/415 (21.0%)	35/604 (5.8%)	0/189 (0.00%)	35/415 (8.43%)
AST	OA	351/553 (63.5%)	105/187 (56.1%)	246/366 (67.2%)	24/553 (4.4%)	1/187 (0.53%)	23/366 (6.28%)	7/553 (1.3%)	0/187 (0.00%)	7/366 (1.91%)
	HLDH	481/608 (79.1%)	113/193 (58.5%)	368/415 (88.7%)	80/608 (13.2%)	1/193 (0.52%)	79/415 (19.0%)	34/608 (5.6%)	0/193 (0.00%)	34/415 (8.19%)
TB	OA	49/593 (8.3%)	14/204 (6.86%)	35/389 (9.00%)	29/593 (4.9%)	5/204 (2.45%)	24/389 (6.17%)	6/593 (1.0%)	1/204 (0.5%)	5/389 (1.28%)
	HLDH	225/634 (35.5%)	17/208 (8.17%)	208/426 (48.8%)	167/634 (26.3%)	5/208 (2.40%)	162/426 (38.0%)	64/634 (10.1%)	1/208 (0.48%)	6/3426 (14.8%)

Acronyms: ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; HLDH: highest level during hospitalization; ICU: Intensive Care Unit; OA: on admission; TB: total bilirubin.

Table S4. Odds ratio and *p*-value of co-variables in multivariate models for death outcome with multiple imputation and sensitivity analysis

Variable	Model for ALT OR [IC95%]		Model for AST OR [IC95%]		Model for total bilirubin OR [IC95%]	
	Multiple imputation	Sensitivity analysis	Multiple imputation	Sensitivity analysis	Multiple imputation	Sensitivity analysis
Age [Years]	1.0382 [1.0222 - 1.0545] <i>p</i> - value < 0.001	1.0315 [1.0146 - 1.0488] <i>p</i> - value < 0.001	1.0372 [1.0211 - 1.0536] <i>p</i> - value < 0.001	1.0316 [1.0145 - 1.0490] <i>p</i> - value < 0.001	1.0359 [1.0201 - 1.0519] <i>p</i> - value < 0.001	1.0300 [1.0131 - 1.0472] <i>p</i> - value < 0.001
Diabetes mellitus	1.3818 [0.8335 - 2.2909] <i>p</i> - value = 0.210	1.3967 [0.8080 - 2.4141] <i>p</i> - value = 0.231	1.3759 [0.8292 - 2.2830] <i>p</i> - value = 0.217	1.4609 [0.8419 - 2.5351] <i>p</i> - value = 0.178	1.4010 [0.8509 - 2.3067] <i>p</i> - value = 0.185	1.4697 [0.8534 - 2.5311] <i>p</i> - value = 0.165
Fever (Yes)	3.2171 [2.0599 - 5.0245] <i>p</i> - value < 0.001	2.7136 [1.6700 - 4.4095] <i>p</i> - value < 0.001	3.2105 [2.0505 - 5.0268] <i>p</i> - value < 0.001	2.4547 [1.4910 - 4.0413] <i>p</i> - value < 0.001	2.9983 [1.9188 - 4.6850] <i>p</i> - value < 0.001	2.5282 [1.5537 - 4.1138] <i>p</i> - value < 0.001
Lowest lymphocyte count [cel/mcl]	0.9958 [0.9948 - 0.9967] <i>p</i> - value < 0.001	0.9956 [0.9945 - 0.9967] <i>p</i> - value < 0.001	0.9957 [0.9947 - 0.9966] <i>p</i> - value < 0.001	0.9957 [0.99456 - 0.9968] <i>p</i> - value < 0.001	0.9960 [0.9951 - 0.9970] <i>p</i> - value < 0.001	0.9958 [0.9946 - 0.9969] <i>p</i> - value < 0.001
D-dimer	1.0000 [0.9948 - 1.0001] <i>p</i> - value = 0.214	1.0000 [0.9999 - 1.0001] <i>p</i> - value = 0.309	1.0000 [0.9999 - 1.0001] <i>p</i> - value = 0.197	1.0000 [0.9999 - 1.0001] <i>p</i> - value = 0.328	1.0000 [0.9999 - 1.0000] <i>p</i> - value = 0.187	1.0000 [0.9999 - 1.0001] <i>p</i> - value = 0.276
Lactate dehydrogenase	1.0011 [1.0001 - 1.0020] <i>p</i> - value = 0.024	1.0016 [1.0004 - 1.0027] <i>p</i> - value = 0.027	1.0008 [0.9999 - 1.0017] <i>p</i> - value = 0.081	1.0013 [1.0001 - 1.0025] <i>p</i> - value = 0.033	1.0009 [1.0000 - 1.0017] <i>p</i> - value = 0.06	1.0017 [1.0006 - 1.0027] <i>p</i> - value = 0.002

Table S5. Multivariate analysis models (multiple data imputation and sensitivity analysis) for secondary outcomes

Variable	Admission to ICU OR [95%CI]		Invasive mechanical ventilation OR [95%CI]		Length of hospital stay Coefficient [95%CI]	
	Model with data imputation	Model with sensitivity analysis (only patients with complete data)	Model with data imputation	Model with sensitivity analysis (only patients with complete data)	Model with data imputation	Model with sensitivity analysis (only patients with complete data)
ALT	1.0016 [0.9999 - 1.0032] <i>p</i> - value = 0.069	1.0045 [1.0011 - 1.0079] <i>p</i> - value = 0.009	1.0020 [1.0003 - 1.0037] <i>p</i> - value = 0.02	1.0035 [1.0009 - 1.0061] <i>p</i> - value = 0.009	0.0017 [-0.0005 - 0.0039] <i>p</i> - value = 0.127	0.0031 [0.0003 - 0.0059] <i>p</i> - value = 0.031
AST	1.0007 [0.9992 - 1.0021] <i>p</i> - value = 0.348	1.0099 [1.0041 - 1.0157] <i>p</i> - value = 0.001	1.0014 [0.9999 - 1.0029] <i>p</i> - value = 0.069	1.0082 [1.0033 - 1.0132] <i>p</i> - value = 0.001	0.0004 [-0.0007 - 0.0016] <i>p</i> - value = 0.477	0.0006 [-0.0007 - 0.0020] <i>p</i> - value = 0.353
Total bilirubin	1.79 [1.11 - 2.87] <i>p</i> - value = 0.019	5.48 [2.86 - 10.48] <i>p</i> - value < 0.001	2.35 [1.42 - 3.87] <i>p</i> - value = 0.002	4.45 [2.59 - 7.66] <i>p</i> - value = <0.001	0.58 [0.14 - 1.02] <i>p</i> - value = 0.011	0.69 [0.20 - 1.18] <i>p</i> - value = 0.006

From Intravenous to Subcutaneous Infliximab: the Same but Different? Real-World Evidence from a Tertiary Center

María José Temido¹  · Andrea Silva¹  · Sandra López¹  · Ana Margarida Ferreira¹  · Sofia Mendes¹  · Manuela Ferreira¹  · Pedro Figueiredo^{1,2}  · Francisco Portela^{1,2} 

¹ Gastroenterology Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

² Faculty of Medicine, University of Coimbra.
Coimbra, Portugal.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):56-64

Received: 10/11/2023 / Accepted: 19/02/2024 / Published online: 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.364>

Summary

Introduction. Recently, a subcutaneous formulation of infliximab was approved. The switch from intravenous infliximab to subcutaneous infliximab may improve convenience, but data on pharmacokinetics and immunogenicity are limited. We aimed to compare the efficacy and tolerability of subcutaneous infliximab and to assess whether the formulation results in higher plasma levels of infliximab. **Methods.** Retrospective, single-center cohort study. Patients with Crohn's disease or ulcerative colitis, 18 years of age or older, clinically stable, receiving intravenous infliximab (5mg/kg

every eight weeks) for more than 6 months were switched. Subcutaneous infliximab (120 mg) was administered every 2 weeks. Clinical and analytical evaluations were performed on day 0, week 2, week 8, and week 16. Plasma levels of infliximab and anti-drug antibodies were measured at these time points. **Results.** 41 patients included (27 with Crohn's disease and 14 with ulcerative colitis). Azathioprine was administered concomitantly in 47.6%. All patients remained in clinical remission. Analytical biomarkers remained stable. Treatment persistence: 95.1%. Median plasma levels of infliximab at day 0, week 2, week 8, and week 16: 4.89 (3.25 - 7.27), 9.17 (7.89 - 12.6), 19.91 (15.02 - 21.64) and 21.55 (17.18 - 29.57) ug/mL, respectively. Statistically significant difference of plasma levels of infliximab in day 0 vs. week 2 and week 2 vs week 8. Azathioprine resulted in a statistically significant difference in plasma levels of infliximab only at day 0 (not at week 2, week 8, or week 16). Plasma levels of infliximab at week 2, week 8, and week 16, but not at baseline, were statistically associated with body mass index. No anti-drug antibodies were detected. No severe adverse effects. Three patients developed injection site reactions. Three patients developed arthralgia of undetermined significance. **Conclusions.** Switching from intravenous infliximab to subcutaneous infliximab maintained clinical response. Plasma levels of infliximab at week two were still lower than expected, considering the

Correspondence: Maria José Temido Mendes Ferreira
Email: mariajosetemido@gmail.com

results at week eight. A possible advantage of subcutaneous infliximab may be the diminished necessity for concomitant immunomodulators.

Keywords. Crohn disease, ulcerative colitis, subcutaneous infliximab, intravenous infliximab, inflammatory bowel disease.

Del Infliximab intravenoso al subcutáneo: ¿igual pero diferente? Evidencia del mundo real de un centro terciario

Resumen

Introducción. Recientemente, se aprobó una formulación subcutánea de infliximab. El cambio de infliximab intravenoso a infliximab subcutáneo puede mejorar la comodidad de la administración, pero los datos sobre farmacocinética e inmunogenicidad son limitados. Nuestro objetivo fue comparar la eficacia y tolerabilidad de infliximab subcutáneo y evaluar si la formulación resultó en niveles plasmáticos más altos de infliximab. **Métodos.** Estudio retrospectivo de cohorte de un solo centro. Se realizó un cambio en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, mayores de 18 años, clínicamente estables, que recibían infliximab intravenoso (5 mg/kg cada 8 semanas) durante más de 6 meses. Se les administró cada dos semanas infliximab por vía subcutánea (120 mg). Se realizaron evaluaciones clínicas y analíticas en: día 0, semanas dos, ocho y 16. En esos momentos se midieron los niveles plasmáticos de infliximab y los anticuerpos antifármacos.

Resultados. Fueron incluidos 41 pacientes (27 con enfermedad de Crohn y 14 con colitis ulcerosa). Al 47,6% se les administró concomitantemente azatioprina. Todos los pacientes mantuvieron la remisión clínica. Los biomarcadores analíticos se mantuvieron estables. Persistencia del tratamiento: 95,1%. La mediana de los niveles plasmáticos de infliximab en el día 0 y las semanas dos, ocho y 16 fue 4,89 (3,25 - 7,27), 9,17 (7,89 - 12,6), 19,91 (15,02 - 21,64) y 21,55 (17,18 - 29,57) µg/mL, respectivamente. Los niveles plasmáticos de infliximab presentaron una diferencia estadísticamente significativa en el día 0 vs. las semanas dos y ocho. La azatioprina condujo a una diferencia estadísticamente significativa en los niveles plasmáticos de infliximab solo en el día 0 (no en las semanas dos, ocho y 16). Los niveles plasmáticos de infliximab en las semanas dos, ocho y 16, no en el inicio, se asociaron estadísticamente con el índice de masa corporal. No se detectaron anticuerpos antifármacos. No hubo efectos adversos graves. Tres pacientes desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección. Tres pacientes desarrollaron artralgia de significado indeterminado.

Conclusiones. El cambio de infliximab intravenoso a infliximab subcutáneo mantuvo la respuesta clínica. Los niveles plasmáticos de infliximab en la semana dos todavía eran más bajos de lo esperado, considerando los resultados en la semana ocho. Una posible ventaja del infliximab subcutáneo puede ser la disminución de la necesidad de administrar inmunomoduladores concomitantes.

Palabras claves. Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, infliximab subcutáneo, infliximab intravenoso, enfermedad inflamatoria intestinal.

Abbreviations

IBD: Inflammatory bowel disease.

IFX: Infliximab.

CD: Crohn's disease.

UC: Ulcerative Colitis.

TNF: Tumor necrosis factor.

iv: Intravenous.

sc: Subcutaneous.

ivIFX: Intravenous Infliximab.

scIFX: Subcutaneous Infliximab.

IFXpl: Plasma levels of IFX.

SCCAI: Simple Clinical Colitis Activity Index.

HBI: Harvey-Bradshaw Index.

BMI: Body mass index.

FCP: Fecal calprotectin.

CRP: C-reactive protein.

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) is one of the most common immune-modulated diseases worldwide, and its incidence is increasing.¹ The pathophysiology and risk factors underlying this condition are still under debate, and widely effective therapies are yet to be discovered. Infliximab (IFX) is one of the most commonly used drugs for the treatment of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). IFX is a chimeric anti-tumor necrosis factor (TNF) antibody. Many years after its introduction, this monoclonal antibody remains one of the most effective tools available for the treatment of these diseases.² European and American guidelines recommend infliximab as first-line treatment for the induction and maintenance treatment of moderate to severe UC and CD.³⁻⁶

IFX has been administered as an intravenous (iv) formulation. Nonetheless, iv administration can have an impact on the quality of life of patients, as it indicates a dependence on hospital visits and a long infusion time.

Additionally, iv drugs have created a huge demand for nurses and hospital facilities. Switching from an iv to a subcutaneous (sc) formulation has shown a tendency to increase patient convenience and satisfaction.⁷

In addition, to reduce the immunogenicity of IFX, an immunomodulator is recommended concomitantly with the iv formulation.³⁻⁶ This results in a higher risk of side effects and less convenience for patients, who not only have to take the injections, but also have to take the drug orally every day.

A new sc formulation of IFX (CT-P13 SC) was recently approved by the European Medicines Agency, initially in rheumatoid arthritis and IBD.⁸ The safety and efficacy of switching from intravenous Infliximab (ivIFX) to subcutaneous Infliximab (scIFX) has been evaluated,⁹⁻¹¹ but studies of this transition in a real-world setting are still scarce. In addition, pharmacokinetic and immunogenicity data are limited.¹² Iv administrations results in rapid and high peak plasma concentrations of the molecules. In contrast, sc biologics are absorbed more slowly, leading to lower and broader peak concentrations, resulting in more stable and homogenous concentrations over time.

Consequently, it has been hypothesized that this formulation may lead to less formation of anti-drug antibodies due to its unique pharmacokinetic properties.¹²

In fact, a recent randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of this new formulation showed that scIFX resulted in less anti-IFX antibodies formation than ivIFX.¹²

Thus, we aimed to assess the symptomatic and analytical efficacy and tolerability of scIFX. We also wanted to confirm whether this formulation resulted in higher plasma IFX levels (IFXpl) and to evaluate the clinical and analytical factors that may influence IFXpl in a real-world setting.

Materials and Methods

Ethical considerations

The project was conducted in accordance with good clinical practice and adhered to the ethical principles of the Declaration of Helsinki. All data were anonymized before the analysis. Written informed consent was obtained prior to inclusion in this study.

Study design

This retrospective single-center cohort study was conducted in a tertiary hospital in Portugal. The transition from iv to sc IFX was performed.

Patients were aged 18 years or older, with either UC or CD, undergoing maintenance therapy with ivIFX (5 mg/kg every eight weeks) (without prior biologic therapy prior to infliximab) for more than 6 months, clinically stable (Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI)

< 3 or Harvey-Bradshaw Index (HBI) < 5), and normal C-reactive protein (CRP). In addition, all patients with prior anti-drug antibodies were excluded from the study. All patients who switched between September 2021 and July 2022 were included. The follow-up period was defined as the time from the first dose of scIFX to the end of December 2023.

Baseline information collected included age, age at diagnosis, weight, duration, extent and location of the disease, presence of perianal disease, time from diagnosis to the initiation of scIFX, history of prior abdominal surgery for IBD, concomitant use of immunomodulators or corticosteroids, body mass index (BMI), SCCAI and HBI, biomarkers (fecal calprotectin (FCP) and C-reactive protein (CRP), IFXpl, and anti-drug antibodies prior to scIFX initiation. We also evaluated the median IFXpl for the year preceding the transition. The concomitant use of immunomodulators was not discontinued during the study period. Categories of patients with respect to disease behavior were created according to the Montreal classification to homogenize patients' subgroups characteristics.

ScIFX was administered at 120 mg every other week. The initial administration of scIFX coincided with the last intravenous dose. Clinical and analytical evaluations were performed on day 0 (d0) and at weeks two (w2), eight (w8), and 16 (w16) after initiation of treatment. The analytical evaluation included the assessment of CRP, FCP, hemoglobin, leukogram, albumin, alkaline phosphatase, alanine transaminase, and creatinine. One year after the initiation of scIFX, an additional clinical and analytical assessment of FCP was conducted. IFXpl and anti-drug antibodies were also measured at these time points. This assessment was performed immediately before the next dose. The LISA-TRACKER kit from *Theradiagnostics* was used. Positive anti-drug antibodies were defined as those with a concentration higher than ≥ 10 AU/mL. Adverse events, discontinuations, and dose escalations were recorded.

Clinical remission was defined as SCCAI < 3 or HBI < 5, and analytical remission was defined as FCP ≤ 150 ug/mg and CRP ≤ 1.5 mg/dL.

Outcomes

The primary outcome was the maintenance of clinical and analytical remission. Secondary outcomes included clinical and analytical factors associated with IFXpl and anti-drug antibodies, and the proportion of patients with adverse events or discontinuation of therapy.

Statistical analysis

Data were analyzed using Stata (StataCorp LP®) (version 16.0). Descriptive statistics were used to describe clinical and analytical data at baseline and throughout fol-

low-up. Continuous variables were described as median and interquartile range (IQR), and categorical variables as frequencies. Comparisons of CRP, FCP, hemoglobin, albumin and IFXpl between time points were performed using the Wilcoxon signed-rank test. Univariate analysis of factors associated with IFXpl was performed using the Wilcoxon rank-sum test (categorical or binomial variables) and Spearman's correlation with Bonferroni correction (continuous variables). Multivariate analysis of the factors associated with IFXpl was performed using median regression. Factors with a $p < 0.2$ in the univariate analysis and those that were clinically relevant were used for multivariable analysis. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Patient characteristics

We included 41 patients, 31.7% of whom were male. CD was present in 27 (65.9%) patients and 14 (34.1%)

had UC. The median age of the patients was 32 years (IQR 28-45). The median BMI was 23.3 (IQR 20.7-27.3). Before the transition, 47.6% of the patients were on concomitant immunomodulators, all of whom received azathioprine. The previously administered intravenous infliximab was a biosimilar. None of the patients were receiving concomitant corticosteroids. Demographic, clinical, and analytical characteristics of the patients at baseline are summarized in Table 1.

Median follow-up period was 25 months (IQR 22-26). All patients maintained clinical remission. CRP levels remained approximately stable during the study period (Figure 1). With regard to FCP, only one patient developed a marked elevation of this biomarker (with posterior normalization), in contrast to the rest of the cohort, whose levels remained stable throughout the whole follow-up period, as shown in Figure 2.

Table 1. Demographic, clinical and analytical characteristics of patients included at baseline (N = 41 patients) who underwent a transition from intravenous to subcutaneous infliximab

Demographic, clinical and analytical characteristics of patients included, at baseline		
Age at diagnosis (years) (IQR)		22 (17-29)
Age at time of the transition (years) (IQR)		32 (28-45)
Male		31.7%
Type of IBD		
UC	14	(34.1%)
	E2	7 (50%)
	E3	7 (50%)
CD	27	(65.9%)
	L1	11 (40.7%)
	L2	3 (11.1%)
	L3	13 (48.2%)
	L4	2 (7.4%)
	B1	20 (70.1%)
	B2	4 (14.8%)
	B3	3 (11.1%)
Perianal disease		10 (24.4%)
Duration of IBD at baseline (years) (IQR)		10 (6 - 18)
Body mass index (kg/m²)		23.3 (20.7 - 27.3)
Infliximab at baseline		
Median trough level (ug/mL) (IQR)		4.9 (3.25 - 7.27)
Concomitant azathioprine		47.6%
Biomarkers at baseline (IQR)		
CRP (mg/dL)		0.16 (0.7 - 0.47)
FCP (ug/mg)		40 (21 - 66)
Albumin (mg/dL)		4.3 (4.05 - 4.4)
Hemoglobin (g/dL)		13.7 (13.1 - 15)

CD: Crohn's disease; CRP: C-reactive protein; FCP: fecal calprotectin; IBD: inflammatory bowel disease; IQR: inter-quartile range; UC: ulcerative colitis. Categories of patients according to Montreal classification

Figure 1. Serum C-reactive protein levels throughout the study (evaluations at baseline, w 2, w 8 and w 16)

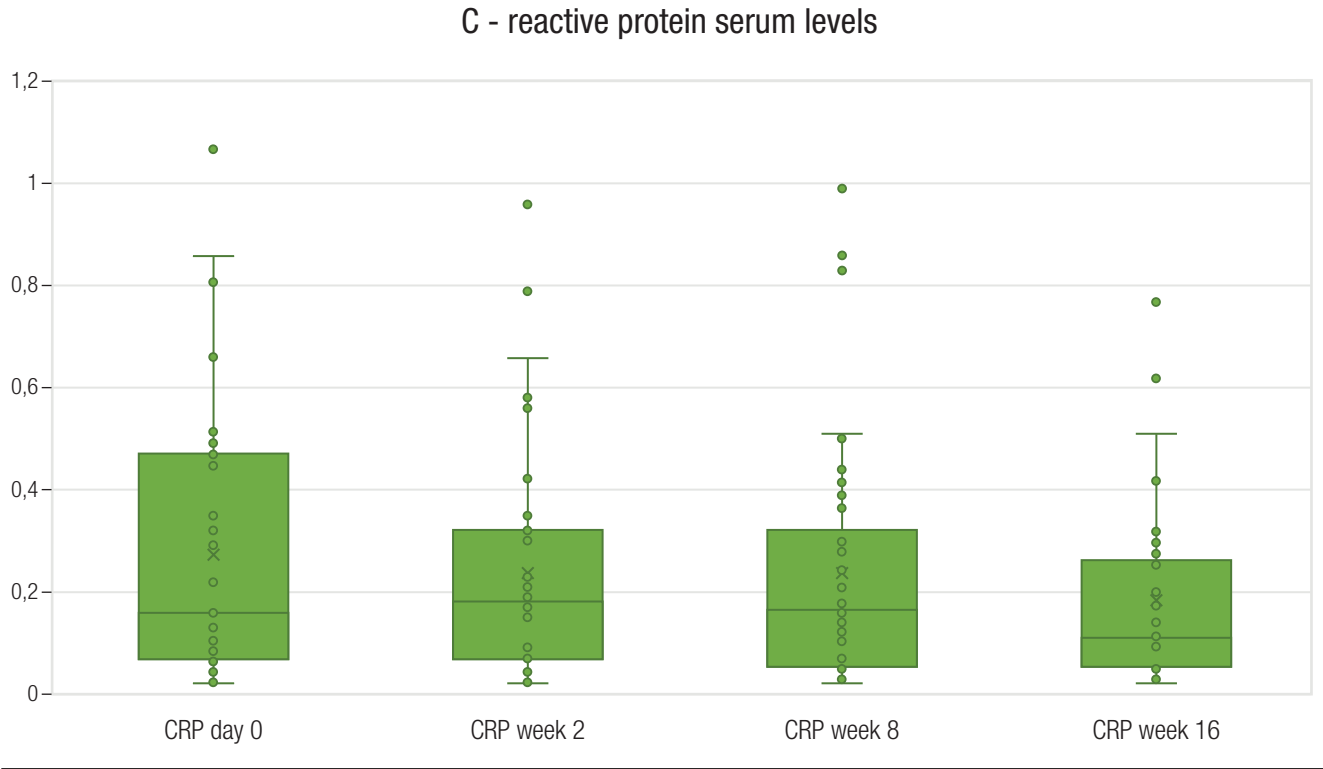
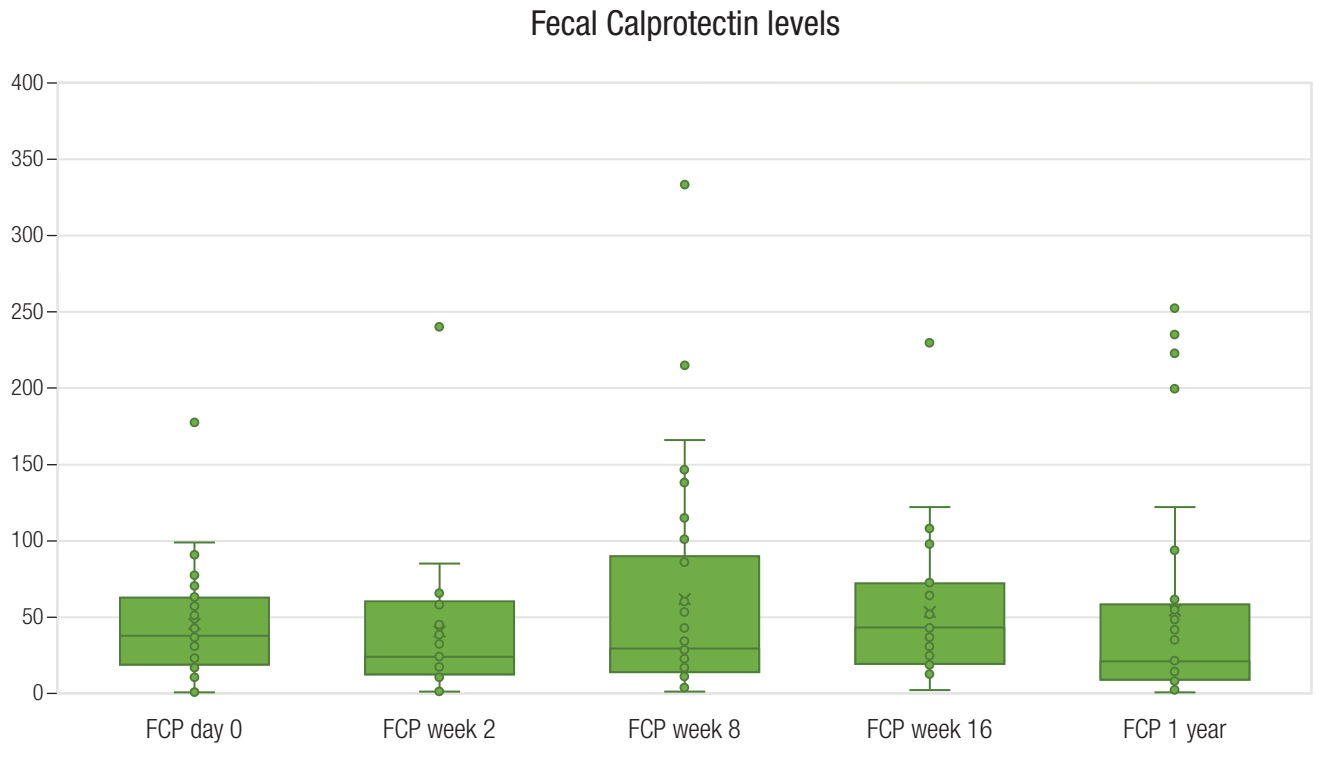


Figure 2. Fecal calprotectin serum level throughout the study (evaluations at baseline, w 2, w 8, w 16 and after one year of follow-up)



Pharmacokinetics of infiximab

The median IFXpl at d0, w2, w8 and w16 were 4.89 (3.25 - 7.27), 9.17 (7.89 - 12.6), 19.91 (15.02 - 21.64) and 21.55 (17.18 - 29.57) ug/mL, respectively. The difference between the median IFXpl in the year preceding the transition and IFXpl on d0 was not statistically significant. A statistically significant difference was found between the median IFXpl values at different time points (d0 vs. w2 and w2 vs. w8) (Figure 3). The difference between the IFXpl values at w8 and w16 was not statistically significant ($p = 0.09$).

No patient developed detectable anti-drug antibodies.

Effect of clinical and biochemical variables on infiximab plasma levels

IFXpl measured at w 2, w 8, and w 16, but not at baseline, had a statistically significant association with BMI. Azathioprine showed a statistically significant association with IFXpl at day 0, but not at w 2, w 8, and weeks 16. No statistically significant association was found between IFXpl at different time points and type of IBD, age, sex, time from diagnosis to initiation of IFX, albumin or hemoglobin levels, FCP, and CRP (Table 2).

Figure 3. Infiximab plasma levels throughout the study (evaluations at baseline, w2, w 8 and w 16)

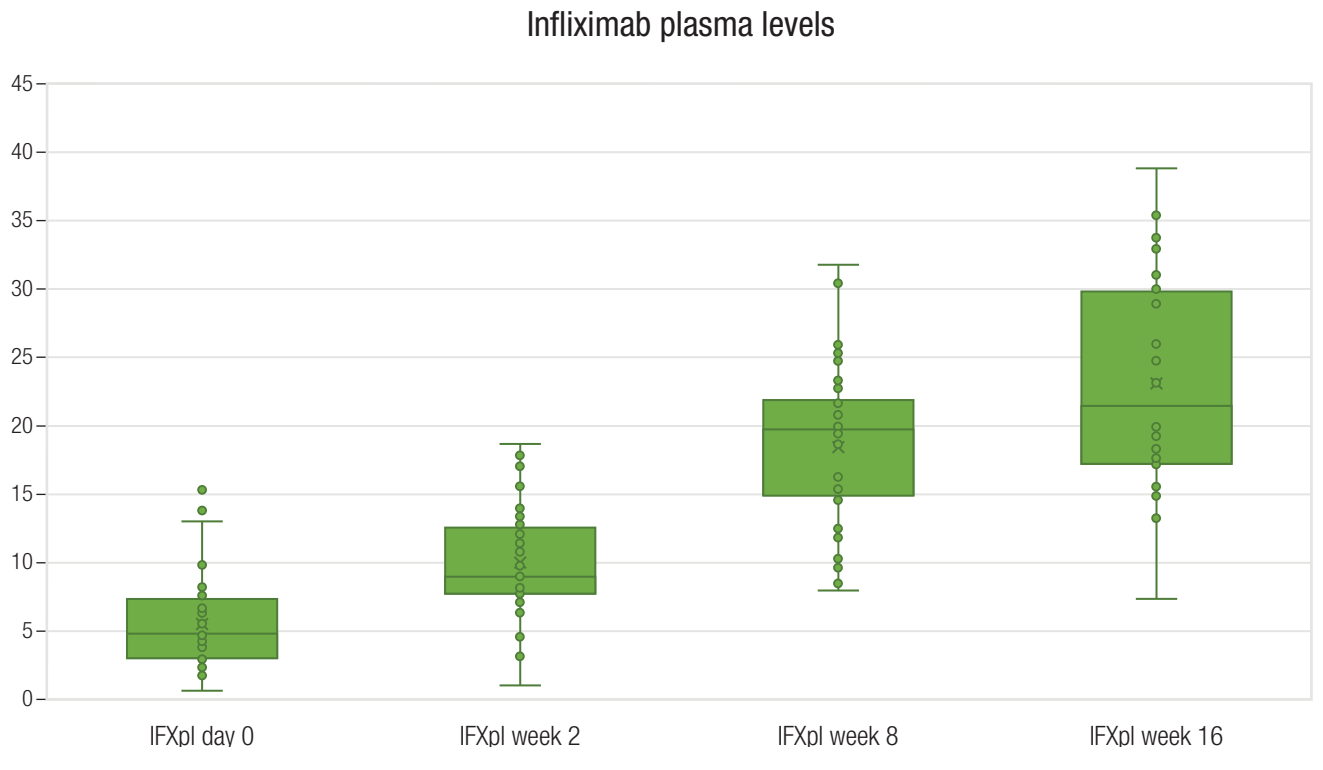


Table 2. Association between infiximab plasmatic levels at different time points and azathioprine, body mass index and biomarkers in study population (N=41 patients) that underwent a transition from intravenous to subcutaneous Infiximab (Wilcoxon Sign rank test; statistical significance with $p < 0,05$)

	BMI	Aza	Alb	CRP	FCP
IFXpl Day 0	0.522	0.043	0.157	0.388	0.642
IFXpl week 2	0.009	0.255	0.489	0.086	0.786
IFXpl week 8	0.049	0.175	0.688	0.011	0.156
IFXpl week 16	0.017	0.123	0.397	0.708	0.759

IFXpl: infiximab plasmatic levels; BMI: body mass index; Aza: Azathioprine; Hb: Hemoglobin; Alb: Albumin; CRP: C-reactive protein; FCP: fecal calprotectin.

No statistically significant associations were found in the multivariable analysis.

Adverse events and treatment continuation

No serious adverse events were documented.

Regarding treatment persistence, two patients discontinued treatment during the follow-up: one patient returned to ivIFX by personal choice, and one patient had to switch to another biologic therapy (vedolizumab) due to an adverse event (arthralgias of undetermined significance). This represents a treatment continuation rate of 95.1%. No patients had to be dose escalated or switched to another biologic therapy due to loss of efficacy.

In terms of adverse events, three patients developed

injection site reactions and three patients developed arthralgia of undetermined significance. As previously mentioned, in one case of arthralgia, the patient initiated treatment with vedolizumab; in the other cases, two patients with arthralgia and three patients with injection site reactions, the adverse events resolved spontaneously, and the patients continued to use scIFX.

Discussion

IFX is still the first-line therapy for moderate-to-severe CD and UC, both for induction and maintenance of remission.³⁻⁶ Recently, a new scIFX formulation was approved. This formulation has been associated with increased convenience and patient satisfaction.⁷ In our cohort, there was a high rate of treatment persistence, consistent with previous studies.¹³

The clinical efficacy, tolerability, and satisfaction with scIFX in patients with IBD have been reported.^{9-11,13,14} In our cohort, there were no cases of clinical relapse, and only one patient developed transitory biomarker elevations. Moreover, previous studies have shown that few patients develop anti-IFX antibodies.^{9,13,14} In our study, none of the patients developed anti-IFN antibodies. This supports the idea that the transition from IV to scIFX does not lead to a loss of efficacy or tolerability in IBD. However, the authors noted that the absence of relapse may be due to the strict selection of patients in this transition.

Pharmacokinetics differ depending on the route of administration. In sc drugs, the C_{trough} (blood plasma concentration of the drug immediately before the next administration) is higher because plasma concentrations are more stable and do not reach high peak or low trough concentrations, unlike the pharmacokinetics of intravenous drugs. In fact, it has been confirmed that IFX_{pl} in sc formulations can be measured at any time point during the cycle.¹⁵ In our patients, IFX_{pl} levels were higher than those in iv formulations, consistent with previous studies.^{9,10} Nevertheless, the IFX_{pl} on w2 was much lower than that on w8 and w16. From w2 to w8, there was a significant increase in IFX_{pl}, and between w8 and w16, the levels were more stable with statistically significant differences. Consequently, the authors hypothesized that during the first week, the area under the curve is not sufficient for adequate exposure to IFX. This may lead to a loss of anti-drug antibodies response. The authors consider that the initiation of the sc formulation one or two weeks before the end of the ivIFX cycle would avoid a window of reduced drug exposure. This introduction may be con-

sidered for patients on higher doses or shorter intervals of ivIFX.

Azathioprine administered concomitantly with IFX induces higher rates of clinical remission than IFX monotherapy.^{4,16} These findings also apply to ivIFX. Nevertheless, combination therapy may lead to higher rates of mostly infectious adverse events.^{4,17} Regarding scIFX, it has been suggested that this formulation may be associated with reduced immunogenicity due to more stable plasma levels.¹² In our study, we verified that azathioprine given concomitantly to IFX influence intravenous IFX_{pl}, but not subcutaneous IFX_{pl}. The authors suggest that scIFX may lead to improved pharmacokinetic properties and consequently increased plasma exposure to the drug. This may lead to a reduced need for immunomodulators, which may be an advantage of sc formulations.

However, it remains unclear whether scIFX doses should be individualized. Our group tried to identify the clinical and analytical factors that could potentially influence IFX_{pl}. Inter-individual variation of IFX_{pl} may be explained by body weight, but IFX_{pl} modified by BMI has not been consistent across the studies.¹⁸ Buisson *et al.* investigated this association, but did not reach any conclusion possibly due to a low BMI in the majority of patients.⁹ In fact, in our study, higher BMI was statistically associated with lower IFX_{pl} at the three time points of evaluation. The possible need for dose optimization in overweight patient needs to be considered in future prospective studies.

Our study revealed a treatment persistence rate of 95.1%, one of the highest compared to previous studies,¹³ which may be related to the high selection of our patients, which may have led to very good results in terms of efficacy.

Regarding adverse events, three patients in our cohort developed injection site reactions and three patients developed arthralgia of undetermined significance. One of these patients had a history of arthralgias that worsened after switching prior to scIFX initiation, leading to a change of biological agent in one patient. The remaining two patients had spontaneous resolution of this condition. None of the patients had detectable anti-IFX antibodies.

The main strengths of our study are as follows: a real-world analysis of a switch from intravenous to subcutaneous IFX, confirming its efficacy and safety. Moreover, in our study, we found that IFX_{pl} of the sc formulation was not influenced by azathioprine, and a lower IFX_{pl} was found in patients with a high-

er BMI. Finally, we found that levels were lower than expected on w2 compared to w8 and w16, which may result in inadequate exposure to the drug in this time window.

However, our study had several limitations. First, we did not evaluate the efficacy of transition in patients without a clinical or analytical remission. Patients with higher biomarkers may require dose escalation.⁹ In addition, we did not assess the efficacy of transition in patients receiving ivIFX > 5mg/kg and with less than eight weeks between administrations. Buisson *et al.* showed that these patients represent a population in which dose intensification may be required.⁹ Finally, this study should be continued over time with longer follow-up periods to assess all these variables and to see the need for drug optimisation as this study does not exceed the time in which most anti-TNFs would lose efficacy.

In the future, the authors see the need for studies with longer follow-up periods to assess the long-term efficacy and adherence to these subcutaneous formulations. In addition, studies are needed to evaluate the details of the pharmacokinetics of this drug and to identify patients in whom dose optimization would be beneficial.

Conclusion

In conclusion, switching from ivIFX to scIFX is a safe option in the maintenance treatment of UC and CD. ScIFX showed similar efficacy and tolerability compared to iv formulations and plasmatic levels of scIFX are influenced by BMI but not by concomitant azathioprine. Concomitant use of azathioprine may not be beneficial and patients with higher BMI may need optimized doses of scIFX.

Consent for Publication. *Written informed consent was obtained from the patient or their parent, guardian, or relative to publish the data and/or clinical images for the benefit of science. A copy of the consent form is available to the editors of this journal.*

Intellectual Property. *The authors declare that the data, figures and tables that appear in this article are original and were made in their belonging institutions.*

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

Conflict of Interest. *Francisco Portela received speaker fees from Abbvie, Falk, Ferring, Janssen, Pfizer, Pharmakern, Takeda, and Tillotts. The other authors of this study report no conflict of interest.*

Copyright



© 2024 *Acta Gastroenterológica latinoamericana*. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: Temido M J, Silva A, López S *et al.* From Intravenous to Subcutaneous Infliximab: the Same but Different? Real-world Evidence from a Tertiary Center. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2024;54(1):56-64. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.364>

References

- Torres J, Mehandru S, Colombel J F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389:1741-55. [https://DOI.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://DOI.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
- Lasa J S, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:161-70. [https://DOI.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00377-0](https://DOI.org/10.1016/S2468-1253(21)00377-0)
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, Torsten K, Bettenworth D, Chaparro M. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical treatment. *J Crohn's Colitis* 2021;16:1-16. <https://DOI.org/10.1093/ecco-jcc/jjab177>
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, *et al.* ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis* 2020;14:4-22. <https://DOI.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413. <https://DOI.org/10.14309/ajg.0000000000000152>
- Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113:481-517. <https://DOI.org/10.1038/ajg.2018.27>
- Buisson A, Serrero M, Orsat L, *et al.* Comparative Acceptability of Therapeutic Maintenance Regimens in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Nationwide ACCEPT2 Study. *Inflamm Bowel Dis* 2022;4-6. <https://DOI.org/10.1093/ibd/izac119>

8. European Medicines Agency. Remsima (Infliximab): summary of opinion (post authorisation) 2020.
9. Buisson A, Nachury M, Reymond M, *et al.* Effectiveness of Switching From Intravenous to Subcutaneous Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: the REMSWITCH Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022. <https://DOI.org/10.1016/j.cgh.2022.08.011>
10. Verma AM, Patel A, Subramanian S, Smith PJ. From intravenous to subcutaneous infliximab in patients with inflammatory bowel disease: a pandemic-driven initiative. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:88-9. [https://DOI.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30392-7](https://DOI.org/10.1016/S2468-1253(20)30392-7)
11. Chaparro M, Garre A, Guerra Veloz MF, *et al.* Effectiveness and safety of the switch from remicade® to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2019;13:1380-6. <https://DOI.org/10.1093/ecco-jcc/jjz070>
12. Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, *et al.* Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2021;160:2340-53. <https://DOI.org/10.1053/j.gastro.2021.02.068>
13. Smith PJ, Critchley L, Storey D, *et al.* Efficacy and Safety of Elective Switching from Intravenous to Subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A Multicentre Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2022;16:1436-46. <https://DOI.org/10.1093/ecco-jcc/jjac053>
14. Huguet JM, García-Lorenzo V, Martí L, *et al.* Subcutaneous Infliximab [CT-P13], a True Biologic 2.0. Real Clinical Practice Multicentre Study. *Biomedicines* 2022;10:1-11. <https://DOI.org/10.3390/biomedicines10092130>
15. Roblin X, Veyrard P, Bastide L, Berger A, Barrau M. Subcutaneous injection of infliximab CT-P13 results in stable drug levels within 14-day treatment cycle in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:77-83;10.1111/apt.16852
16. Colombel JF, Sandborn W, Reinisch W, *et al.* Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95. <https://DOI.org/10.1056/NEJMoa0904492>
17. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2018;155:337-346.e10. <https://DOI.org/10.1053/j.gastro.2018.04.012>
18. Hanzel J, Bukkems LH, Gecse KB, D'Haens GR, Mathôt RAA. Population pharmacokinetics of subcutaneous infliximab CT-P13 in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1309-19. <https://DOI.org/10.1111/apt.16609>

Endoscopistas en formación y la utilización de *Over the Scope Clips* como primera línea de tratamiento en hemorragia digestiva alta no variceal

Sofía Cabanas  · Tomás Pérez  · Manuel Alejandro Mahler Spinelli  · María Laura González 
Paula Ortiz Suarez  · Víctor Hugo Abecia Soria  · Mariano Martín Marcolongo 

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

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):65-69

Recibido: 21/02/2024 / Aceptado: 21/03/2024 / Publicado online el 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.397>

Resumen

Introducción. El tratamiento con over the scope clips es útil en perforaciones, fistulas y hemorragias del tracto digestivo. Operado por endoscopistas expertos, es un método eficaz para el manejo del resangrado de úlceras y existe evidencia reciente de que su uso podría ser superior a la terapia combinada estándar como tratamiento de primera línea de la hemorragia digestiva alta no variceal en pacientes seleccionados. **Objetivo.** Describir los resultados de la utilización de over the scope clips en los pacientes con alto riesgo de resangrado, como primera línea de tratamiento, llevada a cabo por endoscopistas en formación en un centro de tercer nivel. **Materiales y métodos.** En un estudio de corte transversal se incluyeron pacientes sometidos a endoscopia por hemorragia digestiva alta no variceal tratados con over the scope clips como terapéutica endoscópica de prime-

ra línea. Los operadores fueron residentes de gastroenterología entrenados por simulación. Previo a la colocación del over the scope clip se realizó una inyección de adrenalina diluida al 0,01%. La hemostasia exitosa fue definida como ausencia de sangrado persistente o recurrente. Se analizaron las complicaciones posteriores: nueva endoscopia, necesidad de cirugía y/o muerte. **Resultados.** Se incluyeron 11 casos con una mediana de edad de 65 años. Del total de las causas de sangrado, 8 fueron úlceras, con predominio duodenal. En el 100% de los casos se obtuvo hemostasia, sin persistencia de sangrado. Requirieron soporte transfusional posterior 6 de los 11 pacientes. Se realizaron nuevas endoscopias en 4 pacientes; ningún caso tuvo evidencia de resangrado asociado a la lesión tratada inicialmente con over the scope clip. Sin embargo, a las 72 horas uno de ellos presentó melena e inestabilidad hemodinámica que requirió cirugía de urgencia, en la que se realizó una gastrectomía atípica. La pieza quirúrgica evidenció la presencia de una lesión vascular en la periferia del over the scope clip. En ninguno de los casos se detectó mortalidad relacionada a la hemorragia digestiva dentro de los primeros 30 días. **Conclusión.** El sistema over the scope clip podría ser considerado para su utilización por endoscopistas en formación en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta no variceal, bajo supervisión y con capacitación previa en modelos de simulación, realizando una adecuada selección de los pacientes.

Correspondencia: Sofía Cabanas
Correo electrónico: sofia.cabanas@hospitalitaliano.org.ar

Palabras claves. Hemorragia digestiva alta no variceal, tratamiento, over the scope clip.

Endoscopists in Training and the Use of Over the Scope Clips as First Line Treatment in Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding

Summary

Introduction. Treatment with over the scope clips is useful for perforations, fistulas, and bleeding in the digestive tract. Operated by expert endoscopists, it is an effective method for the management of ulcer rebleeding, and there is recent evidence that its use may be superior to standard combination therapy as first-line treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding in selected patients. **Aim.** To describe the results of the use of over the scope clips in patients at high risk of rebleeding, as a first-line treatment, performed by endoscopists in training at a third-level center. **Materials and methods.** A cross-sectional study included patients undergoing endoscopy for non-variceal upper gastrointestinal bleeding treated with over the scope clips as first-line endoscopic therapy. Operators were simulation-trained gastroenterology residents. Before placing the over the scope clip, 0.01% diluted adrenaline was injected. Successful hemostasis was defined as the absence of persistent or recurrent bleeding. Subsequent complications were analyzed: new endoscopy, need for surgery and/or death. **Results.** Eleven cases were included with a median age of 65. Of the total causes of bleeding, 8 were ulcers, predominantly duodenal. Hemostasis was achieved in 100% of cases, with no persistent bleeding. Subsequent transfusion support was required in 6 of the 11 patients. A new endoscopy was performed in 4 of the patients, and none had evidence of rebleeding associated with the lesion initially treated with an over the scope clip. However, after 72 hours, one of the patients presented with melena and hemodynamic instability requiring emergency surgery, where an atypical gastrectomy was performed. The surgical specimen showed the presence of a vascular lesion in the periphery of the over the scope clip. No mortality related to gastrointestinal bleeding within the first 30 days was detected in any of the cases. **Conclusion.** The scope clip system could be considered for use by endoscopists in training for the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding, under supervision and with prior training on simulation models, performing an appropriate selection of patients.

Keywords. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding, treatment, over the scope clip.

Abreviaturas

OTSC: Over the scope clip, según sus siglas en inglés.

HDANV: Hemorragia digestiva alta no variceal.

ERC: Enfermedad renal crónica.

HTA: Hipertensión arterial.

HTP: Hipertensión pulmonar.

FA: Fibrilación auricular.

IRA: Insuficiencia renal aguda.

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva.

ACV: Accidente cerebrovascular.

Introducción

El dispositivo *over the scope clip* (OTSC según sus siglas en inglés) es un método terapéutico útil en el manejo de perforaciones, fistulas, fugas y hemorragias en el tracto digestivo. Tiene una elevada tasa de resolución, aunque varía de acuerdo al tipo de lesión, tamaño y tiempo de evolución.¹

El OTSC podría ser útil en varios escenarios para el manejo de la hemorragia digestiva. En los pacientes con resangrado de una úlcera péptica, un estudio aleatorizado controlado demostró su mayor efectividad en comparación con la terapia estándar.² Otros estudios no aleatorizados demuestran que OTSC podría ser superior a la terapia estándar como tratamiento de primera línea para la hemorragia digestiva no variceal en pacientes seleccionados, con úlceras grandes, con tejido fibrótico, con gran vaso visible y de localización crítica.^{3,4} Recientemente, un estudio aleatorizado controlado, demostró la superioridad del OTSC como tratamiento endoscópico de primera línea en pacientes con alto riesgo de resangrado, definido con un *score* de Rockall ≥ 7 , en los cuales el procedimiento fue realizado por endoscopistas expertos (definidos como aquellos que realizaron más de 20 OTSC al año).⁵

En comparación con los clips convencionales, el OTSC permite sujetar una mayor cantidad de tejido, exhibir una mayor fuerza de compresión y realizar un anclaje efectivo en el tejido fibrótico.

Objetivo

Describir nuestra experiencia en la utilización de OTSC como primera línea de tratamiento, en pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal (HDANV) con alto riesgo de resangrado, con la particularidad de ser colocados por endoscopistas en formación en un centro de tercer nivel.

Materiales y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva los registros de todos los pacientes a los que se le realizó endoscopia de urgencia por HDANV y en los que se utilizó OTSC como primera línea de tratamiento, durante un período de 24 meses, desde octubre de 2019 hasta octubre de 2022.

Las endoscopías fueron realizadas en un centro terciario de alta complejidad por endoscopistas en formación

supervisados por instructores, cumpliendo el último año del programa de residencia en Gastroenterología, con un mínimo de experiencia previa en endoscopia de 12 meses. Todos ellos habían recibido capacitación en modelos de simulación para la colocación de OTSC y tenían experiencia en la utilización de bandas elásticas para ligadura de várices esofágicas, un dispositivo al cual se asemeja técnicamente.

Se analizaron en forma individualizada las historias clínicas electrónicas de cada uno de los casos. Se recabó información sobre aspectos demográficos y clínicos de los pacientes, al igual que los aspectos técnicos del procedimiento. En todos los casos se calculó el *score* de Rockall para predecir la mortalidad, el resangrado y la severidad de los episodios en los pacientes.

La endoscopia se realizó, en todos los casos, dentro de las 24 horas del evento de sangrado evidente. Todos los pacientes recibieron un bolo endovenoso de omeprazol de 80 mg antes de la endoscopia y al menos 40 mg de omeprazol endovenoso cada 12 horas durante las primeras 72 horas. A continuación, se les administró una dosis diaria doble de un inhibidor de la bomba de protones hasta los 30 días posteriores, en algunos casos por vía oral y en otros por vía endovenosa. En los pacientes que se encontraban en tratamiento con anticoagulantes, estos fármacos fueron suspendidos en forma previa al procedimiento y se corrigió el RIN en caso de ser necesario.

Todos los pacientes fueron tratados con el dispositivo no traumático OTSC (Ovesco Endoscopy Ag®) 12/ 6a, con un endoscopio alto de 34 French. Los procedimientos fueron realizados bajo sedación profunda con propofol y, en algunos casos, a criterio del endoscopista y del emergentólogo, bajo intubación orotraqueal. La terapéutica fue precedida en todos los casos por la inyección de adrenalina en dilución 1:10.000.

El éxito de la hemostasia endoscópica fue definido como la ausencia de sangrado persistente o recurrente posterior al tratamiento. El sangrado se definió como persistente en el caso de continuar luego de la colocación del OTSC (combinado o no con la inyección previa de adrenalina) o cuando una lesión no sangrante comenzaba a sangrar posteriormente al uso de dicha terapéutica. El sangrado recurrente se definió clínicamente como la disminución de la hemoglobina en más de 2 gramos luego de presentar valores estables, melena o hematoquecia luego de deposiciones normocoloreadas o hematemesis y desarrollo de inestabilidad hemodinámica (taquicardia o hipotensión) asociado a sangrado evidente.

Se analizaron los eventos adversos posteriores a la terapéutica, como la necesidad de cirugía y de angiografía, así como la necesidad de transfusiones o de una nueva endoscopia de urgencia y muerte dentro de los 30 días del procedimiento endoscópico.

Además, se consideró la presencia de comorbilidades graves en los pacientes que podrían influir en la morbi-mortalidad durante la estadía hospitalaria.

Resultados

Durante el período analizado se identificaron 11 casos de HDANV severa que fueron tratados con OTSC como primera línea.

El *score* de Rockall fue mayor o igual a 7 en todos los casos, exceptuando uno.

Del total de los casos, 8 fueron hombres y 3 mujeres, con una mediana de edad de 65 años.

Las lesiones tratadas con OTSC incluyeron aquellas que tenían alto riesgo de resangrado o eran situaciones de difícil manejo, debido a la ubicación de la lesión, su tamaño o sus características. Incluyeron lesiones de Dieulafoy, úlceras gástricas o duodenales Forrest Ia, Ib, IIa, con vaso visible grande, úlceras mayores a 2 cm con o sin fondo de fibrina y la localización en áreas críticas como la incisura gástrica o la pared posterior del bulbo duodenal.

De un total de 11 lesiones, 6 fueron gástricas y 5 duodenales. En 8/11 casos la causa del sangrado fueron úlceras, con predominio de la ubicación duodenal, y 3/11 fueron lesiones de Dieulafoy.

En todos los casos se obtuvo la hemostasia durante el procedimiento, sin sangrado persistente.

Del total de pacientes, 6 requirieron transfusiones dentro de las 72 horas posteriores al tratamiento. En 4 pacientes se realizaron endoscopias de *second look* debido a la sospecha de resangrado dentro de las primeras 48 horas, dos fueron negativas y una tercera evidenció una lesión con sangrado activo diferente a la tratada previamente con OTSC. En el cuarto caso, donde la lesión tratada originalmente fue una lesión de Dieulafoy en estómago, se realizó una endoscopia de *second look* a las 36 horas, la cual no evidenció resangrado, pero el paciente requirió una tercera endoscopia por inestabilidad hemodinámica y melena a las 72 horas. El estudio mostró abundantes coágulos y sangrado activo en el estómago que dificultaron la visualización de la lesión tratada previamente. Requirió una gastrectomía atípica debido al sangrado persistente, constatándose en la pieza quirúrgica una lesión de Dieulafoy en la periferia del sitio de colocación del OTSC.

Cabe destacar que, en todos los casos, exceptuando uno, los pacientes presentaban comorbilidades subyacentes graves al momento de la internación. No se detectó mortalidad relacionada a la hemorragia digestiva dentro de los primeros 30 días, aunque uno de los pacientes, que presentaba una enfermedad oncológica terminal, falleció en contexto de sepsis.

Los aspectos clínicos y demográficos de los pacientes, como así también las características del procedimiento endoscópico se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Aspectos clínicos y demográficos de los pacientes, y características del procedimiento endoscópico

CASO	Sexo	Edad	Score de Rockall	Hallazgo endoscópico	Localización ÓRGANO	Localización de la lesión tratada con OTSC	Requerimiento transfusional post OTSC	Necesidad de second look	Evidencia endoscópica de resangrado	Muerte dentro de los 30 días	Requerimiento de Cirugía	Comorbilidad grave
1	M	76	7	Úlcera de 10mm Forrest IIa	Duodeno	Rodilla duodenal, cara posterior	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	ERC, trasplante hepático, sepsis
2	M	73	8	Úlcera de 20mm Forrest IIa	Duodeno	Bulbo duodenal, cara posterior	NO	SÍ	NO	NO	NO	HTA
3	M	30	5	Lesión de Dieulafoy	Estómago	Cuerpo gástrico, cara posterior	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	Adicción a cocaína
4	M	58	9	Lesión de Dieulafoy	Estómago	Curvatura menor, incisura gástrica	SÍ	NO	No aplica	NO	NO	Cirrosis, ERC
5	M	65	7	Úlcera de 15mm Forrest Ib	Duodeno	Bulbo duodenal, cara anterosuperior	NO	NO	No aplica	SÍ	NO	Enf. oncológica terminal
6	M	83	9	Úlcera de 10mm Forrest Ia y 3 úlceras Forrest Ib	Duodeno	Bulbo duodenal, cara anterior	SÍ	SÍ	SÍ, en otro sitio	NO	NO	NO
7	F	92	9	Úlcera de 15mm con vaso visible de 3mm Forrest Ib	Estómago	Curvatura mayor, tercio medio del cuerpo gástrico	NO	NO	No aplica	NO	NO	HTA, HTP
8	F	18	9	Úlcera de 20mm con gran componente fibrótico, con vaso visible grande y sangrado en napa, Forrest Ib	Estómago	Cuerpo gástrico curvatura menor	NO	NO	No aplica	NO	NO	Síndrome linfoproliferativo, IRA
9	F	87	7	Úlcera de 15mm con vaso visible y sangrado en napa, Forrest Ib	Estómago	Cara anterior de antro	NO	NO	No aplica	NO	NO	ICC, FA, ACV
10	M	54	7	Úlcera de duodenal extensa con gran componente fibrótico, Forrest Ib	Duodeno	Segunda porción	SÍ	NO	No aplica	NO	NO	Enfermedad oncológica metastásica fuera de tratamiento
11	M	18	9	Lesión de Dieulafoy con sangrado intermitente en napa y en jet.	Estómago	Cuerpo medio, curvatura mayor	SÍ	NO	No aplica	NO	NO	Trasplante hepático, ERC (Sme de Alagille)

ERC: Enfermedad renal crónica. HTA: Hipertensión arterial. HTP: Hipertensión pulmonar. FA: Fibrilación auricular. IRA: Insuficiencia renal aguda. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. ACV: Accidente cerebrovascular.

Discusión

Aunque aún son escasos los trabajos aleatorizados y controlados que analizaron la terapia con OTSC versus la terapia estándar (terapia térmica o mecánica con clips convencionales con o sin inyección previa de adrenalina), en ellos se demostró que el uso de OTSC como primera línea de tratamiento en pacientes con alto riesgo de resangrado reduce las tasas de sangrado persistente, de resangrado y de complicaciones severas.^{5,6} Si bien este estudio es observacional y con pocos casos, el OTSC demostró ser una terapia eficaz en el mismo tipo de pacientes. Cabe destacar que, a diferencia de los trabajos publicados, en los que en su mayoría los operadores fueron endoscopistas experimentados en la colocación de OTSC, en esta oportunidad el procedimiento fue realizado por endoscopistas en formación que cumplían un programa de residencia. La decisión de realizar esta técnica se basó en la sencillez de la misma, del armado del instrumental y de los beneficios que se le atribuyen, como la capacidad de abarcar una mayor superficie de compresión tisular y vascular, sin trauma directo, y la capacidad de tratar estructuras vasculares grandes.

Conclusión

Si bien es necesaria mayor información para establecer una recomendación universal, el sistema OTSC podría ser considerado para su utilización en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta no variceal por endoscopistas en formación, bajo supervisión y con capacitación previa en modelos de simulación, realizando una adecuada selección de los pacientes.

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

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

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

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

Aviso de derechos de autor



© 2024 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la *Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0)*, la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Cabanas S, Pérez T, Mahler Spinelli M A y col. Endoscopistas en formación y la utilización de *Over the Scope Clips* como primera línea de tratamiento en hemorragia digestiva alta no variceal. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2024;54(1):65-69. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.397>

Referencias

1. Richter-Schrag H-J, Glatz T, Walker C, *et al*. First-line endoscopic treatment with over the scope clips significantly improves the primary failure and rebleeding rates in high-risk gastrointestinal bleeding: A single-center experience with 100 cases. *World J Gastroenterol* 2016;22:9162-9171.
2. Schmidt A, Gölder S, Goetz M, *et al*. Over the scope Clips Are More Effective Than Standard Endoscopic Therapy for Patients With Recurrent Bleeding of Peptic Ulcers. *Gastroenterology* 2018;155:674-686.e6.
3. Mullady DK, Wang AY, Waschke KA. AGA clinical practice update on endoscopic therapies for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: Expert review. *Gastroenterology* 2020;159:1120-1128.
4. Wedi E, Fischer A, Hochberger J, *et al*. Multicenter evaluation of first-line endoscopic treatment with the OTSC in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding and comparison with the Rockall cohort: the FLETRock study. *Surg Endosc* 2018;32:307-314.
5. Meier B, Wannhoff A, Denzer U, *et al*. Over the scope-clips versus standard treatment in high-risk patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a randomised controlled trial (STING-2). *Gut* 2022;71:1251-1258.
6. Jensen DM, Kovacs T, Ghassemi KA, *et al*. Randomized Controlled Trial of Over the scope Clip as Initial Treatment of Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2315-2323.e2.

Prevalence and Risk Factors Associated with *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in Cuenca, Ecuador

Esteban González¹  · Diego Cordova Reyes²  · Paula Abad²  · Camila González²  · Juan José Cordero²  · Eduardo González³  · Guillermo López Domínguez²  · Juan Pesantez²  · Diego Tobar Lima² 

¹ Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Santa Inés. Departamento de gastroenterología. Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

² Facultad de medicina. Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

³ Departamento de Endoscopia del Hospital das Clinicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo, Brasil.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):70-78

Received: 25/12/2023 / Accepted: 20/02/2024 / Published online: 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.381>

Summary

Introduction. *Helicobacter pylori* is responsible for a highly prevalent bacterial infection in developing countries, and its adequate pharmacological treatment is essential to prevent serious complications such as gastric cancer. However, at present, the usual treatment has significant failure rates, and its main factor is bacterial resistance. **Aim.** To identify the frequency and risk factors for re-

sistance to clarithromycin, amoxicillin, azithromycin, metronidazole, and levofloxacin in patients with *Helicobacter pylori* infection in the Gastroenterology Center, Cuenca, between December 2020 and May 2021. **Material and methods.** A Single-center observational and descriptive study of 157 adult patients who underwent endoscopic procedures and biopsies that were cultured to obtain resistance rates to different antibiotics. Patients were excluded if they did not sign the informed consent if they had received treatment with antibiotics, bismuth and/or proton pump inhibitors, at least two weeks before the procedure, and if they had received prior treatment for *Helicobacter pylori*, or with upper gastrointestinal bleeding. Information was collected using a form: age, sex, sociodemographics, and access to public services. Data were presented in tables, with relative frequencies and percentages. Pearson's Chi-square test was used to assess the association between variables. Statistically significant association when $p < 0.05$. **Results.** The prevalence of *H. pylori* infection was 31.2% by urea test and 12.1% by 48-hour culture. The lowest percentage of resistance was observed for levofloxacin (0%), followed by azithromycin at 16.7%; clarithromycin at 21.1%; amoxicillin 25 mcg at 26.3%; amoxicillin 10 mcg at 31.6% and

Correspondence: Esteban González
Email: tebogonzalez@hotmail.com

with the highest percentage of resistance, metronidazole at 63.2%. Resistance to metronidazole and amoxicillin 25 mcg was only significantly associated with patient age, being higher in those older than 60 years.

Conclusions. Metronidazole had a high resistance rate in the sample, while levofloxacin had a sensitivity of 100%. Resistance to metronidazole and amoxicillin 25 mcg was associated with patient longevity.

Keywords. *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, antibiotic scheme, antibiogram.

Prevalencia y factores de riesgo asociados a la resistencia antibiótica al *Helicobacter pylori* en Cuenca, Ecuador

Resumen

Introducción. *Helicobacter pylori* es responsable de una infección bacteriana de alta prevalencia en los países en vías de desarrollo y su tratamiento farmacológico adecuado es esencial para prevenir complicaciones graves como el cáncer gástrico. Sin embargo, en la actualidad, el tratamiento habitual presenta tasas importantes de fracaso, y se considera que el principal factor es la resistencia bacteriana. **Objetivo.** Identificar la frecuencia y factores de riesgo de resistencia a claritromicina, amoxicilina, azitromicina, metronidazol y levofloxacina en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* en el Centro de Gastroenterología de Cuenca, entre diciembre de 2020 y mayo de 2021. **Materiales y métodos.** Estudio observacional y descriptivo unicéntrico que incluyó 157 pacientes adultos estudiados mediante procedimientos endoscópicos y biopsias que fueron cultivadas para obtener tasas de resistencia a diferentes antibióticos. Se excluyeron los pacientes que no firmaron el consentimiento informado, que habían recibido tratamiento con antibióticos, bismuto y/o inhibidores de la bomba de protones al menos dos semanas antes del procedimiento, y aquellos que habían recibido tratamiento previo para *Helicobacter pylori*, o presentaron hemorragia digestiva alta. Se recogió información mediante un formulario: edad, sexo, sociodemografía y acceso a servicios públicos. Los datos se presentaron en tablas, con frecuencias relativas y porcentajes. Se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson para evaluar la asociación entre variables. Se consideró asociación estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$. **Resultados.** La prevalencia de la infección por

Helicobacter pylori fue del 31,2% mediante la prueba de urea y del 12,1% por el cultivo de 48 horas. El menor porcentaje de resistencia se observó para levofloxacina (0%), seguido de azitromicina con 16,7%; claritromicina con 21,1%; amoxicilina 25 mcg con 26,3%; amoxicilina 10 mcg con 31,6% y, con el mayor porcentaje de resistencia, metronidazol con 63,2%. La resistencia a metronidazol y amoxicilina 25 mcg solo se asoció significativamente con la edad de los pacientes, siendo mayor en los mayores de 60 años. **Conclusiones.** El metronidazol presentó una elevada tasa de resistencia en la muestra, mientras que la levofloxacina tuvo una sensibilidad del 100%. La resistencia al metronidazol y a la amoxicilina se asoció con la longevidad de los pacientes.

Palabras claves. *Helicobacter pylori*, resistencia a antibióticos, esquema antibiótico, antibiograma.

Introduction

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is a global health problem, with a high prevalence, ranging from 85 - 90% in developing countries to 30-50% in developed countries.¹ However, its prevalence in each geographical area may differ. In Ecuador, it has been shown that it can vary between 40.2% - 47.66% in adults.²⁻⁴ It is a microaerophilic, gram-negative, helicoidal bacterium that is transmitted via fecal-oral, oral-oral, contaminated food and water. Its pathogenicity is related to its strong ability to survive in the acidity of the human stomach (pH below 4) through the activity of three enzymes: urease, oxidase, and catalase.⁵ The most important for its diagnostic utility is urease, an enzyme accumulated in the cytoplasm of the microorganism. This enzyme catabolizes urea into two components, ammonia, and carbon dioxide, thus increasing the pH (between 6 and 7) and forming an alkaline medium that allows it to neutralize the acid and survive. The essential protective layer of the stomach, which prevents acid aggression to the mucosa, is attached to the gastric mucus. Its pathogenicity also includes processes such as activation of the inflammatory response and evasion of the immune system.⁵ This microorganism is responsible for a wide spectrum of gastrointestinal pathologies, ranging from non-specific disorders such as dyspepsia to pre-neoplastic lesions. It is considered responsible for up to 90% of duodenal ulcers, a large proportion of atrophic gastritis, 92% of MALT-type lymphomas and increases the risk of gastric adenocarcinoma by a factor of six.

For this reason, early treatment is important.⁶ There are several methods of diagnosis, but the choice of one or the other varies greatly depending on the geographical area. In the case of the urea breath test, it is a non-invasive method that, according to the recommendations of the Maastricht consensus, may be more cost-effective in countries with a high prevalence of infection.¹ However, there are countries where the complications of this infection are more frequent, such as Ecuador, where the high incidence of gastric cancer justifies the use of invasive procedures such as upper gastrointestinal endoscopy with biopsy. Treatment is carried out with different antibiotic regimens, depending on the pattern of antibiotic resistance, adverse effects, or adherence, etc. The most used regimen in Ecuador is triple therapy consisting of amoxicillin, clarithromycin and proton pump inhibitors (PPIs) with an effectiveness of approximately 80%.^{7, 8} It should be noted that antibiotic therapy should be initiated early as secondary prevention of complications of this infection. However, there is a significant rate of failure in eradicating *H. pylori* due to the development of bacterial resistance. In Quito, Ecuador, up to 32% of cases may be resistant to the amoxicillin/clarithromycin combination.^{8, 9} In the literature, *H. pylori* resistance rates show differences according to geographical area and vary for each antibiotic, with high resistance found mainly against amoxicillin and metronidazole.⁸⁻¹⁰ Antibiotic resistance is associated with educational, sociodemographic and cultural variables. However, there are no studies in our environment on the prevalence of bacterial resistance to antibiotic therapy determined with the gold standard technique, i.e. the use of cultures with susceptibility tests. The Maastricht VI consensus points out the importance of local or regional bacterial susceptibility studies to select the most appropriate antibiotic regimen, as there is wide geographical variability in antibiotic resistance rates and differences between individuals depending on their previous exposure and access to antibiotics.¹¹

Aim

The present study aims to analyze the prevalence of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and their associated risk factors in infected and endoscopically analyzed patients.

Materials and Methods

An observational, descriptive, and cross-sectional study was conducted, which included patients from a

gastroenterology specialty center, located in the city of Cuenca, Ecuador. They were selected during the period between December 2020 and May 2021, through non-probabilistic purposive sampling, based on the application of the selection criteria. All patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy with biopsy during this period, who were over 18 years of age and who signed the informed consent, were included. Patients were excluded if they did not sign the informed consent, if they had received antibiotics, bismuth and/or proton pump inhibitors at least two weeks prior to the procedure, if they had received prior treatment for *H. pylori*, if they had upper digestive bleeding, if there were problems with biopsy collection, and/or if the biopsy sample was insufficient. The endoscopic study performed allowed the collection of samples from the antrum and the gastric body according to the current Maastricht VI recommendations.¹¹

One biopsy was taken from the gastric antrum for the rapid urease test, while two biopsies (a single biopsy from the antrum and one from the body) were taken for culture, using the standardized method of preparing a culture medium based on Columbia blood agar (Oxoid) plus a Campylobacter Blaser-Wang supplement, using Stuard's transport medium (bacterial viability in 48 hours), and taken to the laboratory for culture in less than 5 hours. The biopsy fragments were placed in a mortar with transport medium and enrichment broth until completely homogenized. The culture medium used was Pylori Agar in combination with horse plasma that facilitated the growth of bacteria with PolyVitek and antibiotics, which prevented the growth of enterobacteria, allowing only the development of *H. pylori* colonies. Once the medium was prepared, the sample was plated and incubated at 35°C under microaerophilic conditions (low oxygen tension environment and 10-12% CO₂) for a minimum of 3 days and a maximum of 5 days. Subsequently, streaking was used for colony counting and streak separation for bacterial identification by examining discrete translucent, non-coalescing colonies. A Gram stain study was performed to confirm the presence of *H. pylori* by visualizing of Gram-negative, curved, or spiral-shaped bacilli. Once the *H. pylori* culture was confirmed, an antibiogram was performed by Kirby Bauer technique, using antibiotic discs of clarithromycin (15 mcg), amoxicillin (10 mcg), amoxicillin (25 mcg), metronidazole (5 mcg), levofloxacin (15 mcg), azithromycin (15 mcg). The cut-off points and standardization for the determination of sensitivity and resistance were applied

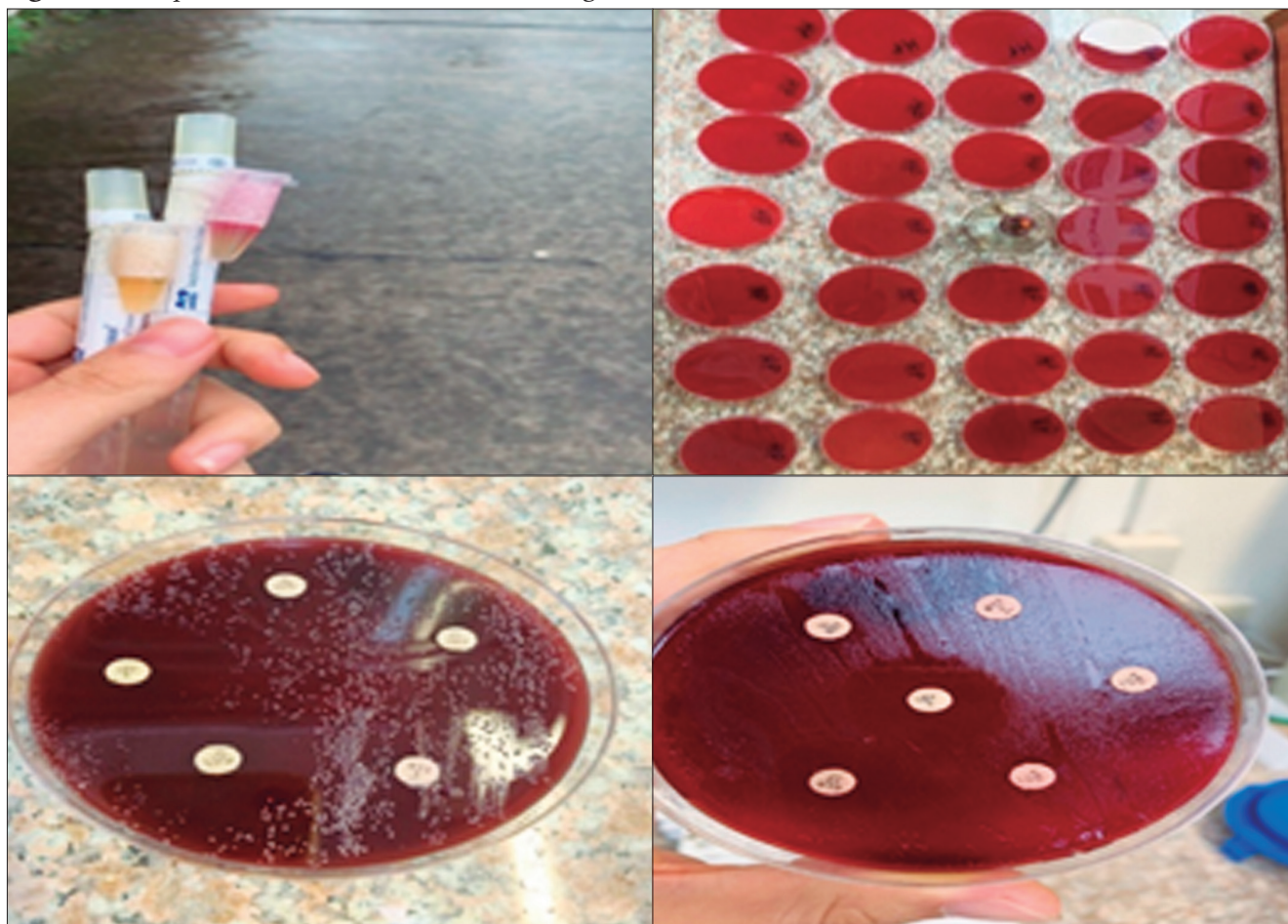
according to the Clinical and Laboratory Standards Institute.¹² The following antibiotics were defined as sensitive according to their halo diameter: amoxicillin ≥ 25 mm, clarithromycin ≥ 21 mm; metronidazole ≥ 21 mm, intermediate between 16 and 21 mm, and resistant if < 16 mm. As a cut-off point for levofloxacin, > 19 mm is sensitive and less than 17 mm is resistant. For azithromycin, a halo ≥ 22 mm was defined as sensitive and < 16 mm as resistant.^{9,13}

In addition, a questionnaire was administered to each patient, in which general variables such as age, sex, residence and educational level were collected, as well as questions on whether they had access to drinking water, sewage and the frequency of deworming, justified by the fact that the Ministry of Public Health of Ecuador has a prevention program that uses metronidazole periodically to deworm the population in our environment, variables that indicate environmental conditions and unhealthy habits associated with the prevalence of *H. pylori* infection.

Statistical Analysis: Based on the stated objectives, data analysis was performed using SPSS statistical software version 23. First, the frequency of *H. pylori* infection and antibiotic resistance was determined. From this information, distribution tables were generated for all variables, as well as dispersion and location statistics according to each variable, with relative frequencies and percentages. Pearson's Chi-square test was used to evaluate the association between variables. Statistically significant association when $p < 0.05$.

Ethical Considerations: This research complies with current medical research regulations and its development was authorized by the authorities of the Gastroenterology Center and the University of Cuenca Health Area Research Bioethics Committee (COBIAS). Informed consent was obtained from the patients for the use of the samples collected and the collection of socio-demographic information. The authors declare that this article does not contain any personal information that would allow the identification of participants.

Figure 1. Transport medium and culture with antibiogram



Results

A total of 157 cultures with antibiograms were studied. Of the participants, 61.1% were female. The most frequent age group was 40-59 years with 38.9% (n=61) followed by the group ≥ 60 years with 33.8% (n=53). Residence, education, availability of drinking water sewage and frequency of deworming are summarized in Table 1.

Table 1. General characteristics of the study population

Variables	N	%
Sex		
Male	61	38.9
Female	96	61.1
Age group		
< 40 years old	43	27.4
40 - 59 years	61	38.9
60 years and above	53	33.8
Residence		
Urban	128	81.5
Rural	29	18.5
Education level		
Primary school	49	31.2
High school	43	27.4
Tertiary level	51	32.5
Master and above	14	8.9
Drinking water		
Yes	147	93.6
No	10	6.4
Sewage		
Yes	144	91.7
No	13	8.3
Frequency of deworming		
Not done	51	32.5
Every 6 months	34	21.7
Every year	52	33.1
Every 2 years	20	12.7
Total	157	100.0

The prevalence of *H. pylori* infection was 31.2% (n=49) by urea test and 12.1% (n=19) by 48-hour culture. Resistance patterns identified by antibiogram (Table 2) to *H. pylori* positive cultures showed high resistance to metronidazole with 63.2% and amoxicillin with 31.6%.

A statistically significant association was found between age and resistance to metronidazole ($X^2 = 6.414$; $p = 0.040$) and amoxicillin 25 ($X^2 = 6.199$; $p = 0.045$), with older subjects (≥ 60 years) having a higher prevalence of bacterial resistance (100% resistance to metronidazole and 75.0% resistance to amoxicillin). The rest of the variables did not show a statistically significant association with antimicrobial resistance (Table 3).

Table 2. Bacterial resistance patterns in cultures positive for H. pylori

Variables	N	%
Clarithromycin		
Sensitive	15	78.9
Resistant	4	21.1
Metronidazole		
Sensitive	7	36.8
Resistant	12	63.2
Amoxicilin 10 mcg		
Sensitive	13	68.4
Resistant	6	31.6
Amoxicilin 25 mcg		
Sensitive	14	73.7
Resistant	5	26.3
Levofloxacin		
Sensitive	18	100.0
Resistant	0	0
Azithromycin		
Sensitive	15	83.3
Resistant	3	16.7

Table 3. Factors associated with bacterial resistance in *H. pylori*

	Clarithromycin				Metronidazole				Amoxicilin 10 mcg				Amoxicilin 25 mcg				Azithromycin			
	Sensitive		Resistant		Sensitive		Resistant		Sensitive		Resistant		Sensitive		Resistant		Sensitive		Resistant	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sex																				
Male	4	80.0	1	20.0	1	20.0	4	80.0	2	40.0	3	60.0	3	60.0	2	40.0	3	60.0	2	40.0
Female	11	78.6	3	21.4	6	42.9	8	57.1	11	78.6	3	21.4	11	78,6	3	21.4	12	92.3	1	7.7
X ² (p)*	0.005 (0.946)				0.827 (0.363)				2.537 (0.111)				0.655 (0.418)				2.714 (0.099)			
Age																				
< 40 years	7	87.5	1	12.5	2	25.0	6	75.0	6	75.0	2	25.0	7	87.5	1	12.5	6	75.0	2	25.0
40-59 years	6	85.7	1	14.3	5	71.4	2	28.6	6	85.7	1	14.3	6	85.7	1	14.3	7	100.0	0	0
60 years and above	2	50.0	2	50.0	0	0	4	100.0	1	25.0	3	75.0	1	25.0	3	75.0	2	66.7	1	33.3
X ² (p)*	2.562 (0.278)				6.414 (0.040)				4.620 (0.099)				6.199 (0.045)				2.400 (0.301)			
Residency																				
Urban	11	73.3	4	26.7	6	40.0	9	60.0	10	66.7	5	33.3	11	73.3	4	26.7	11	78.6	3	21.4
Rural	4	100.0	0	0	1	25.0	3	75.0	3	75.0	1	25.0	3	75.0	1	25.0	4	100.0	0	0
X ² (p)*	1.351 (0.245)				0.305 (0.581)				0.101 (0.750)				0.005 (0.946)				1.029 (0.310)			
Education level																				
Primary school	5	83.3	1	16.7	2	33.3	4	66.7	4	66.7	2	33.3	4	66.7	2	33.3	5	83.3	1	16.7
High school	5	71.4	2	28.6	2	28.6	5	71.4	6	85.7	1	14.3	6	85.7	1	14.3	6	100.0	0	0
Tertiary level	4	80.0	1	20.0	3	60.0	2	40.0	3	60.0	2	40.0	3	60.0	2	40.0	4	80.0	1	20.0
Master and above	1	100.0	0	0	0	0	1	100.0	0	0	1	100.0	1	100.0	0	0	0	0	1	100.0
X ² (p)*	0,578 (0,902)				1,973 (0,578)				3,308 (0,347)				1,515 (0,679)				6,240 (0,100)			
Drinking water																				
Yes	12	80.0	3	20.0	6	40.0	9	60.0	11	73.3	4	26.7	12	80.0	3	20.0	11	78.6	3	21.4
No	3	75.0	1	25.0	1	25.0	3	75.0	2	50.0	2	50.0	2	50.0	2	50.0	4	100.0	0	0
X ² (p)*	0.048 (827)				0.305 (0.581)				0.796 (0.372)				1.466 (0.226)				1.029 (0.310)			
Sewage																				
Yes	12	75.0	4	25.0	6	37.5	10	62.5	11	68.8	5	31.3	12	75.0	4	25.0	12	80.0	3	20.0
No	3	100.0	0	0	1	33.3	2	66.7	2	66.7	1	33.3	2	66.7	1	33.3	3	100.0	0	0
X ² (p)*	0.950 (0.330)				0.019 (0.891)				0.005 (0.943)				0.090 (0.764)				0.720 (0.396)			
Deworming																				
No	6	100.0	0	0	2	33.3	4	66.7	3	50.0	3	50.0	4	66.7	2	33.3	5	83.3	1	16.7
Yes	9	69.2	4	30.8	5	38.5	8	61.5	10	76.9	3	23.1	10	76.9	3	23.1	10	83.3	2	16.7
X ² (p)*	2.338 (0.126)				0.046 (0.829)				1.377 (0.241)				0.223 (0.637)				0.001 (0.999)			

* Pearson's Chi-square test. Statistically significant association when $p < 0.05$.

Discussion

This is an observational study that analyzes the prevalence of *H. pylori* infection, antibiotic resistance, and factors associated with the latter in patients with an indication for endoscopic study, in order to identify these variables in our population. We provide the following novel information: the prevalence of *H. pylori* infection is 31.2% by urea test and 12.1% by 48-hour culture. The difference observed between the two prevalences is probably due to an overestimation by the rapid urease test. In this regard, this test has been questioned for its inability to rule out the presence of other urease-producing bacteria in the gastric mucosa.¹⁴ Evidence suggests that its sensitivity is low, particularly in situations where the density of *H. pylori* is low.^{14,15} Although the 48-hour culture presents better sensitivity and specificity indexes, this technique also has its disadvantages, such as sample processing time, transport medium, culture and/or incubation time. These factors could negatively influence its diagnostic capacity.^{15,16} However, they were taken into account in this study to avoid influencing the results.

In addition, this study demonstrated significant resistance to metronidazole in 63.2% of cases, amoxicillin in 31.6% and clarithromycin in 21.1%. This resistance is significantly associated with the older patient age. Antibiotic resistance due to *H. pylori* is frequent in Latin America; with an estimated 80% efficacy and 32% in vitro resistance to first-line amoxicillin/clarithromycin, according to a study conducted in Quito-Ecuador.⁷⁻⁹

In our study, we identified the highest antibiotic resistance of *H. pylori* against metronidazole in 63.2% of the cases. This correlates with high levels found in other studies in different geographical areas: Quito 63%, Colombia 81%, Brazil 38.9%, Cameroon 97.85%, China 78% and Portugal 33.9%.^{8, 9, 13, 17, 18} This shows a high rate of resistance to metronidazole, in most cases higher than 50%. The differences are probably due to the study design and the sociodemographic characteristics of the populations studied. In our study, amoxicillin resistance was determined in 31.6% of the strains. Similar studies have shown great variability in resistance: Quito 43%, Colombia 3.8%, Portugal 0.6%, China 9%, Dominican Republic 26.76%, Cameroon 97% and Brazil 68.8%.^{8-10, 13, 17, 18} The high variability could be explained by the pattern of use and previous exposure to B-lactams in each population studied, being one of the main antibiotics used since childhood for the treatment of multiple respiratory infections. In the case of resistance to clarithromycin, 21.1% of the strains were found to

be resistant. This correlates with similar levels found in Bogota with 17.7%, Brazil with 23.2% and Germany with 28.2%.^{13, 17, 19} However, in other areas, it can vary significantly, as seen in Quito with 66%, in Ireland with 7.3%, and Malaysia with 0%.^{8, 17} This is probably due to the pattern of previous use in each geographic area. Nevertheless, this resistance should be considered important since, according to the Maastricht VI consensus, the use of an antibiogram is recommended or its use should be avoided in local resistance rates greater than 15%.¹¹

Our study highlights the fact that 100% sensitivity to levofloxacin was found, which correlates with the study from the Dominican Republic that found the same situation.¹⁰ However, in China and Portugal, they identified a resistance profile of 31% and 33.9% respectively.^{17, 18} This difference may be due to the widespread use of fluoroquinolones in first world countries for multiple infections, which translates into access and previous exposure of the population. Regarding factors associated with bacterial resistance, age was the only factor significantly associated with metronidazole ($p = 0.040$) and amoxicillin ($p = 0.045$). Vallejos *et al.* also reported that metronidazole resistance was significantly higher in subjects older than 60 years, while clarithromycin did not show a defined resistance pattern across age groups.²⁰ In previous studies, Almeida *et al.* and Alban *et al.* observed that being female was an independent predictor of antibiotic resistance, especially for clarithromycin and/or metronidazole.^{7, 18} Similarly, in the study by Osato *et al.* women and young adults harbored resistant *H. pylori* more frequently than men and older patients.²¹ In contrast, Wang *et al.* found a significantly higher rate of clarithromycin resistance in men than in women (44.4% vs. 15.2%, respectively; OR: 4.5 $p = 0.002$).¹⁷ Previous and failed eradication treatments were also associated with lower susceptibility to clarithromycin. In addition, a history of frequent infections, a first-degree relative with gastric cancer, and a low level of education were associated with greater resistance to levofloxacin.¹⁸ Another study by Gomollon *et al.*²² observed that among patients without previous *H. pylori* eradication treatment, there was a higher proportion of resistance to clarithromycin in those older than 40 years. These findings suggest that age could be a risk factor for antimicrobial resistance, because the older you get, the more often you use antibiotics.

Regarding the demographic area, as in our study, Osato *et al.* found no significant regional differences in antibiotic resistance.²¹ However, despite the docu-

mented risk factor represented by the consumption of untreated or non-drinking water, the absence of sewerage for wastewater, or the indiscriminate use of metronidazole as an antiparasitic agent, these variables did not have a significant association with antimicrobial resistance in this study.^{23, 24}

Some of the limitations recognized in our study are that we did not use the dilution method preferred by the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), so the minimum inhibitory concentration (MIC) level was not analyzed, which makes comparison with other studies difficult. Another limitation is the difficulty in extrapolating the data to the population of Cuenca due to the limited number of samples analyzed, so it is recommended that this study be carried out with larger samples.

Conclusion

In conclusion, antibiotic resistance to *H. pylori* is a public health problem, because it is one of the most common gastroenterological infections worldwide. Proper selection of an antibiotic regimen as initial therapy avoids exposure to nonspecific antibiotics and increase the cure rate. A significant percentage of the therapies used are resistant, with metronidazole (63.2%) being the most resistant, followed by amoxicillin (31.6%), clarithromycin (21.1%), and azithromycin (16.7%). Levofloxacin was the only drug that was sensitive in 100% of cases. Age over 60 years was significantly associated with resistance to metronidazole and amoxicillin 25 mcg.

The antibiotic scheme with levofloxacin and azithromycin could be considered as the first treatment option in patients over 60 years of age in the city of Cuenca, Ecuador.

Consent for Publication. *Written informed consent was obtained from the patient or their parent, guardian, or relative to publish the data and/or clinical images for the benefit of science. A copy of the consent form is available to the editors of this journal.*

Intellectual Property. *The authors declare that the data, figures and tables that appear in this article are original and were made in their belonging institutions.*

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

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

Copyright



© 2024 *Acta Gastroenterológica latinoamericana*. This is an open-access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: González E, Cordova-Reyes D, Abad P *et al.* Prevalence and Risk Factors Associated with *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in Cuenca, Ecuador. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2024;54(1):70-78. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.381>

References

1. Khoder G, Muhammad JS, Mahmoud I, Soliman SSM, Buruoa C. Prevalence of *Helicobacter pylori* and Its Associated Factors among Healthy Asymptomatic Residents in the United Arab Emirates. *Pathogens*. 2019;8(2):44.
2. Buitrón V, Catalina P. Prevalencia por infección por *Helicobacter pylori* y asociación con patologías gástricas en pacientes adultos de chequeo ejecutivo desde enero del 2010 hasta septiembre del 2012 del Hospital Metropolitano de Quito-Ecuador. [Internet] [bachelorThesis]. [Quito, Ecuador]: Universidad San Francisco de Quito; 2013 [citado el 10 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/1503>
3. Aroca Albiño JM, Vélez Zamora L. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes asintomáticos en Ecuador. *revistavive*. 2021;4(11):193-202.
4. Icaza JDL, Cruz CPV. Prevalencia del *Helicobacter pylori* mediante antígeno en heces en pacientes sintomáticos del Centro Ambulatorio en Guayaquil-Ecuador. *RECIMUNDO*. 2019;3(4):78-92.
5. Cervantes-García E. *Helicobacter pylori*: mecanismos de patogenicidad. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2016;63(2):100-9.
6. Marinho JR, Averbach M, Deguti MM, Rodríguez TN. Tratado de Gastroenterología: da Graduação à Pós-graduação. 2a edição. Zaterka S, Eisig JN, editores. São Paulo: Editora Atheneu; 2016. 1550 p.
7. Alban O, Medina C, Urquiaga T. Incidencia de resistencia a tratamiento convencional de *Helicobacter pylori*, en una población adulta de Cajamarca. *Revista Caxamarca*. 2018;17:103-10.
8. Reyes Chacón JA, Guzmán Guerrero KV, Pacheco Tigselema RE, Pazmiño Quirós GF, Morales Ñacato EJ, Escalante Vanoni LS. Susceptibilidad antibiótica de *Helicobacter pylori*: un estudio de prevalencia en pacientes con dispepsia en Quito-Ecuador. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017;32(4):305-10.
9. Kouitchou Mabeku LB, Eyoum Bille B, Tepap Zemnou C, Tali Nguefack LD, Leundji H. Broad spectrum resistance in *Helicobacter pylori* isolated from gastric biopsies of patients with dyspepsia in Cameroon and efflux-mediated multidrug resistance detection in MDR isolates. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):880.

10. Camarena J, Khoury L. Hallazgos recientes de *Helicobacter pylori* resistente a antibióticos en la República Dominicana. *Cienc Salud*. 2019;3(3):25-33.
11. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gut-jnl-2022-327745.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of In Frequently Isolated or Fastidious Bacteria. 3er edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI guideline M45.;2016.19 p.
13. Ogata SK, Gales AC, Kawakami E. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* isolates from Brazilian children and adolescents: comparing agar dilution, E-test, and disk diffusion. *Braz J Microbiol*. 2014;45(4):1439-48.
14. Penny Z, Reynolds IS, Buckley M, Martin ST. Rapid urease testing in isolation is inadequate during invasive testing for *H. pylori*. *Ir J Med Sci*. 2022;191(2):963-4.
15. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12847-59.
16. Jearth V, Rath MM, Chatterjee A, Kale A, Panigrahi MK. Drug-Resistant *Helicobacter pylori*: Diagnosis and Evidence-Based Approach. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(18):2944.
17. Wang D, Guo Q, Yuan Y, Gong Y. The antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to five antibiotics and influencing factors in an area of China with a high risk of gastric cancer. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):152.
18. Almeida N, Romãozinho JM, Donato MM, Luxo C, Cardoso O, Cipriano MA, *et al.* *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(11):1127-33.
19. Trespalacios AA, Otero Regino W, Mercado Reyes M. Resistencia de *Helicobacter pylori* a metronidazol, claritromicina y amoxicilina en pacientes colombianos. *Revista colombiana de Gastroenterología*. 2010;25(1):31-8.
20. Vallejos M C, Garrido O L, Cáceres L D, Madrid AM, Defilippi C, Defilippi C C, *et al.* Prevalencia de la resistencia a metronidazol, claritromicina y tetraciclina en *Helicobacter pylori* aislado de pacientes de la Región Metropolitana. *Rev méd Chile*. 2007;135(3):287-93.
21. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham DY. Pattern of Primary Resistance of *Helicobacter pylori* to Metronidazole or Clarithromycin in the United States. *Arch Intern Med*. 2001;161(9):1217.
22. Gomollón F, Santolaria S, Sicilia B, Ferrero M, José Revillo M, Ducóns J, *et al.* Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina: análisis descriptivo entre 1997 y 2000. *Medicina Clínica*. 2004;123(13):481-5.
23. Gnida A, Felis E, Ziemińska-Buczyńska A, Łuczkiwicz A, Surmacz-Górska J, Olańczuk-Neyman K. Evidence of mutations conferring resistance to clarithromycin in wastewater and activated sludge. *3 Biotech*. 2020;10(1):7.
24. H GZ, Zurita J, Oñate X, Espinosa Y. Patrones de resistencia secundaria de *Helicobacter pylori* a metronidazol y claritromicina en Quito. *Rev Fac Cienc Médicas Quito*. 2001;26(2-3):24-7.

Hallazgos endoscópicos en los procedimientos realizados en una guardia de pediatría: Experiencia de un hospital de alta complejidad de la Patagonia Argentina

Guillermo Pablo Alarcón¹  · Juan Lamot²  · Analía Dieguez¹  · César Palas²  · Julián Llambi²  · Ailen Farias¹ 

¹ Sector de Gastroenterología Infantil-Endoscopia y Servicio de Cirugía Infantil, Hospital Regional Castro Rendón. Neuquén.

² Ministerio de Salud de la Provincia del Neuquén.

Neuquén. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):79-83

Recibido: 11/01/2024 / Aceptado: 17/03/2024 / Publicado online el 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.386>

Resumen

Introducción. La endoscopia digestiva es una herramienta fundamental en la práctica de la gastroenterología pediátrica; es crucial en el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías como la ingestión de cuerpos extraños. La incidencia de estos eventos es relevante en la población infantil, con riesgos potenciales para la salud. **Objetivo.** El objetivo de este estudio es describir los motivos de realización de endoscopias de urgencia o emergencia, en una guardia de pediatría, en el hospital general de mayor complejidad de la Patagonia Argentina. **Materiales y métodos.** Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo

y observacional realizado en el Hospital Regional Castro Rendón, Neuquén. Se recopilaron datos demográficos, presentación clínica, momento del procedimiento, características endoscópicas, causas y evolución médica de pacientes menores de 15 años que ingresaron por urgencias pediátricas. Se utilizaron criterios de clasificación para evaluar la gravedad de las lesiones. **Resultados.** Se analizaron 105 casos, predominantemente en niñas, con una edad promedio de 4.5 años. La mayoría de los casos involucraron ingestión de cuerpos extraños, seguidos por lesiones debidas a ingesta de productos cáusticos y hemorragias digestivas. Las endoscopias se realizaron principalmente los viernes. Las monedas fueron el cuerpo extraño más frecuente, mientras que las lesiones por productos cáusticos fueron principalmente alcalinas. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente, sin complicaciones derivadas del procedimiento. **Conclusión.** La ingestión de cuerpos extraños fue el resultado más común de las endoscopias en la guardia pediátrica. Las hemorragias digestivas fueron menos frecuentes. Todos los casos presentaron una evolución favorable. Se destaca la necesidad de programas de prevención y educación para reducir la incidencia de estos eventos en la población infantil.

Correspondencia: Guillermo Pablo Alarcón
Correo electrónico: galarconbianchi@gmail.com

Palabras claves. Cuerpo extraño, pediatría, urgencia, emergencia, endoscopia digestiva alta.

Endoscopic Findings in Procedures Performed in a Emergency Pediatric Room: Experience of a Multi Specialty Hospital in Patagonia, Argentina

Summary

Introduction. Digestive endoscopy is a fundamental tool in the practice of pediatric gastroenterology, being crucial in the diagnosis and treatment of various pathologies such as foreign body ingestion. The incidence of these events is relevant in the pediatric population, with potential health risks. **Aim.** This study aims to describe the reasons for performing urgent/emergency endoscopies in a pediatric ward at the most complex General Hospital in Patagonia, Argentina. **Material and Methods.** Descriptive, cross-sectional, retrospective, and observational study in the most important General Hospital of the Argentine Patagonia. Demographic data, clinical presentation, time of the procedure, endoscopic characteristics, causes and medical evolution of patients under 15 years of age admitted for pediatric emergencies were collected. Classification criteria were used to evaluate the severity of the lesions. **Results.** A total of 105 cases were analyzed, predominantly in girls with a mean age of 4.5 years. Most cases involved foreign body ingestion, followed by caustic injuries and gastrointestinal bleeding. Endoscopies were mainly performed on Fridays. Coins were the most frequent foreign body, while caustic injuries were mainly alkaline. All patients progressed favorably, with no complications arising from the procedure. **Conclusion.** Foreign body ingestion was the most common reason in the pediatric ward. Gastrointestinal bleeding was less frequent. All cases presented a favorable evolution. The need for prevention and education programs to reduce the incidence of these events in the pediatric population is emphasized.

Keywords. Foreign body, pediatrics, urgency, emergency, upper gastrointestinal endoscopy.

Abreviaturas

CE: Cuerpo extraño.

HD: Hemorragia digestiva.

Introducción

La endoscopia digestiva se introdujo en pediatría en 1971 y, en la actualidad, es un componente esencial de la práctica diaria de la gastroenterología pediátrica.¹ Desempeña un papel fundamental en el diagnóstico y trata-

miento de diversas patologías digestivas y en la resolución de urgencias endoscópicas, como la ingestión de cuerpos extraños (CE) o productos cáusticos y hemorragias digestivas (HD), a veces, esta última resulta en una situación de emergencia médica.²

La ingestión de CE en el tracto digestivo es un accidente común en el hogar durante la infancia. Informes del centro de control de intoxicaciones de los Estados Unidos, entre los años 2011 y 2014, indican que la mayor incidencia ocurre en niños de entre 1 y 5 años, con una media de 2,8 años, sin contabilizar los casos solucionados en el domicilio y no reportados.³⁻⁴ Por otro lado, la ingestión de sustancias cáusticas sigue siendo un problema médico y social grave debido a la morbilidad a corto y largo plazo. El grupo de mayor riesgo es similar al de la ingestión de CE, y está relacionado con la autonomía que adquieren los niños al deambular, a su curiosidad, y al desconocimiento de situaciones y objetos peligrosos. Además, esto puede ocurrir debido a la ingestión voluntaria por intento autolesivo, en adolescentes.⁵

La HD es poco frecuente en pediatría. En el 80% de los casos no tiene consecuencias significativas y se resuelve por sí sola, mientras que, en otros casos constituye una urgencia o una emergencia que pone en riesgo la vida del niño. Por ello, es crucial el papel del pediatra y del gastroenterólogo para evaluar la magnitud del sangrado, sus consecuencias hemodinámicas, identificar su origen y etiología, y establecer un tratamiento efectivo, que puede ser médico, endoscópico o quirúrgico.⁶

El objetivo de este estudio es describir los motivos de realización de endoscopias de urgencia/emergencia, en una guardia de pediatría en el hospital general de mayor complejidad de la Patagonia Argentina.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional. Los datos se obtuvieron de la base informática del Hospital Regional Castro Rendón, Neuquén, donde se registraron todos los procedimientos endoscópicos y las historias clínicas correspondientes a cada paciente durante el período de estudio. Se recopilaban los datos demográficos de cada paciente, su presentación clínica, el momento del procedimiento, las características de la endoscopia, la causa del procedimiento y la evolución médica. Para la evaluación de la gravedad de las lesiones por cáusticos, se utilizó la clasificación de Zargar (0,1, 2a, 2b, 3a, 3b y 4) y para la gravedad de la HD, se utilizó la clasificación de Forrest (1a, 1b, 2a, 2b, 2c y 3). Se incluyeron pacientes menores de 15 años que ingresaron por la guardia de pediatría del Hospital Regional

Castro Rendón y se excluyeron aquellos a los que se les realizó una endoscopia en forma programada.

Las endoscopias se realizaron utilizando torres de endoscopia EVIS EXERA II HDTV-NBI®, endoscopios GIF-H180® y GIF-XP150 N®.

Los datos se recopilaron con el software Excel y se llevaron a cabo análisis estadísticos utilizando Infostat versión 2018. Se realizó un análisis univariado para obtener medidas de resumen y frecuencias, así como un análisis bivariado para evaluar la asociación entre la edad y el tipo de cuerpo extraño encontrado. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y se respetaron los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Todos los datos se anonimizaron antes del análisis.

Resultados

Se registraron un total de 105 casos, de los cuales el 56% correspondieron a niñas y la edad de presentación osciló entre 7 meses y 14 años (media de 4,5 años). El 47% de los casos procedían de la ciudad capital, el 36% del interior provincial y el 17% de otras provincias, incluidas Buenos Aires, Córdoba, La Pampa y Río Negro. El 80% de los pacientes no contaba con cobertura médica.

En cuanto a la presentación clínica, el 83% de los procedimientos se realizaron debido a la ingestión de CE, mientras que el 17% restante se debió a lesiones por cáusticos, disfagia aguda y HD altas.

Los eventos ocurrieron con mayor frecuencia los viernes, con el 22% de los casos, mientras que el resto de los días de la semana oscilaron entre el 10% y el 16%.

Con respecto a la ingestión de CE, la localización predominante, con un 80,4%, fue en el esófago, (el 84,2% de estos fueron encontrados en el tercio superior) y el porcentaje restante, en el estómago. En cuanto al tipo de cuerpo extraño, las monedas representaron el 73,6% de los casos, seguidos por hebilla, 9,2%, y pilas 5,8 %, mientras que el resto fueron una variedad de pequeños objetos plásticos, metálicos u orgánicos (tricobezoares). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo, el lugar de procedencia y el día de la semana, en relación con el tipo de evento o el tipo de cuerpo extraño encontrado. Sin embargo, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad y el tipo de cuerpo extraño hallado en la endoscopia, con un predominio de eventos en el rango de 1 a 6 años, período en el que se observaron todos los casos de ingestión de pilas.(Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de cuerpos extraños hallados en la endoscopia según grupo edad

Edad	Moneda	Hebilla	Pila	Otro	Total
Hasta 1 año	1 (25%)	1 (25%)	0	2 (50%)	4
De 1 a 6 años	48* (80%)	4 (6,7%)	5 (8,3%)	3 (5%)	60
De 6 a 14 años	15 (65,2%)	3 (13%)	0	5 (21,8%)	23
Total	64 (73,6%)	8 (9,2%)	5 (5,8%)	10 (11,4%)	87

*p < 0.05

Las lesiones por cáusticos constituyeron un 10,4% de los eventos (11 casos), de las cuales en un 90,9% (10 casos) fue producida por sustancias alcalinas. En cuanto a la gravedad de las lesiones por esta causa, en un 90,9% (10 casos) fueron clasificadas como Zargar 0, y solo un caso presentó un Zargar 2A.

Las lesiones hemorrágicas constituyeron el 5% de los eventos (5 casos), y en todos los casos fueron altas (3 de localización esofágica y 2 gástricas). De acuerdo a su gravedad en un caso presentaron un Forrest 1A, y en otro un Forrest 1B, secundaria a Mallory-Weiss, variceal y Esofagitis de Los Ángeles D.

Todos los pacientes sometidos a endoscopia evolucionaron favorablemente, sin complicaciones derivadas del procedimiento. En los dos casos de tricobezoar, se realizó una laparotomía para extracción quirúrgica sin complicaciones registradas.

Discusión

Los resultados obtenidos en nuestro estudio coinciden con los observados en otras publicaciones,⁷⁻⁸ donde la ingesta de cuerpos extraños fue la causa más frecuente de urgencia endoscópica en pediatría, y representaron el 83% de los casos en nuestra serie. Los síntomas descritos cuando el CE se encontraba en una ubicación más proximal fueron sialorrea, náuseas y sensación de ahogo. Por el contrario, cuando el cuerpo extraño se hallaba en una ubicación más distal, los síntomas podían ser menos evidentes, como dolor retroesternal, o con ausencia de síntomas. Todos los cuerpos extraños fueron extraídos por vía endoscópica, excepto en los dos casos de bezoares, en los cuales se intentó inicialmente reducir su tamaño mediante diferentes métodos, como cortándolos para su extracción con pinzas o canastillas (Foto 1). Sin embargo, ante la falta de éxito, se decidió realizar su extracción por vía quirúrgica, con éxito y sin complicaciones posteriores.

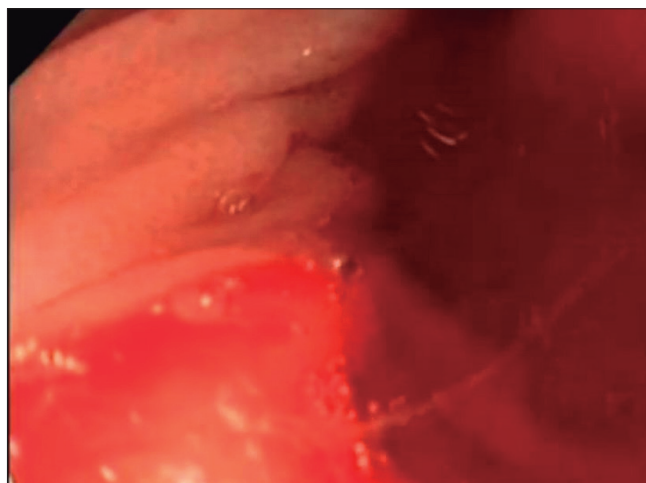
Foto 1. *Tricobezoar ballado durante la endoscopia en una niña de 14 años a la cual se le realizaron distintos procedimientos para minimizarlo, con resultados negativos. Se lo extrajo de manera quirúrgica*



En cuanto a la ingestión de cáusticos, en nuestro estudio se observaron 11 casos, 9 de los cuales fueron por sustancias alcalinas y 2 por ácidos, todos ellos accidentales y en niños menores de 8 años, sin evidenciarse intentos de autoagresión.

En relación con la HD alta, las lesiones clasificadas como Forrest 1 A y B se consideran una emergencia endoscópica debido al riesgo de shock hipovolémico y a la baja probabilidad de resolución espontánea. En nuestra serie encontramos 5 casos de HD y solo 2 presentaron mayor gravedad (Forrest 1a y 1b); todas tuvieron una evolución favorable con el tratamiento médico (Foto 2).

Foto 2. *Úlcera prepilórica, Forrest 1a, con inyección de adrenalina en un niño de 4 años*



El manual de Prevención de Accidentes de la Sociedad Argentina de Pediatría del 2005 menciona la ingestión de cáusticos y cuerpos extraños como una problemática de salud pública. Aunque solo el 10% de las pilas

ingeridas generan síntomas, su ingestión entraña riesgo de perforación esofágica y se considera una urgencia vital debido a que en su composición se encuentra hidróxido de potasio o de sodio, sustancias que provocan una rápida necrosis de los tejidos. Aunque los juguetes de metal o plástico son menos comunes actualmente, su incidencia se ha reducido gracias a las normativas de seguridad en su fabricación.

Por esta problemática, es crucial realizar radiografías tan pronto como se sospeche la ingestión de un cuerpo extraño para determinar su ubicación y, especialmente, para identificar la presencia de una pila, dado que estas suelen tener una ranura circunferencial característica (Foto 3). Las monedas siguen siendo el cuerpo extraño más comúnmente encontrado (Foto 4), lo cual no ha cambiado, a pesar de la disminución de su uso en transacciones comerciales, debido a la economía actual.

Foto 3. *Pila botón en región cricofaríngea*

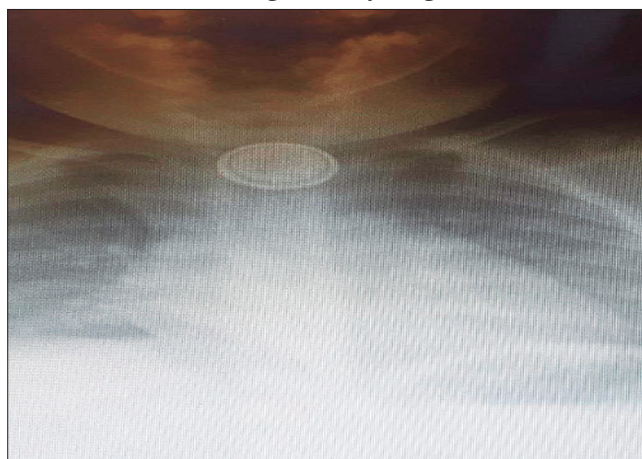
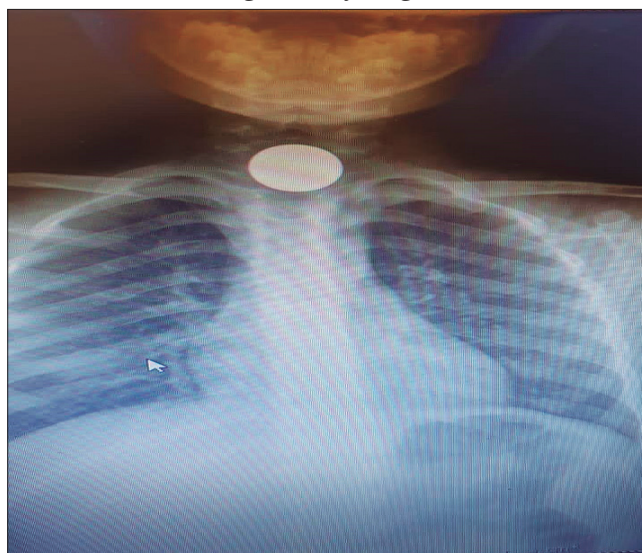


Foto 4. *Moneda en región cricofaríngea*



Consideramos que, exceptuando las hemorragias digestivas, el resto de las urgencias endoscópicas son prevenibles, por lo que es crucial que esta temática esté presente en la formación tanto de pregrado como de posgrado de los pediatras y especialistas en emergencias. Además, es importante que los padres estén informados sobre esta problemática a través de las consultas de pediatría preventiva y los medios de comunicación.

Conclusión

En nuestra investigación, la ingestión de cuerpos extraños fue el motivo más común para la realización de endoscopias de urgencia en la guardia pediátrica, y las monedas son el objeto más frecuentemente observado. Las hemorragias digestivas fueron menos comunes y todos los casos presentaron una evolución favorable. Consideramos que, exceptuando las hemorragias digestivas, todos los motivos de endoscopias de urgencia podrían prevenirse mediante políticas efectivas de salud pública.

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

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

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

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

Aviso de derechos de autor



© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Alarcón G P, Dieguez A, Lamot J y col. Hallazgos endoscópicos en los procedimientos realizados en una guardia de pediatría: Experiencia de un hospital de alta complejidad de la Patagonia Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2024;54(1):79-83. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.386>

Referencias

1. Mounenot J F, Cardey J, Vannerom PY. Endoscopia digestiva pediátrica. *EMC Pediatría*. 2013;48 (4)1-10.
2. Donatone J. Endoscopia Pediátrica Texto y Atlas, Segunda edición 2007;3:23-33.
3. Ninomiya I, Aliverti G. Guía de diagnóstico y tratamiento en la ingesta de cuerpo extraño en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 supl 1: S1-S26 (S14).
4. Blanco G, Teyssier G. Características y resultados de la ingestión de cuerpos extraños en niños. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116 (4) 256-261.
5. Ninomiya I, Ussher F. Guía de diagnóstico y tratamiento en la Ingesta de cáusticos en Pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115 supl 1:S1-S26 (S20).
6. Riga C, Villarruel J. Guía de diagnóstico y tratamiento de Hemorragia Digestiva en Pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115 Supl 1 S1-S26 (S1).
7. Mubarak A *et al.*, Diagnosis, Management, and Prevention of Button Battery Ingestion in Childhood: A European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Jul 1;73(1):129-136.10.1097/MPG.0000000000003048. PMID: 33555169.
8. Braghetto I, Rodríguez A. Perforación Esofágica, Experiencia Clínica y Actualización del tema. *Rev Méd Chile* 2005;133: 1233-41).

Tuberculosis intestinal en paciente inmunocompetente: reporte de un caso

Bruno Bazzano  · Yessica Pontet  · Alejandra Arriola  · Virginia López 

Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):84-91

Recibido: 13/08/2023 / Aceptado: 25/02/2024 / Publicado online: 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.341>

Resumen

La tuberculosis intestinal es una patología poco frecuente. Aunque presenta una baja incidencia, esta se encuentra en ascenso por el aumento del número de casos de infección por VIH, la resistencia a los fármacos antituberculosos y los cambios migratorios. Es una enfermedad de difícil diagnóstico dada su heterogeneidad clínica. Puede simular otras enfermedades intestinales, lo que puede conducir a un retraso en su detección y en el inicio de tratamiento. Es por este motivo que el diagnóstico suele realizarse en etapas avanzadas o graves. Se presenta el caso de una mujer de 53 años inmunocompetente que consultó por fiebre, repercusión general, síntomas respiratorios y diarrea de 3 meses de evolución. La videocolonoscopia evidenció lesiones en ciego con biopsias que con-

firaron *Mycobacterium tuberculosis*, presente también en muestras respiratorias. Pese al tratamiento anti tuberculosis instaurado, la paciente presentó perforación intestinal con mala evolución y posterior fallecimiento.

Palabras claves. Tuberculosis intestinal, inmunocompetente.

Intestinal Tuberculosis in an Immunocompetent Patient: A Case Report

Summary

Intestinal tuberculosis is an infrequent pathology. Although it has a low incidence, it is on the rise due to the increase in the number of cases of HIV infection, resistance to anti-tuberculosis drugs, and migratory changes. Sometimes diagnosis is difficult for physicians given its clinical heterogeneity. It can mimic other intestinal diseases, and therefore its detection and start of treatment are often late. For this reason, the diagnosis is usually made in advanced or severe stages. We present the case of a 53-year-old immunocompetent woman with fever, general repercussions, respiratory symptoms and diarrhea of 3 months' evolution. Video colonoscopy showed lesions in the cecum with biopsies confirming *Mycobacterium tuberculosis*, also present in respiratory samples. Despite initiating anti-tuberculosis treatment, the patient presented intestinal perforation with poor evolution and death.

Keywords. Intestinal tuberculosis, immunocompetence.

Correspondencia: Bruno Bazzano
Correo electrónico: brunob3b@gmail.com

Abreviaturas

CHLAEP: Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes.

COVID 19: Enfermedad por virus SARS-CoV-2.

HB: Hemoglobina.

IGRA: Pruebas serológicas de detección de interferón gamma, por sus siglas en inglés.

LBA: Lavado bronquio-alveolar.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PPD: Prueba cutánea de derivado proteico purificado, por sus siglas en inglés.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa, por sus siglas en inglés.

TBC: Tuberculosis.

VCC: Videocolonoscopia.

VGC: Videogastropscopia.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Introducción

Se considera que un tercio de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis* y que entre el 5% y el 10% desarrollarán la enfermedad.

En 2021, según reporta la OMS, 10,6 millones de personas enfermaron a nivel mundial y 1,6 millones murieron por tuberculosis (TBC).¹ Más de 85% de los nuevos casos ocurrieron en países con ingresos medianos y bajos. La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto significativo en el diagnóstico y tratamiento de la TBC, lo que podría llevar a un aumento de la enfermedad en el futuro, con una reversión en el descenso observado en incidencia y mortalidad en las últimas décadas. El número estimado de muertes por TBC aumentó entre 2019 y 2021, revirtiendo los años de disminución entre 2005 y 2019.¹

En Uruguay se observa un ascenso progresivo del número de casos notificados a partir de 2006, lo que constituye una reversión en la situación epidemiológica nacional. En 2021 se alcanzaron 951 casos (nuevos y recaídas), correspondientes a una tasa de incidencia de 26,8/100.000 habitantes, lo que ubica al país en el grupo de prevalencia media-alta (25-49/100.000).²

Los principales grupos de riesgo reportados en Uruguay para TBC son: contactos con pacientes con TBC, personas que viven con VIH y personas privadas de libertad.²

Entre los pacientes inmunocomprometidos, los que tienen VIH/SIDA tienen el mayor riesgo de desarrollar TBC, con mayor mortalidad, aunque su incidencia está en descenso en los últimos años.¹ Según la OMS,

el 6,7% de los casos de TBC a nivel mundial en el año 2021 ocurrieron en personas con VIH/SIDA.¹ En Uruguay, el reporte de CHLAEP de 2021 fue de 12,1%, lo que corresponde a 821 casos.² En 2021, se estimaron 1,4 millones de muertes entre personas con VIH negativo a nivel mundial¹ y 187.000 muertes entre personas con VIH positivo.¹ En Uruguay se reportaron 25 muertes en 2021 en pacientes VIH y un total de 107 casos.²

Las formas extrapulmonares representan el 15%-30% de los casos de TBC en la literatura.¹ Desde la década del 80, han aumentado su incidencia en mayor proporción que la forma pulmonar.³ En Uruguay, en 2021 alcanzaron el 11%,² aunque esta frecuencia de presentación se incrementa notablemente en individuos infectados por el VIH, receptores de trasplantes de órganos sólidos y/o pacientes con terapia inmunosupresora.⁴ Se presume que la base de la alta frecuencia de TBC extrapulmonar entre pacientes con infección por VIH es la falla de la respuesta inmune para contener *M. tuberculosis*, lo que facilita la diseminación hematológica y la subsiguiente afectación de uno o múltiples sitios no pulmonares.⁴

La forma abdominal puede involucrar cualquiera de sus órganos. La localización intestinal es la más frecuente y, si bien puede ocurrir en cualquier topografía, el sector ileocecal suele ser el más afectado. La afectación aislada colónica y de intestino delgado le siguen en frecuencia, mientras que el esófago y el estómago raramente están comprometidos.⁵

La enteritis tuberculosa se produce por la ingesta de alimentos o esputo contaminados, por diseminación hematológica de una tuberculosis pulmonar activa, o por afectación directa de otros órganos contiguos.⁵ Las micobacterias poseen una cápsula grasa resistente a la digestión que interfiere con la liberación temprana en el tracto gastrointestinal, lo que explica la rareza de las lesiones gastrointestinales proximales.⁵ La predilección del bacilo por el íleon se debe a que es una región de lumen estrecho y estasis relativa, lo que permite la digestión de la cápsula con un alto nivel de absorción y abundante tejido linfático. El microorganismo penetra en la mucosa alojándose posteriormente en la submucosa, coloniza las placas de Peyer e inicia una reacción inflamatoria con edema de serosa y submucosa, infiltración celular e hiperplasia linfática.¹⁻⁵

Sus signos y síntomas no son específicos y pueden confundirse principalmente con enfermedad de Crohn, cáncer de colon o abdomen agudo. Es por este motivo que siempre debe considerarse la TBC como diagnóstico diferencial, principalmente en regiones endémicas para dicha infección o en pacientes de riesgo. Sin embargo, la inmunocompetencia del individuo no la descarta.⁶

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 53 años, procedente del medio rural. De sus antecedentes personales, se destacaba TBC pulmonar a los 10 años, para la cual recibió tratamiento (la paciente desconocía la duración y los antibióticos utilizados).

Fue derivada por diarrea crónica de 3 meses de evolución, dolor abdominal cólico difuso, fiebre de 38° C, sudoración nocturna y síndrome de repercusión general con adelgazamiento de 30 kg, anorexia y vómitos. En la esfera respiratoria, refería tos seca y disnea de esfuerzo clase funcional III de inicio insidioso.

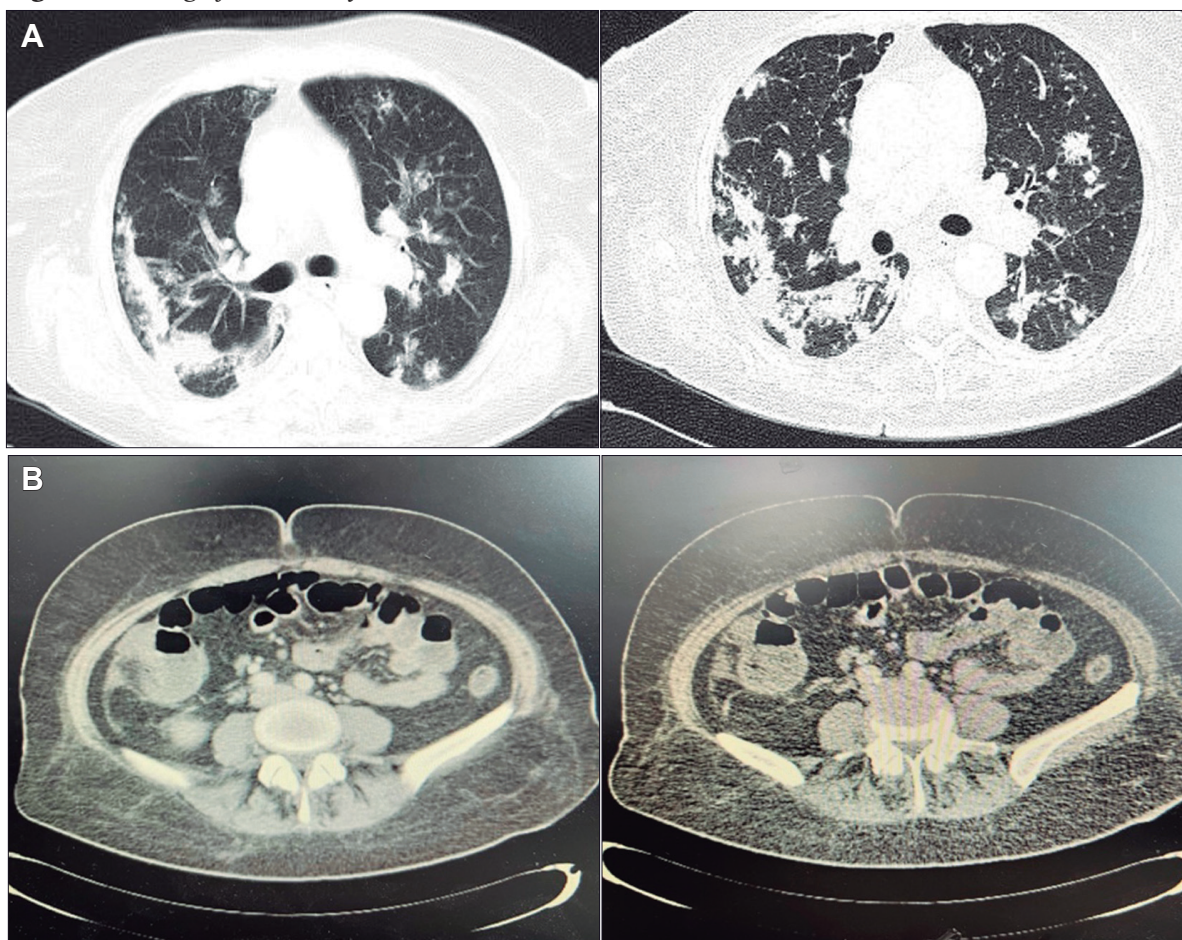
De la paraclínica, se destacaba la presencia de anemia con hemoglobina de 8,7 mg/dl; la función renal y el ionograma eran normales. En lo nutricional, presentaba repercusión proteico calórica con hipoalbuminemia moderada-severa (albúmina 2,40 g/dl). El hepatograma era normal y los reactantes de fase aguda estaban elevados

(proteína C reactiva > 150 mg/l y velocidad de eritrosedimentación de 70 mm).

De la pesquisa infecciosa, presentaba VIH, coprocultivo, coproparasitarios seriados y hemocultivos negativos, y las toxinas A y B para *Clostridioides difficile* también negativas. La dosificación de inmunoglobulina A estaba en rango y el anticuerpo transglutaminasa era negativo.

La radiografía de tórax evidenció un infiltrado pulmonar difuso, sin focos de consolidación. En la evolución agregó expectoración mucopurulenta, por lo que se inició piperacilina tazobactam por 2 semanas, sin respuesta clínica favorable. Ante la persistencia del síndrome febril prolongado con repercusión general, se solicitó TC de tórax, abdomen y pelvis, que evidenció a nivel torácico elementos sugestivos de infección parenquimatosa pulmonar (Figura 1A), destacándose a nivel abdominal un engrosamiento parietal del ciego con algunas adenomegalias (Figura 1B).

Figura 1. Tomografía de tórax y abdomen



A. En tórax se evidencian opacidades acinares de distribución bilateral y difusa a predominio de ambos lóbulos superiores y segmentos apicales de los lóbulos inferiores que tienden a consolidar a nivel del segmento posterior de lóbulo superior derecho. Nódulos centrolobulillares que configuran patrón en árbol de brote, engrosamiento del intersticio interlobulillar y adenomegalias de hasta 14 mm. B. Tomografía de abdomen con y sin contraste respectivamente, a nivel de ciego se identifica engrosamiento parietal segmentario de 11 mm de aspecto inflamatorio que asocia alteración de la grasa, con aumento del número de ganglios y algunas adenomegalias a nivel de la raíz del mesenterio, la mayor de 9 mm.

Se realizó fibrobroncoscopía con lavado broncoalveolar (LBA), estudio bacteriológico sin desarrollo y baciloscopías negativas. La VCC fue total, con regular preparación y se observaron en ciego úlceras profundas, cubiertas de fibrina con bordes elevados y con compromiso total del ciego. La válvula ileocecal se encontraba con mucosa edematosa y friable, por lo que no se exploró íleon. A nivel de colon ascendente, se observó una úlcera aislada de 15 mm con fondo recubierto de fibrina y bordes elevados (Figura 2). Se tomaron biopsias en formol y suero fisiológico para estudio histológico y baciloscopia, cultivo e inmunofenotipo.

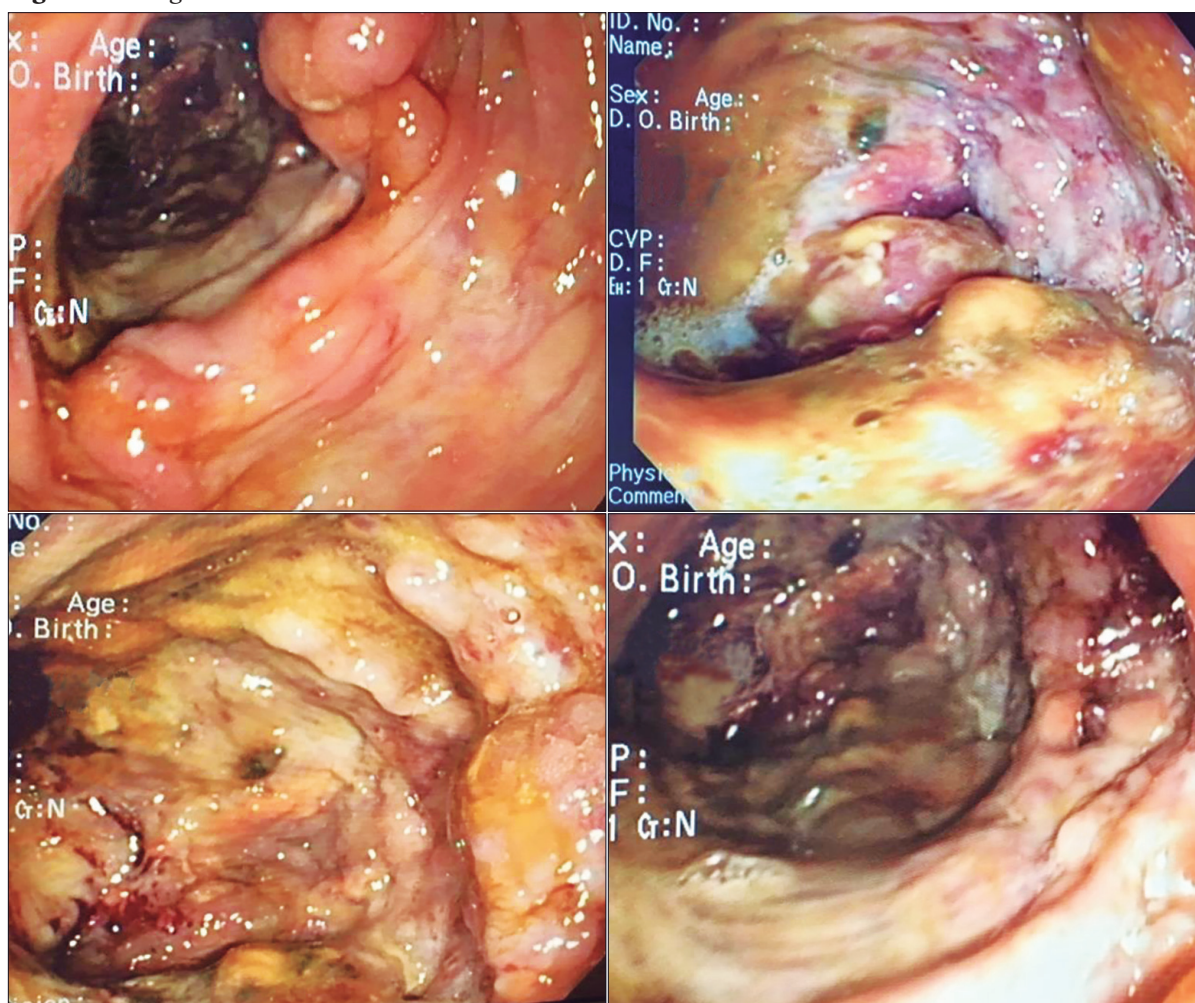
Valorada en equipo multidisciplinario, y con planteo de micobacteriosis, se decidió iniciar tratamiento empírico con pirazinamida, isoniazida, etambutol y rifampicina. La anatomía patológica informó la presencia de una colitis inespecífica con proceso granulomatoso, en actividad, ulcerada (Figuras 3A y 3B) y, con la técnica de Zhiel-Nielsen (Figura 3C), se observaron bacilos ácido-alcohol resistentes compatibles con *Mycobacterium tuberculosis*.

Se realizó un segundo LBA que fue positivo para *Mycobacterium tuberculosis complex*.

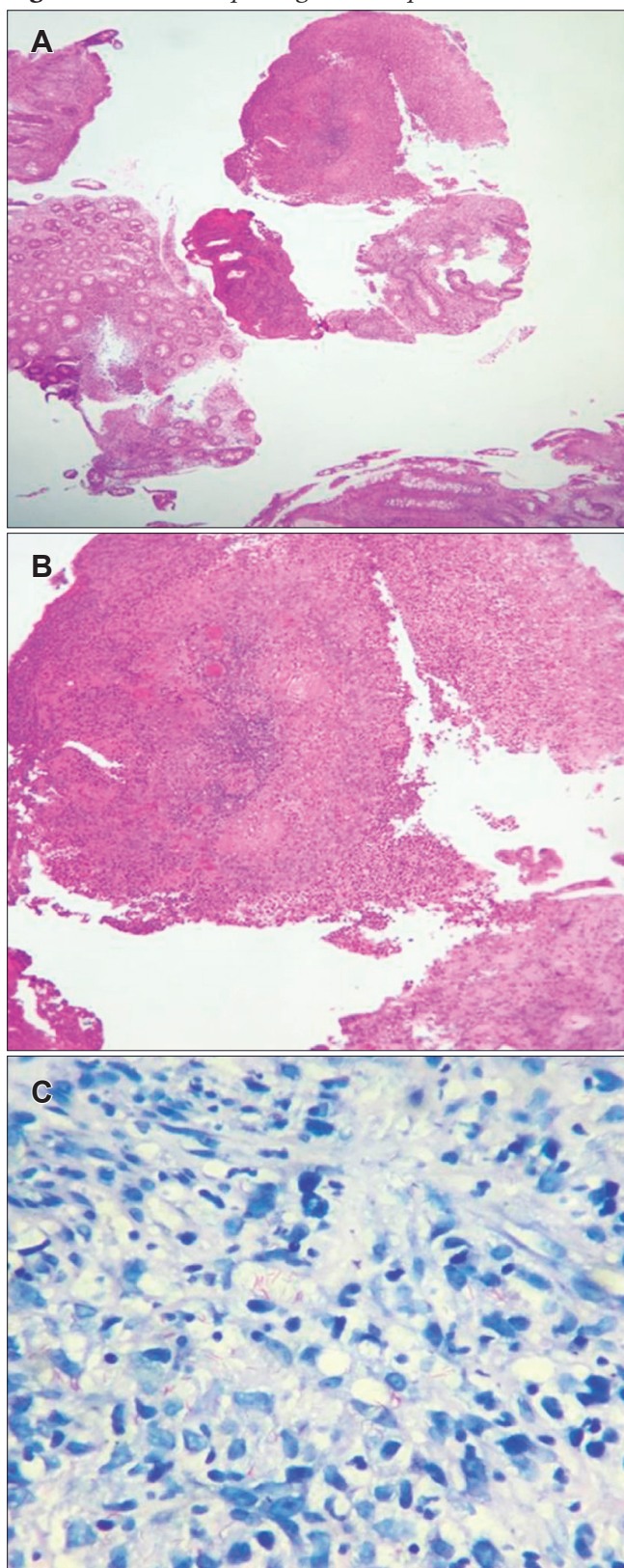
En la evolución agregó epigastralgia intensa y vómitos, con mala tolerancia al tratamiento anti-TBC por lo que se rotó la vía de administración a intravenosa. La VGC evidenció esofagitis erosiva grado C de la clasificación de Los Ángeles.

Posteriormente, presentó peoría del dolor abdominal, vómito fecaloideo de gran volumen asociado con un deterioro del estado general, con detención del tránsito digestivo para materias y gases y abolición de los ruidos hidroaéreos. Se realizó una radiografía de abdomen que mostró la imagen en pila de monedas. La exploración quirúrgica confirmó en última asa ileal una perforación secundaria a proceso inflamatorio subagudo. Se resecó la última asa ileal y ciego, con ileostomía a la Brooke en flanco derecho. Se confeccionó vacuum. Ingresó a centro de tratamiento intensivo, con deterioro progresivo, shock séptico y posterior fallecimiento.

Figura 2. Imágenes de VCC



Se observan múltiples lesiones ulceradas en región cecal.

Figura 3. Anatomía patológica de biopsias colónicas

A y B: hematoxilina eosina. Mucosa colónica con exudado inflamatorio en actividad y granulomas caseificantes. C: Técnica Zhiel-Nielsen. Se observan bacilos. *Imágenes cedidas por Dra Carolina Sian, Dpto de Anatomía Patológica Hospital de Clínicas Dr Manuel Quintela.

Discusión

La presentación clínica y los hallazgos al examen físico de la TBC, ya sea pulmonar o extrapulmonar, no son específicos, por lo que clásicamente se ha conocido a la TBC como “la gran simuladora”. Los estados inmunitarios influyen en el desarrollo de la enfermedad y en su presentación clínica.⁴ La ausencia de elementos sugestivos de inmunocompromiso lleva a diagnósticos tardíos, como sucedió en el caso presentado. Se ha descrito que el diagnóstico de TBC intestinal se retrasa en al menos el 40% de los pacientes, postergando el inicio del tratamiento e incrementando la morbilidad y mortalidad.⁷ Gran parte de las infecciones por TBC en situaciones de inmunocompromiso se presentan en pacientes con VIH.¹⁻⁴ Sin embargo, la mayoría de los casos ocurren en pacientes sin inmunosupresión asociada, como en el caso presentado. Se identifican factores de riesgo como diabetes mellitus, consumo de alcohol, tabaquismo, edad avanzada, contacto previo con *M. tuberculosis*, desnutrición y situación socioeconómica deficitaria.⁸ Se ha propuesto que pertenecer a zonas endémicas de alta prevalencia de la enfermedad también constituye un factor de riesgo.⁹ Esto se explica porque puede ocurrir una reactivación luego de la infección a edad temprana, con el posterior desarrollo de la enfermedad en la vida adulta.¹⁰ En el caso clínico presentado existe el antecedente de infección por TBC en la infancia. Aunque se desconocía la duración del tratamiento, los antibióticos utilizados y los controles posteriores, se podría catalogar a la infección actual como una recaída. Si bien no se puede descartar una reinfección, aleja este planteo la ausencia de inmunocompromiso y la presencia de factores de riesgo asociados. El compromiso intestinal, en este caso, es secundario a la TBC pulmonar activa confirmada en las imágenes.

En cuanto a la presentación clínica, el dolor abdominal es el síntoma más frecuente y se describe en entre el 70% y 100% de los casos.⁵ Es de tipo cólico e intermitente, como relataba la paciente y probablemente haya sido consecuencia de una obstrucción intestinal. Frecuentemente, se localiza en la fosa ilíaca derecha o la región periumbilical.⁵ El compromiso intestinal, en este caso, es secundario a la TBC pulmonar activa confirmada en las imágenes. La paciente presentaba diarrea, que es una forma de presentación habitual pero inespecífica. La anorexia y la pérdida de peso ocurren en la mayoría de las TBC intestinales, mientras que las náuseas, los vómitos y la fiebre ocurren en hasta 40%.⁸⁻¹¹ La anemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con TBC, alcanzando una prevalencia del 62%.¹² Se describe tanto como un factor de riesgo para el desarrollo de TBC, así como una consecuencia de esta. En la paciente podría explicarse por

inflamación, malabsorción y ferropenia por hemorragia digestiva a través de las lesiones intestinales.⁵⁻¹²

En la endoscopia se pueden observar diferentes tipos de lesiones, que se clasifican como mucosas (infección activa) o cicatrizales (infección crónica o pasada). Dentro de las lesiones mucosas, se pueden encontrar úlceras de disposición transversal o circunferencial con o sin mucosa nodular, erosiones colónicas, pequeñas úlceras aftoides u erosiones en general limitadas al íleon.¹³

Las lesiones cicatrizales pueden evidenciarse como: válvula ileocecal con aspecto entreabierto o en boca de pez, deformidades pseudodiverticulares y áreas de mucosa atrófica con cicatrices fibrosas que pueden llevar a zonas de "estenosis en servilletero".¹¹⁻¹³ Los hallazgos endoscópicos que presentaba la paciente, con úlceras profundas a nivel de ciego, son compatibles con afectación intestinal mucosa y actividad en curso.

Los hallazgos endoscópicos no son patognomónicos y pueden asemejarse a muchas otras etiologías. Uno de los diferenciales más desafiantes es la enfermedad de Crohn.

Ambas pueden manifestarse de forma clínicamente similar, con los síntomas que presentaba la paciente: dolor abdominal de tipo cólico, diarrea crónica, anemia y repercusión general, por lo que fue uno de los principales diferenciales considerados. En la TBC intestinal, a nivel endoscópico las ulceraciones tienden a extenderse de manera transversal o circunferencial,¹³ como se evidenció en la paciente en la que se encontró una afección total y circunferencial del ciego. Las ulceraciones en Crohn, por su parte, son de aspecto longitudinal, parcheadas, con mucosa sana entre ellas,¹³ pero esto también se describe dentro de los hallazgos endoscópicos posibles en la TBC intestinal. Por lo tanto, la realización de la VCC con ileoscopia y obtención de biopsias es mandatoria para el diagnóstico en caso de sospecha.¹¹⁻¹³

Se aconseja obtener al menos seis muestras dirigidas a lesiones visibles o de mucosa sana y deben de ser enviadas en formol para estudio histológico y en suero fisiológico para microbiológico y técnicas moleculares de PCR. En general, las biopsias presentan una baja sensibilidad para el diagnóstico de TBC, debido a que muchas veces son muestras superficiales, y los hallazgos típicos, como granulomas caseificantes, conglomerados de histiocitos y células gigantes de Langerhans, están localizados en la submucosa. Es por este motivo que se recomienda la realización de múltiples biopsias, en lo posible profundas para aumentar el rendimiento diagnóstico.¹⁴ La sensibilidad del estudio histológico es de alrededor del 68%, con una especificidad del 77,1%.¹⁵

En el caso clínico discutido se realizó baciloscopía, que sigue siendo la técnica más utilizada para el diagnós-

tico de TBC, por su sencillez de realización, bajo costo y rapidez en la obtención de resultados. Su especificidad es del 100% y la sensibilidad diagnóstica de 17,3% - 31%;¹⁵ y el método clásico de tinción en muestras histológicas es el de Ziehl-Neelsen, que identifica bacterias ácido alcohol resistentes como *M. tuberculosis*. Los hallazgos en las muestras analizadas de la paciente mediante Ziehl-Neelsen confirmaron la presencia de *M. tuberculosis* y, además, se informaron granulomas caseificantes con hematoxilina-eosina lo que permitió confirmar el diagnóstico de TBC intestinal.

El cultivo de *M. tuberculosis* es el *gold standard* para TBC intestinal, con una especificidad del 100% pero una muy baja sensibilidad, cercana al 10%.¹⁵

Otro método diagnóstico es el basado en técnicas moleculares por PCR. Se basa en la amplificación del genoma de *M. tuberculosis* y puede realizarse directo sobre la muestra biológica o sobre cultivos. En el caso clínico presentado, se realizó GeneXpert® MTB/RIF, una técnica automatizada de PCR en tiempo real que permite obtener resultados en 2 horas y, además, determinar la sensibilidad a isoniazida y rifampicina.¹⁵ Se analizaron muestras de LBA, que resultaron positivas para *M. tuberculosis complex*. La sensibilidad para muestras de biopsia de tejidos con GeneXpert es cercana al 80%-90%, y la especificidad es de 90%-100%;¹⁵ en muestras de materia fecal alcanzan una sensibilidad diagnóstica del 39,1% y una especificidad del 85,7%.¹⁵ Los análisis por PCR de biopsias de mucosa tomados por colonoscopia detectan el gen IS6110 presente únicamente en *M. tuberculosis*, con una especificidad del 95% y una sensibilidad del 30%, con un alto porcentaje de falsos negativos. La técnica de PCR-Múltiplex, capaz de detectar varias secuencias simultáneamente, obtiene mejores resultados, y alcanza una sensibilidad de aproximadamente el 80% y una especificidad cercana al 100%.¹⁵ La complicación más frecuente (hasta un 44%) es la obstrucción intestinal; le siguen la perforación, las fístulas y la hemorragia.¹⁶ La paciente, además de la hemorragia digestiva, presentó una obstrucción de tipo completa, la cual se topografió a nivel de intestino delgado al evidenciarse en la radiología de abdomen la imagen en pila de monedas. Se localiza frecuentemente a nivel de la válvula ileocecal, como presentaba la paciente,¹⁷ debido al tamaño de la luz del intestino delgado y el gran componente linfático, con inflamación, cicatrización y fibrosis a ese nivel. La laparotomía realizada no solo confirmó la estenosis en esta topografía, sino que certificó la perforación intestinal vinculada al proceso ulcerado infeccioso. La perforación es la segunda complicación más frecuente y alcanza una mortalidad aproximada del 30%.¹⁶ La ci-

rugía también es un recurso complementario al tratamiento farmacológico en caso de complicaciones como hemorragia severa, obstrucción, formación de abscesos y fístulas grandes o refractarias. Existe evidencia no concluyente sobre el beneficio y la seguridad de la dilatación endoscópica con balón aplicada específicamente a las estenosis de la válvula ileocecal y el colon por afectación de la TBC.⁵ Tanto la cirugía como las intervenciones endoscópicas deben adaptarse al sitio específico de la infección y al tipo de lesión involucrada.⁵

El tratamiento de la TBC intestinal es discutido; la mayoría de los expertos recomiendan una terapia similar a la utilizada para la TBC pulmonar activa. Esta consiste en la combinación de drogas con efecto bactericida y esterilizantes, en forma prolongada (no menor a 6 meses), continua y supervisada.⁹ Sin embargo, los datos sobre la duración del tratamiento siguen siendo controvertidos.⁵ Aunque algunos datos retrospectivos han sugerido que la terapia de corta duración (6 meses) es suficiente, muchos de los resultados son extrapolados de otros sitios de afectación extrapulmonar y no directamente de estudios que involucran casos de tuberculosis intestinal.⁵

En un estudio prospectivo aleatorizado con 197 pacientes con TBC abdominal, no se encontraron diferencias en cuanto a la respuesta clínica entre los 6 y 9 meses de tratamiento (91,5% vs. 90,8%).¹⁹ Los fármacos recomendados de primera línea son los utilizados en este caso: isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida.⁹ Los efectos adversos más frecuentemente reportados son náuseas, vómitos y hepatotoxicidad.⁹ El uso de medicamentos inyectables para TBC, en caso de afectación gastrointestinal grave, podría ser una opción a considerar, pero falta evidencia concluyente en este sentido.²⁰

La hipoalbuminemia aumenta la morbimortalidad posquirúrgica al afectar negativamente la cicatrización de las heridas, aumentar el riesgo de infecciones y retrasar la recuperación. Además, puede explicar niveles séricos subterapéuticos de fármacos antituberculosos,¹⁸ que, sumado a la intolerancia digestiva alta que presentaba la paciente, contribuyeron al deterioro progresivo y posterior fallecimiento.

Conclusión

Se discutió el caso de una mujer de 53 años inmunocompetente con una TBC pulmonar e intestinal y complicaciones como desnutrición, oclusión y perforación intestinal. La relevancia de revisar este caso radica en que el diagnóstico debe sospecharse incluso en inmunocompetentes, y más si el paciente presentó el antecedente de la infección en el pasado. El mimetismo con otras enfermedades intestinales puede retrasar el diagnóstico,

por lo que el debut con complicaciones es frecuente y el inicio del tratamiento no siempre puede evitar una mala evolución.

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

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

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

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

Aviso de derechos de autor



© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Bazzano B, Pontet Y, Arriola A y col. Tuberculosis intestinal en paciente inmunocompetente: reporte de un caso. Acta Gastroenterol Latinoam. 2024;54(1):84-91. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.341>

Referencias

1. WHO. Global tuberculosis report 2022. Ginebra: World Health organization; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. chlaep.org.uy. [internet]. Datos nacionales, situación de tuberculosis en Uruguay 2021, sitio web disponible en: <https://chlaep.org.uy/programa-nacional-de-control-de-tuberculosis/estadisticas/>
3. Miranda L, Lanz C, Nozar F. Tuberculosis abdominal. Rev. Méd. Urug. [Internet]. [citado 10 de mayo de 2021]. 2012;28(3):199-04. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/index.php/rmu/article/view/340>

4. Machuca I, Vidal E, de la Torre-Cisneros J. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(6):366-74.
5. Choi EH, Coyle WJ. Gastrointestinal Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6).
6. Horvath KD, Whelan RL. Intestinal tuberculosis: return of an old disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):692-6.
7. Muneef MA, Memish Z, Mahmoud SA, *et al*. Tuberculosis in the belly: a review of forty-six cases involving the gastrointestinal tract and peritoneum. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(5):528-32.
8. Wu DC, Averbukh LD, Wu GY. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Peritoneal Tuberculosis: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(2):140-8.
9. CHLAEP. Guía nacional para el manejo de la tuberculosis. Montevideo: CHLAEP, tercera edición, noviembre de 2016. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2018/08/guia-nacional-para-el-manejo.pdf>
10. Jehangir W, Khan R, Gil C, Baruiz-Creel M, Bandel G, Middleton JR, Sen P. Abdominal Tuberculosis: An Immigrant's Disease in the United States. *N Am J Med Sci*. 2015;7(6):247-52.
11. Bhansali SK. Abdominal tuberculosis. Experiences with 300 cases. *Am J Gastroenterol*. 1977;67(4):324-37. PMID: 879148.
12. Barzegari S, Afshari M, Movahednia M, *et al*. Prevalence of anemia among patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Tuberc*. 2019;66(2):299-307.
13. Sato S, Yao K, Yao T, Schlemper RJ, Matsui T, *et al*. Colonoscopy in the diagnosis of intestinal tuberculosis in asymptomatic patients. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(3):362-8.
14. Kirsch R, Pentecost M, Hall Pde M, Epstein DP, Watermeyer G, Friederich PW. Role of colonoscopic biopsy in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *J Clin Pathol*. 2006;59(8):840-4.
15. Maulahela H, Simadibrata M, Nelwan EJ, *et al*. Recent advances in the diagnosis of intestinal tuberculosis. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):89.
16. Sefr R, Rotterová P, Konečný J. Perforation peritonitis in primary intestinal tuberculosis. *Dig Surg*. 2001;18(6):475-9.
17. Nguyen VH. Intestinal obstruction due to tuberculosis. *Asian J Surg*. 2002; 25(2):145-8.
18. Bernhard J S, Bhatia G, Knauer C M. Gastrointestinal tuberculosis: an eighteen-patient experience and review. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30:397-402.
19. Govind M, Uday G, Balakrishnan R, *et al*. Intermittent Directly Observed Therapy for Abdominal Tuberculosis: A Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing 6 Months Versus 9 Months of Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(5):750-7.
20. Goldani L Z, Spessatto C O, Nunes DL, *et al*. Management of Severe Gastrointestinal Tuberculosis with Injectable Antituberculous Drugs. *Trop Med Health*. 2015;43(3):191-4.

Páncreas ectópico en vesícula biliar: reporte de un caso y revisión de la literatura

Fernanda Alicia Baldeón Figueroa¹  · Jean Zamora Medina²  · Omar Santos Moreno³ 
Laura Gabriela Soriano Tochmani⁴  · Georgina Loyola Rodríguez⁵  · Jorge Antonio
Rojas González⁶  · Federica Riccio Cuomo⁴ 

¹ Patóloga pediatra.

² Residente de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

³ Jefe del Departamento de Radiología.

⁴ Universidad Anáhuac Puebla, Escuela de Medicina, San Andrés Cholula, Puebla, México.

⁵ Jefa del Departamento de Anatomía Patológica.

⁶ Radiólogo oncólogo.

Hospital ISSSTEP, Avenida Ejido, Puebla, 72550 Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla, México.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):92-97

Recibido: 16/12/2024 / Aceptado: 14/02/2024 / Publicado online: 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.378>

Resumen

El páncreas heterotópico en la vesícula biliar es una lesión rara, asintomática, que se ha identificado en pacientes que cursan con colelitiasis u otras enfermedades de la vía biliar, siendo un diagnóstico incidental hasta el momento en que se reporta mediante el diagnóstico histopatológico. Descripto por primera vez en 1916 por Otschkin, desde entonces se han reportado en la literatura mundial 41 casos; este sería

el caso 42, cuarto a nivel nacional y el primero en reportarse a nivel estatal.

Se presenta el caso de una paciente femenina en la cuarta década de la vida, cuya manifestación clínica fue la de un cólico biliar secundario a una colecistitis crónica agudizada diagnosticada en base a la clínica y el ultrasonido. Una vez realizada la colecistectomía, el diagnóstico histopatológico fue páncreas ectópico en la pared de la vesícula biliar, colecistitis crónica agudizada y litos puros de colesterol.

Palabras claves. Páncreas, colelitiasis, colecistitis.

Ectopic Pancreas in Gallbladder: A Case Report and Review of the Literature

Summary

Heterotopic pancreas in the gallbladder is a rare and asymptomatic lesion, which has been identified in patients with cholelithiasis or other diseases of the biliary tract, being an incidental diagnosis so far reported by histopathological diagnosis. Forty-one cases have been reported in the world literature, so it would correspond to the number 42; described for the first time since 1916 by Otschkin the fourth at a national level and the first reported at the state level.

Correspondencia: Federica Riccio Cuomo
Correo electrónico: fede.riccio00@gmail.com

We present a female patient in the fourth decade of life. With biliary colic secondary to acute chronic cholecystitis by clinical and ultrasound, the histopathological diagnosis was ectopic pancreas in the gallbladder wall, acute chronic cholecystitis, and pure cholesterol lithiasis.

Keywords. *Pancreas, cholelithiasis, cholecystitis.*

Introducción

El tejido pancreático ectópico se considera una anomalía embriológica, el cual se define por la presencia de tejido pancreático normal en una localización atípica.¹⁻³ Los sitios más frecuentes según la literatura internacional son el estómago, el duodeno y el intestino delgado y, con muy poca frecuencia, la vesícula biliar, el bazo, el pulmón, el mediastino, el hígado e incluso la trompa de Falopio.^{4, 5, 6}

Histológicamente, es similar al páncreas normal. Puede contener glándulas exocrinas, ductos e incluso se han reportado algunas piezas con islotes de Langerhans y se ha clasificado dependiendo de la diferenciación histológica.

El páncreas se desarrolla por dos esbozos: uno ventral y otro dorsal. La yema pancreática ventral se desarrolla unida al conducto que formará el colédoco y la vesícula biliar. A medida que el duodeno rota hacia la

derecha y adquiere su característica configuración en “C”, la yema pancreática ventral se desplaza dorsalmente junto con el colédoco,^{7,8} siendo probable que parte del páncreas primitivo quede integrado y desplazado en el colédoco o la vesícula biliar, originándose de esta manera la ectopia.

El páncreas heterotópico fue descrito por primera vez por Jean Schultz en 1729, y definido como tejido pancreático en una localización anatómica que no tiene relación con la glándula pancreática.⁶

Actualmente, se conocen dos hipótesis respecto de su etiología: la primera es la implantación de tejido pancreático embrionario al momento de la rotación intestinal hacia la sexta semana de gestación, y la segunda es la metaplasia pancreática inapropiada de tejido endodérmico durante la embriogénesis.⁹

El páncreas ectópico que se presenta en la vesícula biliar es poco frecuente y raro. Hasta el año en curso se han reportado 41 casos en la literatura internacional,^{5,6} Su prevalencia del 0,5% es marcadamente más baja, en comparación con aquellos casos localizados en el sitio más frecuente (estómago), cuya prevalencia es de hasta un 25% - 38%.^{10, 11} La primera clasificación de páncreas ectópico fue descrita por Von Heinrich y luego modificada por Gaspar Fuentes. Allí se describe 4 tipos (Tabla1).^{12, 13}

Tabla 1. *Clasificación de páncreas ectópico modificada por Gaspar Fuentes*

Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Tejido pancreático con acinos, ductos e islotes como en la glándula pancreática.	Variante canalicular, con ductos pancreáticos.	Páncreas exocrino, con tejido acinar.	Páncreas endocrino, con islotes celulares.

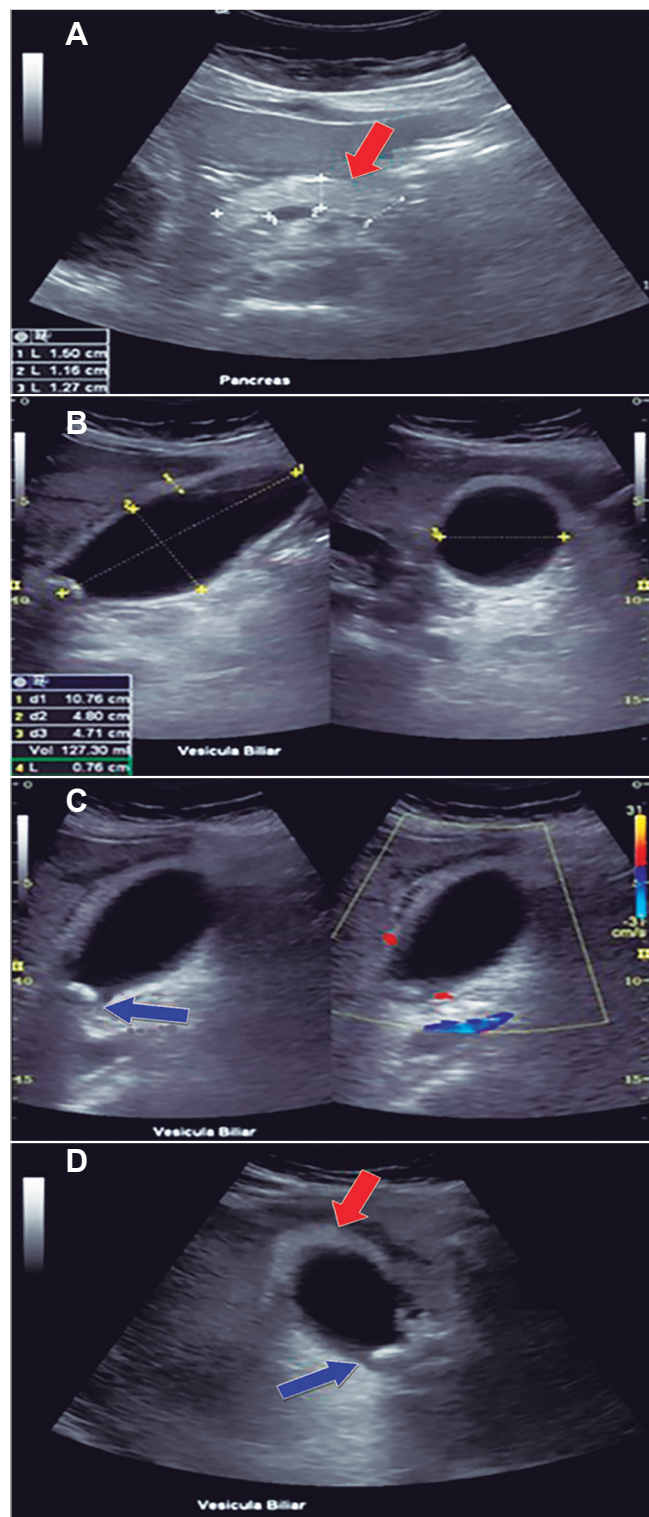
Caso clínico

Paciente femenina de 39 años, residente del estado de Puebla, que acudió al servicio de urgencias del hospital ISSSTEP, refiriendo dolor en hipocondrio derecho de 4 días de evolución, con escala de evaluación a la algia 10/10. Además, presentó náuseas y vómitos. A la exploración, la paciente presentaba sobrepeso, con un índice de masa corporal de 27.7, frecuencia cardíaca de 118 latidos por minuto, temperatura de 38.5°, signo de Murphy positivo sugestivo de colecistitis, si bien la paciente mencionó antecedente de litiasis vesicular de 10 años de evolución, los estudios de laboratorio mostraron leucocitosis de

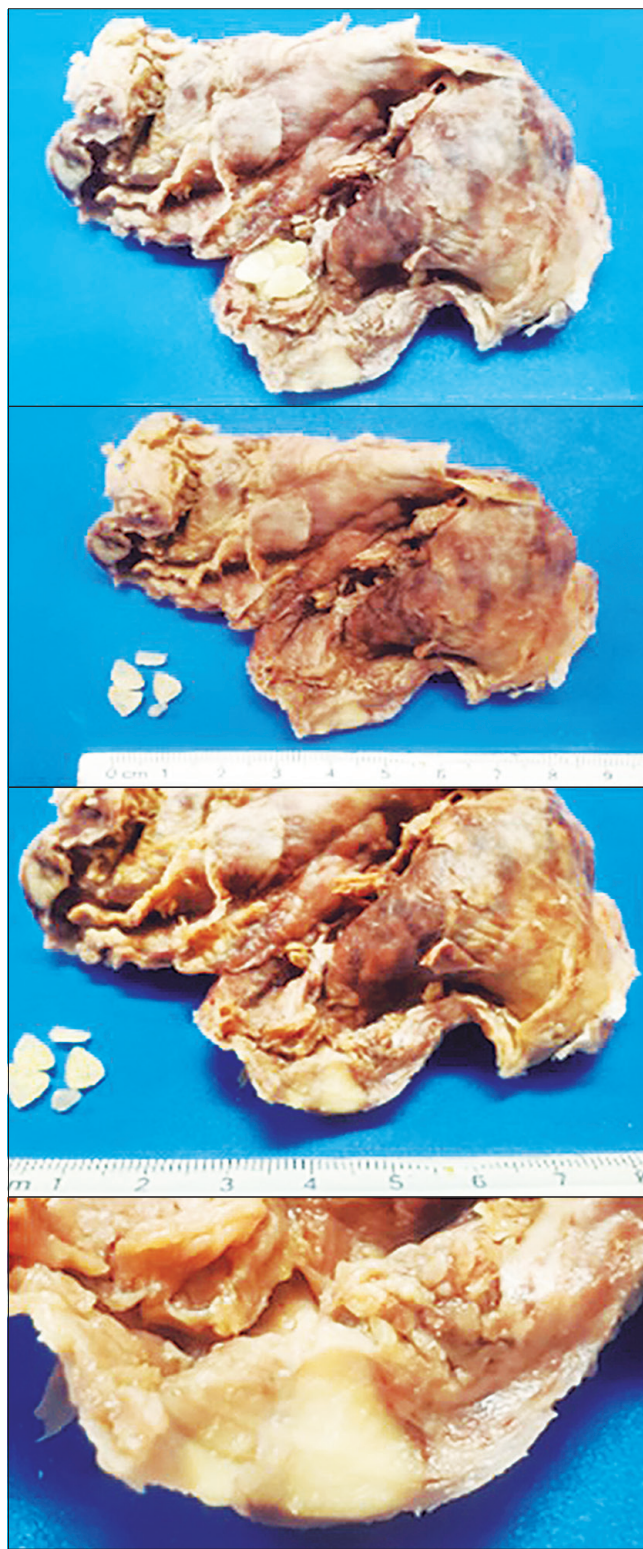
16,23 x10³ mm³ a expensas de neutrófilos.

Se solicitó un ultrasonido de hígado, vesícula biliar y páncreas, el cual evidenció una imagen hiperecoica en fondo de la vesícula biliar compatible con lito, engrosamiento de la pared y signo de Murphy ecográfico positivo, compatible con colecistitis crónica agudizada más hidrocolecisto por volumen vesicular de 127,30 cc (Figura 1).

El servicio de cirugía general realizó colecistectomía laparoscópica sin incidentes reportados, con diagnóstico posoperatorio de colecistitis crónica litiasica más piocollecisto. Se envió la pieza quirúrgica para estudio histopatológico (Figuras 2 y 3).

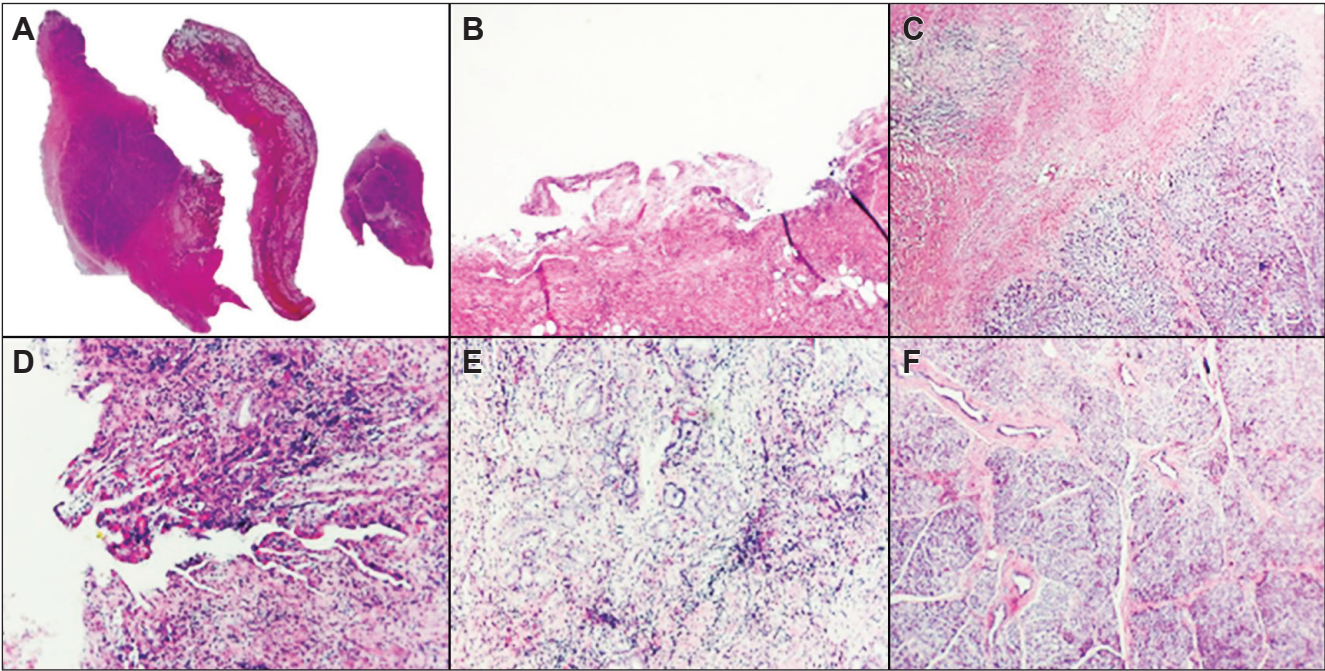
Figura 1. Ultrasonido en escala de grises, con transductor convexo

A. Páncreas de características ecográficas normales (flecha roja). B. Vesícula biliar en corte sagital y transversal, diámetros máximos y volumen 127.30 ml. Pared de 0.76 cm. C. Imagen hiperdensa localizada en cuello vesicular que proyecta sombra acústica posterior (flecha azul), compatible con lito. Al uso de Doppler color, se muestra escaso realce de la pared vesicular. D. Paciente en decúbito lateral izquierdo. Sin movilización de lito (flecha azul). Pared vesicular engrosada, aspecto isocogénica en comparación a la ecogenicidad del páncreas (flechas rojas).

Figura 2. Producto de colecistectomía

Vesícula biliar que mide 6 x 5 x 2 cm, no se identifica cuello vesical ni ganglio cístico, la serosa es café clara, anfractuosa, congestiva, al corte el espesor de la pared es variable entre 0.2 a 1.4 cm, la mucosa es anfractuosa, se observan escasos litos cristalinos, refringentes, friables. Al corte se identifica en la pared de la vesícula un nódulo bien delimitado de 1 x 0.8 x 0.7 cm, blanquecino, que macroscópicamente está a 0.1 cm de la serosa y no parece ser dependiente de la mucosa.

Figura 3. Cortes histológicos



A. Pared de vesícula biliar. B y D. No se observa epitelio de superficie, con datos de necrosis isquémica e hipoxia tisular. C y F. Entre la mucosa y la muscular se identifica el nódulo descrito en el estudio macroscópico que se encuentra conformado por múltiples formaciones acinares organizadas, entre ellas se identifican islas de células con un citoplasma ligeramente más claro, entre estas formaciones se identifican conductos los cuales tienen un epitelio cúbico simple sin atipia. La muscular presenta ligero aumento del espesor, con edema e hipoxia tisular, infiltrado inflamatorio agudo a expensas de neutrófilos y ocasionales linfocitos maduros. E. De manera focal algunos senos de Ashoff Rokitansky.

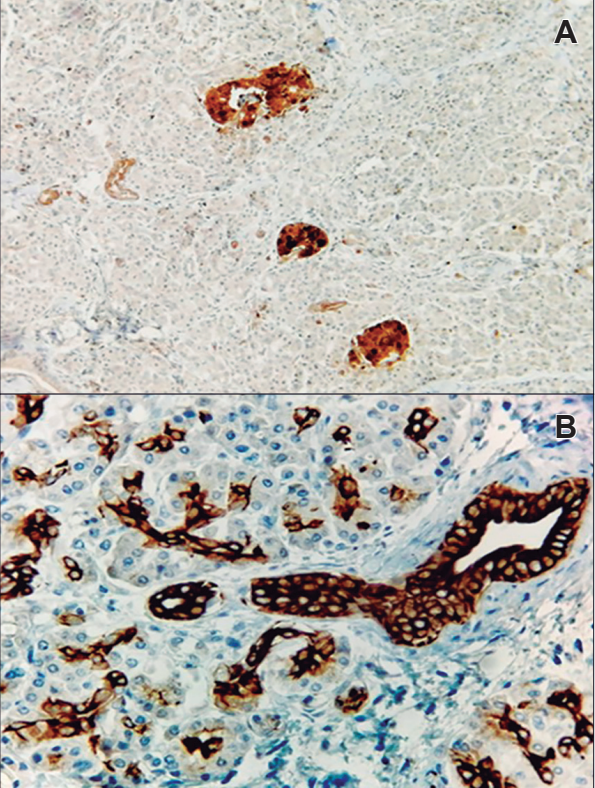
Se realizó el estudio de inmunohistoquímica, que presentó un inmunoperfil CK 7 positivo en epitelio de los ductos, enolasa neuronal específica, cromogranina y CD56 positivo en los islotes de células de Langerhans, lo cual demostró la diferenciación del parénquima pancreático ectópico correspondiente a una categoría tipo I de la Clasificación para páncreas ectópico (Tabla 2) (Figura 4).

Se determinó el diagnóstico histopatológico de: colecistitis crónica agudizada, necrosis isquémica, hipoxia tisular sostenida, páncreas ectópico de 1 cm de diámetro mayor, colelitiasis (cálculos puros de colesterol).

Table 2. Estudio de inmunohistoquímica

Anticuerpo	Resultado
CK7	Positivo en ductos
Enolasa neuronal específica	Positivo en islotes de células
Cromogranina	de Langerhans
CD56	

Figura 4. Estudio de inmunohistoquímica



Se demuestra la diferenciación del tejido pancreático ectópico A. Enolasa neuronal específica, B. Conductos biliares.

Discusión

Este caso es interesante por la rareza de su naturaleza, por lo que cada vez que se presenta debe ser reportado. En nuestro caso, se identificó tejido pancreático ectópico en la pared de la vesícula biliar, que es un sitio poco frecuente y raro: hasta el año en curso se han reportado 41 casos en la literatura internacional.^{5,6}

Epidemiológicamente, se puede encontrar a cualquier edad, pero es más frecuente entre la cuarta y la quinta década de la vida, como ocurre en nuestro caso. Se ha descrito que el páncreas ectópico en la vesícula biliar es más común en hombres;¹ sin embargo, se diagnostica con más frecuencia en mujeres, debido a que estadísticamente la patología vesicular quirúrgica es más frecuente en el sexo femenino, como ocurre en nuestro caso, que se presentó con manifestaciones clínicas de cólico biliar.^{1,10}

En este caso, el tejido ectópico pancreático fue un hallazgo incidental mediante la examinación anatómopatológica, como en todos los casos descritos en la literatura, ya que hasta el momento es el patrón de oro para el diagnóstico.

En retrospectiva, analizando las imágenes del ultrasonido, se piensa que pudo haber una relación entre la ecogenicidad de la pared vesicular y la ecogenicidad en el páncreas, ya que notamos que ambos segmentos tenían similitudes ecográficas, coincidiendo con el nódulo descrito por patología; sin embargo, al ser una entidad poco frecuente, aun en manos experimentadas puede pasar desapercibido en el área de imagen.

Conclusión

Considerando el diagnóstico de este caso, creemos conveniente reportarlo para facilitar la identificación y el diagnóstico oportuno en casos futuros, además de contribuir y enriquecer el conocimiento médico.

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

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

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

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

Aviso de derechos de autor



© 2024 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Baldeón Figueroa F A, Zamora Medina J, Santos Moreno O, Soriano Tochiman L G. Páncreas ectópico en vesícula biliar: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2024;54(1):92-97. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.378>

Referencias

- Sharma SP, Sohail SK, Makkawi S, Abdalla E. Heterotopic pancreatic tissue in the gallbladder. *Saudi Med J*. 2018;39(8):834-7. DOI: 10.15537/smj.2018.8.22602
- Mutschmann PN. Aberrant pancreatic tissue in the gallbladder wall. *American Journal of Surgery*. 1946 Aug;72:282-3. DOI: 10.1016/0002-9610(46)90432-1. PMID: 20993657
- Vera Velasco C, Cruz Ortiz H, Pérez Espinosa J, Ortega Maldonado P. Tejido pancreático heterotópico en la vesícula biliar. Presentación de un caso. *Revista médica del Hospital General de México*. 2007;70(2):82-4.
- Koukourakis IM, Perente Memet MS, Kouroupi M, Simopoulos K. Ectopic Pancreatic Tissue Adherent to the External Gallbladder Wall. *Case Rep Gastroenterol*. 2018;12(1):170-5. <https://doi.org/10.1159/000488445>
- Zamora GP, Yagui UC, Somocurcio PJ, Goicochea AR. Páncreas ectópico incidental en vesícula biliar: reporte de caso. 2022;22(2):414-7. DOI: 10.25176/RFMH.v22i2.4397
- Al-Shraim M, Rabie ME, Elhakeem H, Kandeel A, Shah MT, Jamil S. Pancreatic heterotopia in the gallbladder associated with chronic cholecystitis: a rare combination. *JOP*. 2010;11(5):464-6. PMID: 20818117.
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. (Eds.). (2020). *Embriología Clínica*. 9a edición. Elsevier. Pp. 223-5.
- Ylgovsky Weintraub L, Kleinfinger Marcuschamer S, De León Bojorge B. Páncreas ectópico en vesícula biliar. Hallazgo incidental. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 1998;43(3):118-20.
- Lai EC, Tompkins RK. Heterotopic pancreas. Review of a 26-year experience. *Am J Surg*. 1986;151(6):697-700.

10. Hernández Amador JF, Arredondo Ortiz MA, Villanueva Sáenz E, Romo Aguirre C, González Sánchez CB. Páncreas ectópico en antro gástrico. *Acta médica grupo Ángeles* (2017);15(2):127-129.
11. Motta-Ramírez GA, Ruiz Artega JD, Cabanillas Segura A, Melgoza Montañez D, Barinagarrenteria Aldatz R. Hallazgos por imagen seccional de variantes congénitas pancreáticas y su correlación clínica. *Anales de la Radiología México*. 2011; 2:75-83.
12. Sathyanarayana SA, Deutsch GB, Bajaj J, *et al.* Ectopic pancreas: A diagnostic dilemma. *Int Journal Angiol*. 2012; 21:177-80. DOI: [10.1055/s0032-1325119](https://doi.org/10.1055/s0032-1325119)
13. Gaspar Fuentes A, Campos Tarrech JM, Fernández Burgui JL, Castells Tejón E, Ruiz Rossello J, Gómez Pérez J, *et al.* [Ectopias pancreáticas]. *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1973;39(3):255-68.

Tumor de células granulares esofágico, metodología de estudio y diagnósticos diferenciales: reporte de un caso

Guillermo Carnevale  · Sergio Mauricio Rubel Cohen  · Guillermo D'Ottavio  · Jordana De Melo  · Daniel Pozzi  · Federico Bucciarelli  · Juan Cardona 

Hospital Italiano Rosario, Santa Fe, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(1):98-102

Recibido: 17/08/2023 / Aceptado: 27/02/2024 / Publicado online: 25/03/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.342>

Resumen

El tumor de células granulares es una neoplasia que se origina de las células de Schwann. La localización esofágica es infrecuente. Si bien ciertas características endoscópicas caracterizan a estas lesiones, para su correcto diagnóstico es necesario utilizar el ultrasonido endoscópico junto al examen histopatológico con análisis inmunohistoquímico. **Reporte de caso.** Varón de 56 años que consulta por disfagia y pirosis. En el estudio endoscópico se observa a nivel del tercio inferior esofágico una lesión elevada subepitelial, con zonas de erosión mucosa. Se realiza una ecoendoscopia que muestra una lesión hipocogénica, de límites definidos, que asienta sobre la capa muscularis mucosae. La lesión se extrae me-

dante la técnica de disección submucosa endoscópica. Finalmente, tras la utilización de inmunohistoquímica se arriba al diagnóstico de tumor de células granulares, observándose la expresión de la proteína S100 y el marcador CD68 positivos. **Conclusión.** El tumor de células granulares es una causa infrecuente de lesión subepitelial esofágica. Su principal diagnóstico diferencial son los tumores estromales. La ecoendoscopia y el análisis histopatológico con utilización de inmunohistoquímica son fundamentales para su correcto diagnóstico y posterior tratamiento.

Palabras claves. Tumor de células granulares, endoscopia digestiva, disección endoscópica submucosa, ecoendoscopia.

Esophageal Granular Cell Tumor Methodology and Differential Diagnosis: A Case Report

Summary

Granular cell tumor is a neoplasm that originates from Schwann cells. Esophageal localization is rare. Although certain endoscopic features characterize these lesions, endoscopic ultrasound together with histopathological examination with immunohistochemical analysis are essential for their correct diagnosis. **Case report.** A 56-year-old male consulted for dysphagia and pyrosis. Endoscopic examination re-

Correspondencia: Guillermo Carnevale
Correo electrónico: carnevaleguillermo@gmail.com

vealed an elevated subepithelial lesion in the lower third of the esophagus with areas of mucosal erosion. Echoendoscopy showed a hypoechogenic lesion with defined borders located on the muscularis mucosae layer. The lesion was removed using an endoscopic submucosal dissection technique. Finally, after the use of immunohistochemistry, the diagnosis of granular cell tumor was reached, with positive expression of S100 protein and CD68 marker. **Conclusion.** Granular cell tumor is a rare cause of esophageal subepithelial lesion. Its main differential diagnosis is stromal tumor. Echoendoscopy and histopathologic analysis with the use of immunohistochemistry are essential for its correct diagnosis and subsequent treatment.

Keywords. Granular cell tumor, digestive endoscopy, endoscopic submucosal dissection, echoendoscopy.

Abreviaturas

TCG: Tumor de células granulares.

SNP: Sistema nervioso periférico.

USE: Ultrasonido Endoscópico.

VEDA: Videoendoscopia digestiva alta.

TCMS: Tomografía computada multislice.

IHQ: Inmunohistoquímica.

GIST: Tumores del estroma gastrointestinal.

RME: Resección mucosa endoscópica.

DSE: Disección submucosa endoscópica.

H&E: Hematoxilina - eosina.

TC: Tomografía computada.

AP: Anatomía patológica.

Introducción

Los tumores de células granulares (TCG) son neoplasias infrecuentes y benignas en su mayoría, que se originan de las células de Schwann del sistema nervioso periférico (SNP). El compromiso gastrointestinal es infrecuente, siendo el esófago el sector más afectado.¹

El ultrasonido endoscópico (USE), constituye una herramienta diagnóstica importante. Por un lado, permite realizar la punción para el estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico; por otro, permite definir las diferentes opciones terapéuticas: resección mucosa o disección submucosa endoscópica.²

En esta ocasión presentamos el hallazgo endoscópico de un TCG esofágico que requirió la extirpación con técnica de disección submucosa endoscópica, arribando al diagnóstico definitivo mediante la utilización de técnicas de inmunohistoquímica.

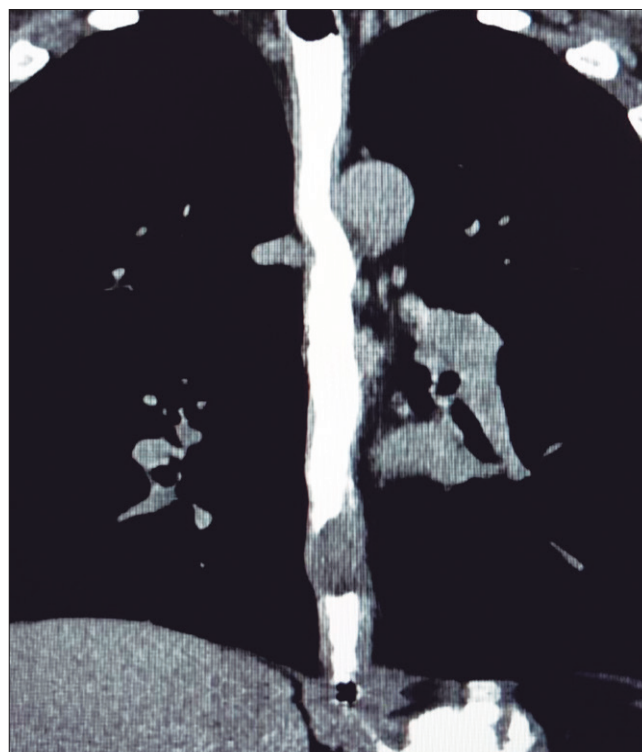
Caso clínico

Paciente varón de 56 años, que consultó por pirosis y disfagia, indicándose la realización de una videoendoscopia digestiva alta (VEDA). Se observó en el tercio inferior esofágico una lesión elevada, erosionada, con un tamaño estimado de 20 mm, subpediculada y de aspecto subepitelial (Figura 1). Presentaba una importante dureza al tacto con el fórceps de biopsia. Se realizó una tomografía computada multislice (TCMS) de tórax, observando la lesión en la pared del tercio inferior esofágico, hipodensa y homogénea, sin compromiso del mediastino ni de órganos vecinos (Figura 2).

Figura 1.



Figura 2.



Posteriormente, el USE informó una lesión redondeada, hipoeoica, de 25 x 16 mm de diámetro, localizada en la capa *muscularis mucosae*, en íntimo contacto con la submucosa (Figura 3). Se realizó la punción con aguja de 19G, informándose tumor de células granulares, inmunohistoquímica (IHQ) con expresión de proteína S100 y marcador CD68 fuertemente positivos (Figuras 4, 5, 6 y 7).

Debido a las características de la lesión (tamaño > a 2 cm y origen en capa *muscularis mucosae*), se decide retirarla con técnica de disección submucosa.

Figura 3. Ecoendoscopia con punción



Figura 4. Hematoxilina Eosina Citoplasma con Células Granulares sin Atipia

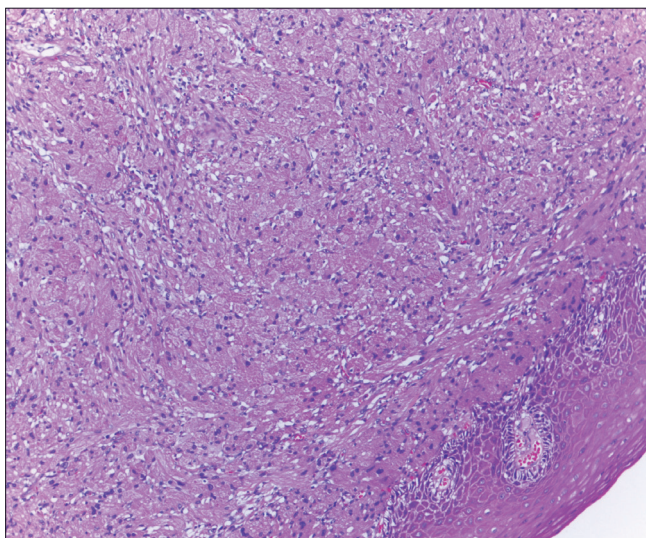


Figura 5. Tincion Pas Resaltando Granulado Citoplasmático

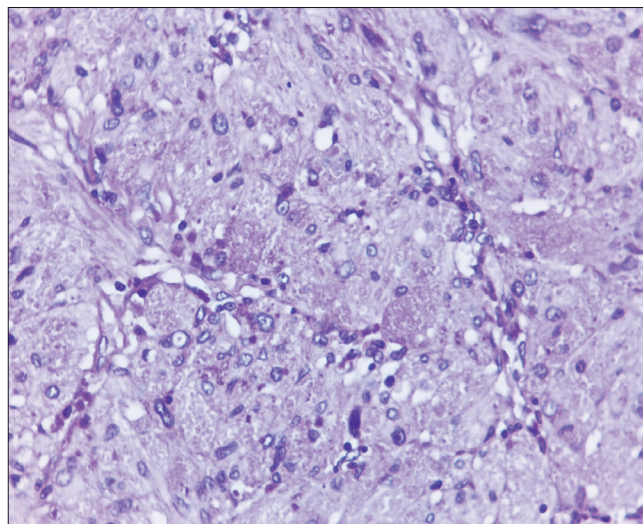


Figura 6. IHQ expresion cd 68 positivo

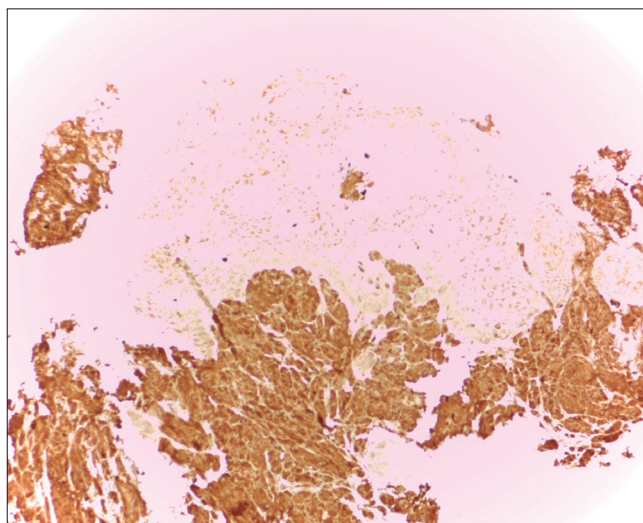
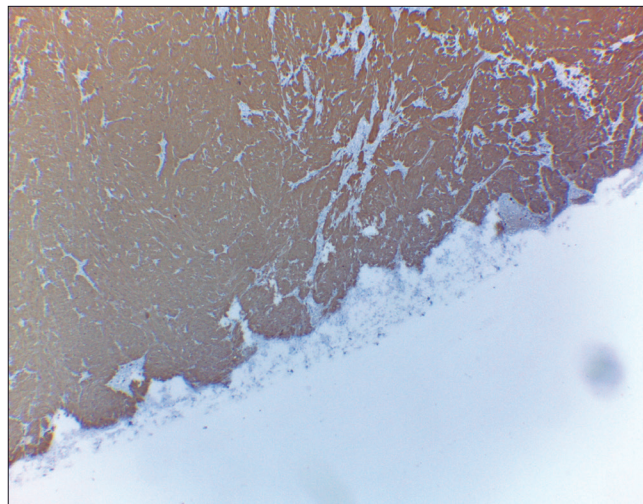


Figura 7. IHQ expresion positiva para proteina S 100



Finalmente, a los 3 meses del procedimiento terapéutico, se realiza el control endoscópico observando la mucosa esofágica cicatrizal sin complicaciones tardías. (Figuras 8 y 9).

Figura 8.

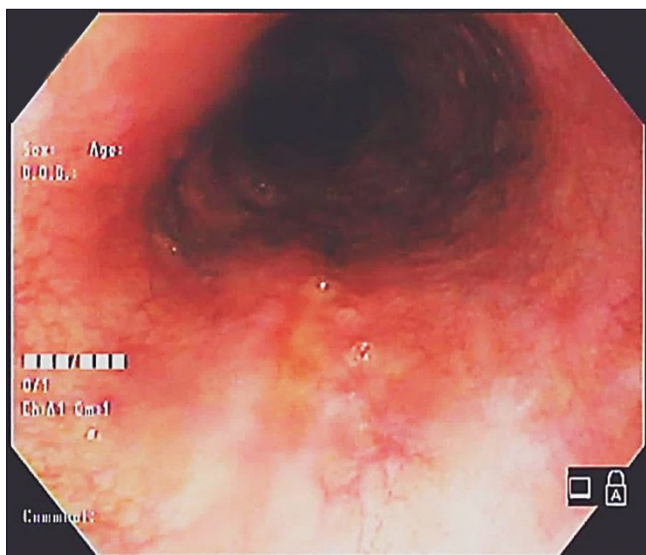
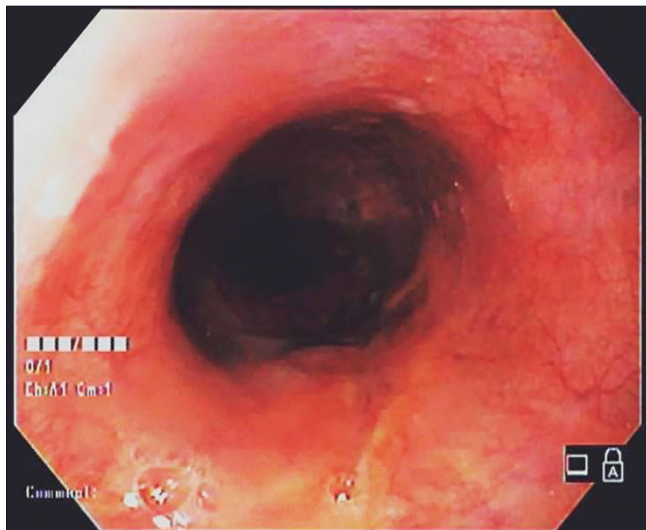


Figura 9.



Discusión

Los TCG son neoplasias infrecuentes. Fueron descritos por Abrikossoff en 1926 como un mioblastoma de células granulares.³ Posteriormente, por técnica de IHQ se supo que su origen estaba en las células de Schwann del SNP.⁴

En general, son tumores de comportamiento benigno, aunque pueden existir formas malignas, en especial las que adquieren un tamaño > a 5 cm.⁵

La edad de presentación oscila entre los 19 y 65 años, con predilección por el sexo femenino.⁶

El compromiso del aparato digestivo es infrecuente. El esófago es el sitio del tracto gastrointestinal afectado con mayor frecuencia y su primera descripción a este nivel fue en el año 1931.⁷

A nivel esofágico, suelen ubicarse en el tercio distal y por lo general son asintomáticos, siendo diagnosticados como un hallazgo endoscópico. Cuando son múltiples y/o mayores de 1 cm pueden presentar síntomas de piro-sis, reflujo y/o disfagia.⁸

En nuestro paciente la lesión resultó ser de 2.5 cm en su diámetro mayor y podría interpretarse como sintomática; además los síntomas desaparecieron tras su resección.

Endoscópicamente suelen ser tumores sésiles, de superficie blanquecina y con mucosa respetada, aunque pueden estar erosionados o incluso ulcerados, como en nuestro caso.⁹

Con el USE, se observan hipocogénicos y homogéneos, afectando mucosa y/o submucosa.

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen: GIST, leiomiomas, neurofibromas y xantomas.¹⁰

La IHQ constituye una herramienta fundamental para su diagnóstico. Presentan positividad para proteína S100; CD68 y CD56, entre otros marcadores de menor frecuencia.¹¹

En la actualidad, no existe un consenso sobre su tratamiento. Son pocos los estudios que discuten el manejo de estas lesiones. Además, la información disponible proviene de casos aislados o de series con un reducido número de pacientes, y no se cuenta con estudios aleatorizados y controlados que evalúen las diferentes opciones terapéuticas.

Se sugiere que las lesiones < 1 cm sean controladas por USE anualmente. Por otra parte, las de mayor tamaño, sintomáticas y/o de rápido crecimiento deberán ser tratadas. En tal sentido, el abordaje endoscópico es preferido por sobre la resección quirúrgica tradicional, resultando menos invasivo y con baja tasa de complicaciones.¹²

La resección mucosa, constituye la técnica endoscópica más utilizada, presentando como limitantes, el tamaño de la lesión > 1 cm y el compromiso de la capa *muscularis mucosae* o profunda.¹³

Por su parte la disección submucosa, realizada por profesionales capacitados, resulta una técnica ideal, con posibilidad de extracción de lesiones de mayor tamaño y en bloque desde capas más profundas como la submucosa.¹³

Conclusión

Los TCG deben ser considerados como posibilidad diagnóstica en las lesiones subepiteliales del esófago. En

general, son tumores benignos, pero con posibilidad de malignizarse en un bajo porcentaje de los casos. El USE constituye una herramienta fundamental para su estudio y evaluación. En la actualidad no existe un consenso sobre su tratamiento. Las técnicas endoscópicas utilizadas son la resección mucosa y la disección submucosa, siendo esta última de elección en lesiones de gran tamaño y que comprometan capas profundas. Finalmente, se recomienda el seguimiento endoscópico por la posibilidad de recurrencia, principalmente en aquellas lesiones que presentaron rápido crecimiento y/o gran tamaño.

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

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

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

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

Aviso de derechos de autor



© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Carnevale G, Cohen S M R, D'Ottavio G y col. Tumor de células granulares esofágico, metodología de estudio y diagnósticos diferenciales: reporte de un caso. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2024;54(1):98-102. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.342>

Referencias

1. Christopher PR, Kingsley PA, Bedi HS, Kwatra KS, Rathore S, *et al*. Large mid-esophageal granular cell tumor: Benign versus malignant. *Rare Tumors*. 2015;7:76-83.
2. Thumallapally N, Ibrahim U, Kesavan M, *et al*. Esophageal Granular Cell Tumor: A Case Report and Review of Literature. *Cureus* 8(9):e782.
3. A. Abrikossoff, Über myome, ausgehend von der quergestreiften willkuerlichen muskulatur. *Virchows Arch Pathol Anat*: 215-233.
4. Chen WS, Zheng XL, Jin L, Pan XJ, Ye MF. Novel diagnosis and treatment of esophageal granular cell tumor: Report of 14 cases and review of the literature. *Ann Thoraci Surg* 2014;97:296-302.
5. G. Bellezza, R. Colella, A. Sidoni *et al*. Immunohistochemical expression of Galectin-3 and HBME-1 in granular cell tumors: A new finding. *Histopathol* 23:1127-1127.
6. Johnston MJ, Helwig EB. Granular cell tumors of the gastrointestinal tract and perianal region: a study of 74 cases. *Dig Dis Sci*.1981;26:807-16.
7. Abrikossoff AI. Further studies on myoblasts fibroids. *Virchows Arch Pathol Anat* 1931;280:723-40.
8. Wang H-Q, Liu A-J. Esophageal granular cell tumors: Case report and literature review. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7:123.
9. Zhang M, Sun ZQ, Zou XP. Esophageal granular cell tumor: Clinical, endoscopic and histological features of 19 cases. *Oncol Lett*. 2014;8:551-555.
10. Arecio Peñaloza, Pedro Aponte, Andrés Murillo, Ricardo Carvajal, Gilberto Jaramillo, *et al*. Tumor de células granulares del esófago: reporte de un caso. *Reper med cir*; 26 (3):184-189.
11. Granular cell tumor of the gastrointestinal tract: histologic and immunohistochemical analysis of 98 cases, *et al*. *Human Pathology* (2015) 46, 813-819.
12. Komori K, Akahoshi K, Tanaka Y, Motomura Y, Kubokawa M, *et al*. Endoscopic submucosal dissection for esophageal granular cell tumor using the clutch cutter. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4:17-21.26.
13. Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, *et al*. Advantages of endoscopic submucosal dissection with needle-knife over endoscopic mucosal resection for small rectal carcinoid tumors: a retrospective study. *Surg*. 2010;24:2607-2612.

Solución del caso: Tumores engañosos en una mujer de mediana edad

Viene de la página 41

El caso expuesto derivó en una biopsia percutánea con aguja gruesa; el resultado se interpretó como heman-gioendotelioma epitelioides hepático (HEH) y en consecuencia se optó por un trasplante hepático.

El HEH es una rara neoplasia de origen vascular, de bajo grado de malignidad, cuyo comportamiento es intermedio entre un hemangioma y un hemangiosarcoma. A menudo sucede en mujeres entre los 40 y 50 años, con una incidencia de 0,038/100000 hab./ año y una prevalencia de 1/1000000 hab.¹ Es interesante mencionar que, en contraste con otros tipos de tumores hepáticos primarios, el HEH no surge de una hepatopatía crónica y que, desafortunadamente, su patogénesis es aún desconocida.^{2,3,4} Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables e inespecíficas, y en ocasiones es un hallazgo incidental.¹

En las imágenes se identifican dos patrones típicos: el “periférico”, en una etapa temprana y el “coalescente”, en una etapa tardía (96%).² Se manifiestan de diversos tamaños, pueden ser solitarios o multinodulares (64%-100 %) y mixtos con calcificaciones (15%-25%).^{1,4}

Una de las características para destacar se produce debido a la fibrosis que generan los nódulos adyacentes a la cápsula, hecho que resulta en retracción capsular (96%) y, ocasionalmente, en áreas de hipertrofia compensatoria en los sectores no afectados.^{1,2,3}

En la ecografía son hipocogénicos, mixtos o predominantemente hiperecogénicos, y en la tomografía computada son hipodensos.² En la resonancia magnética se presentan hipo e isointensos en T1, mientras que en T2 son hiperintensos (97%) o heterogéneos.^{4,5} El realce puede ser homogéneo, periférico o en diana.¹ En algunos casos se revela el “signo de la paleta” (4% - 54%) descrito por primera vez en el año 2006 por Alomari y col. Este

signo hace referencia al aspecto que adopta el nódulo (caramelo redondo) con la vena suprahepática o porta que termina su recorrido en el borde del nódulo (palo), evocando a esta golosina.^{1,4}

Por lo tanto, como características radiológicas distintivas de esta entidad se mencionan la distribución nodular periférica con realce anular, la propensión a coalescer en etapas posteriores, la retracción capsular y el “signo de la paleta”, enfatizando estos dos últimos hallazgos.

Para el diagnóstico es indispensable realizar un estudio histopatológico. No obstante, para una mayor precisión diagnóstica deben tenerse en cuenta sus particularidades clínicas y radiológicas. Por este motivo el HEH plantea un desafío diagnóstico.^{1,2}

Si bien no existen protocolos de tratamiento validados, la resección y el trasplante hepático están asociados a una mayor tasa de supervivencia. Sin embargo, el pronóstico es impredecible.^{3,4,5}

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

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

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

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

Aviso de derechos de autor

© 2024 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Meza Galeano L, Lazcano Soliz C, LLina Robledo y col. Tumores engañosos en una mujer de mediana edad. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2024;54(1):103-104. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i1.388>

Referencias

1. Stacchiotti S, Miah AB, Frezza AM, Messiou C, Morosi C, Caraceni A, *et al*. Epithelioid hemangioendothelioma, an ultra-rare cancer: a consensus paper from the community of experts. *ESMO Open* 2021;6(3):100170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090171/>
2. Earnest F IV, Johnson CD. Case 96: Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiology* 2006;240(1):295-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16793987/>
3. Lerut J, Iesari S. Vascular tumors of the liver: a particular story. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018;3:62. <http://dx.doi.org/10.21037/tgh.2018.09.02>
4. Ganeshan D, Pickhardt PJ, Morani AC, Javadi S, Lubner MG, Elmohr MM, *et al*. Hepatic hemangioendothelioma: CT, MR, and FDG-PET-CT in 67 patients-a bi-institutional comprehensive cancer center review. *Eur Radiol* 2020;30(5):2435-42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32002639/>
5. Bruegel M, Muenzel D, Waldt S, Specht K, Rummeny EJ. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: findings at CT and MRI including preliminary observations at diffusion-weighted echoplanar imaging. *Abdom Imaging* 2011;36(4):415-24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20730424/>

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 54 N°1 año 2024